



Fylkesvise forskjeller i forskrivning av klorzapin

ORIGINALARTIKKEL

MORTEN BRIX SCHOU

Avdeling Østmarka
St. Olavs hospital

og

Institutt for psykisk helse

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Han har bidratt med idé, datainnsamling, analyse og tolking av data, utarbeiding av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Morten Brix Schou er spesialist i psykiatri og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLE KRISTIAN DRANGE

Avdeling Østmarka
St. Olavs hospital

og

Institutt for psykisk helse

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Han har bidratt med analyse av data, revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Ole Kristian Drange er ph.d.-student og konstituert overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har aksjer i Nordic Nanovector, som utvikler legemidler for hematologisk kreft. Selskapet har ingen relasjon til klorzapin eller andre legemidler for psykiske lidelser.

SVERRE GEORG SÆTHER

Nidaros distriktpsikiatrisk senter, Psikiatrisk ungdomsteam
St. Olavs hospital

Han har bidratt med analyse og tolking av data, revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Sverre Georg Sæther er ph.d., spesialist i psykiatri og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har aksjer i Nordic Nanovector, som utvikler legemidler for hematologisk kreft. Selskapet har ingen relasjon til klorzapin eller andre legemidler for psykiske lidelser.

BAKGRUNN

Nasjonale retningslinjer anbefaler å tilby klorzapin til pasienter med schizofreni etter to mislykkede forsøk med andre antipsykotiske legemidler. En av hovedmålsettingene med innføringen av pakkeforløp i psykisk helsevern er å gi et likeverdig tilbud til pasienter uavhengig av hvor i landet de bor. Vi ønsket å undersøke forskrivningen av klorzapin i ulike fylker i Norge.

MATERIALE OG METODE

Vi hentet aggregerte data fra Reseptregisteret, Norsk pasientregister og Statistisk sentralbyrå på forskrivning av klozapin, antall pasienter i kontakt med spesialisthelsetjenesten under diagnosen schizofreni og befolkningstall for året 2016.

RESULTATER

I 2016 var det på landsbasis 50 (95 % KI 48–52) brukere av klozapin per 100 000 innbyggere. Antallet var høyest i Troms (76 (95 % KI 63–89) per 100 000 innbyggere) og lavest i Akershus (38 (95 % KI 33–43) per 100 000 innbyggere). Vi fant ingen signifikant korrelasjon mellom forskrivningsraten av klozapin og andelen av befolkningen i fylket under behandling for schizofreni i spesialisthelsetjenesten.

FORTOLKNING

Forskrivningen av klozapin varierer mellom norske fylker og er ikke korrelert med andelen av befolkningen under behandling for schizofreni i spesialisthelsetjenesten. En mulig forklaring på de geografiske forskjellene er ulik grad av implementering av nasjonale retningslinjer.

Klozapin regnes som det mest effektive antipsykotikumet ved behandling av schizofreni (1). På grunn av alvorlige bivirkninger, som agranulocytose, er medikamentet likevel ikke et førstevalg. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser anbefaler å tilby pasienter med behandlingsresistent schizofreni, definert som to mislykkede behandlingsforsøk med andre antipsykotiske legemidler, behandling med klozapin (2). Anbefalingen er samstemt med internasjonale retningslinjer (3–5).

Til tross for enhetlige internasjonale retningslinjer er det en betydelig variasjon i bruk av klozapin mellom nasjoner med sammenlignbare populasjoner. Eksempelvis ble preparatet i 2014 forskrevet til 50 per 100 000 innbyggere i Norge, mot 58, 61, 100 og 189 per 100 000 innbyggere i hhv. Danmark, Sverige, Island og Finland (6). Prevalens av schizofreni kan også variere (7, 8) og således representere en mulig delforklaring på variasjonen i bruk av klozapin mellom nasjoner. Samtidig viser studier at klozapin brukes sjeldnere (9–11) og senere (12) enn anbefalt selv når det foreligger indikasjon.

Pakkeforløp for utredning og behandling i psykisk helsevern for voksne ble implementert 1. januar 2019 (13). En av pakkeforløpets fem målsetninger er å gi et «likeverdig tilbud til pasienter [...] uavhengig av hvor i landet de bor». En undersøkelse av geografiske forskjeller i forskrivningsraten av klozapin kan gi indikasjoner på i hvilken grad pasienter med behandlingsresistent schizofreni får likeverdig medikamentell behandling.

Hovedmålet med studien var å undersøke i hvilken grad forskrivningsraten av klozapin varierte mellom norske fylker i år 2016. Første delmål var å undersøke om forskjellene kunne forklares av ulikheter i andel pasienter med schizofreni med oppfølging fra spesialisthelsetjenesten i de ulike fylkene. Andre delmål var å beskrive forskjellene i forskrivning mellom landets fire regionale helseforetak hos menn og kvinner i ulike aldersgrupper. Tredje delmål var å undersøke om forskjellene i forskrivning av klozapin mellom landets fire regionale helseforetak kunne forklares av ulik forskrivningsrate av antipsykotiske legemidler som gruppe.

Materiale og metode

I denne økologiske studien ble forskrivningen av klozapin studert for norske fylker og regionale helseforetak. Datamaterialet ble hentet fra Reseptregisteret (14), Norsk pasientregister og Statistisk sentralbyrå. Siden dataene er hentet fra tiden da Norge hadde 19 fylker, er gamle fylkesnavn anvendt.

RESEPTREGISTERET

Reseptregisteret inneholder aggregerte data på alle resepter som leveres ut fra apotek i Norge (reseptregisteret.no). Forskrivning på sykehus og sykehjem inngår ikke. Vi hentet ut data for forskrivning av klozapin (ATC-kode No5AH02) for året 2016 for hele landet, fordelt på fylker og regionale helseforetak, kjønn og aldersgruppene 20–29, 30–39, 40–49, 50–59 og 60–69 år. Vi brukte regionale helseforetak til å undersøke forskrivningen av klozapin til ulike kjønn og aldersgrupper fordi tallene for enkelte fylker ble for små til å hente ut aggregerte data.

Fra Reseptregisteret er klozapindosen oppgitt i definerte døgndoser (DDD). Dette er et uttrykk for antatt gjennomsnittlig døgndose for voksne brukt ved preparatets hovedindikasjon (300 mg for klozapin) (15). Vi undersøkte 1) forskrivningsrate av klozapin (antall personer med minst én resept klozapin i løpet av det aktuelle året per 100 000 innbyggere), 2) gjennomsnittlig forskrevet klozapindose per bruker (beregnet som antall DDD i løpet av et år dividert med 365 og antall brukere, rapportert i mg) og 3) hvilken andel klozapin utgjorde av forskrivninger av antipsykotiske legemidler (ATC No5A eksklusiv litium (No5AN01)).

NORSK PASIENTREGISTER

Data på antall pasienter diagnostisert med schizofreni (ICD-10 F20.0-F20.9) ble hentet fra Norsk pasientregister. Her registreres diagnoser ved alle pasientkontakter i spesialisthelsetjenesten. Vi fikk utlevert data på hvor mange pasienter over 18 år som ble gitt schizofreni som hoved- eller bidiagnose ved kontakt med spesialisthelsetjenesten (psykisk helsevern, tverrfaglig spesialisert rusbehandling eller avtalespesialister i psykiatri) i 2016 fordelt på fylke.

STATISTISK SENTRALBYRÅ

Befolkningstall (> 18 år) på fylkesnivå ble hentet fra Statistisk sentralbyrå for samme periode. Andelen av befolkningen som fikk oppfølging fra spesialisthelsetjenesten på grunn av schizofrenidiagnose ble regnet ut ved å dividere antall pasienter med diagnosen med antall innbyggere i hvert fylke. Dette må ikke forstås som et prevalensestimert, men som andelen av befolkningen som har kontakt med spesialisthelsetjenesten for diagnosen schizofreni.

STATISTISKE METODER

Beregning av 95 % konfidensintervall (KI) for forskrivningsrate for fylker, regionale helseforetak, kjønn og aldersgrupper ble gjort etter formelen $p \pm 1,96 * \sqrt{p(1-p)/n}$, der p er proporsjonen forskrevet klozapin og n er antall individer i hele populasjonen (16). Konfidensintervall for gjennomsnittlig forskrevet klozapindose er ikke mulig å beregne ut fra aggregerte data uten et spredningsmål. Ut fra litteraturen (appendiks) antok vi et standardavvik (SD) på 190 mg klozapin i beregningen av 95 % konfidensintervall. Denne ble så beregnet etter formelen $\text{gjennomsnitt} \pm 1,96 * sd/\sqrt{n}$, der n er antall individer som bruker klozapin (16). Spearmans korrelasjonskoeffisient ble benyttet for å undersøke eventuelle korrelasjoner mellom antall pasienter med schizofrenidiagnose og forskrivningsrate. Statistisk signifikansnivå ble satt til 0,05. SPSS versjon 24 ble brukt til statistiske analyser.

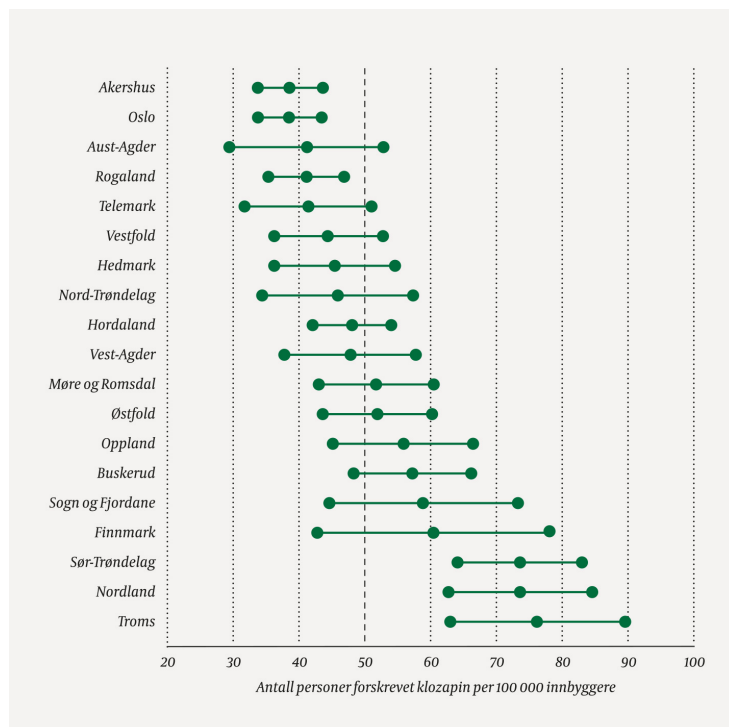
ETIKK

I studien ble det benyttet aggregerte data åpent tilgjengelig på internett fra Reseptregisteret og Statistisk sentralbyrå. Dataene fra Norsk pasientregister var også aggregerte opplysninger som utleveres til spesifikke formål uten søknad til regional etisk komité.

Resultater

FORSKRIVNING I NORSKE FYLKER

I Norge hentet 50 (95 % KI 48–52) per 100 000 innbyggere ut resept på klorzapin i 2016. Forskrivningsraten varierte mellom fylkene fra 38 (95 % KI 33–43) til 76 (95 % KI 63–89) per 100 000 innbyggere (figur 1 og tabell 1). Nordland, Sør-Trøndelag og Troms skilte seg ut med høyest forskrivningsrate (> 70 per 100 000 innbyggere), mens Oslo og Akershus hadde lavest forskrivningsrate (< 40 per 100 000 innbyggere).



Figur 1 Antall personer som fikk forskrevet klorzapin per 100 000 innbyggere i norske fylker i 2016. Vertikal stiplede linje (forskivningsrate 50 per 100 000 innbyggere) viser landsgjennomsnittet, mens midtpunkt og horisontal linje viser henholdsvis forskivningsrate og 95 % konfidensintervall.

Tabell 1

Andel av befolkningen som fikk forskrevet klorzapin i norske fylker i 2016.

Fylke	Antall som fikk forskrevet klorzapin	Total befolkning	Andel av befolkningen som bruker klorzapin (%)
Akershus	232	599 428	0,039
Aust-Agder	48	116 220	0,041
Buskerud	160	278 686	0,057
Finnmark	46	75 946	0,061
Hedmark	89	195 766	0,045
Hordaland	250	518 245	0,048
Møre og Romsdal	138	265 774	0,052
Nordland	179	242 408	0,074
Nord-Trøndelag	63	136 806	0,046
Oppland	106	189 214	0,056
Oslo	258	662 511	0,039
Rogaland	195	471 062	0,041
Sogn og Fjordane	65	109 904	0,059
Sør-Trøndelag	232	315 336	0,074
Telemark	72	172 908	0,042
Troms	126	164 974	0,076

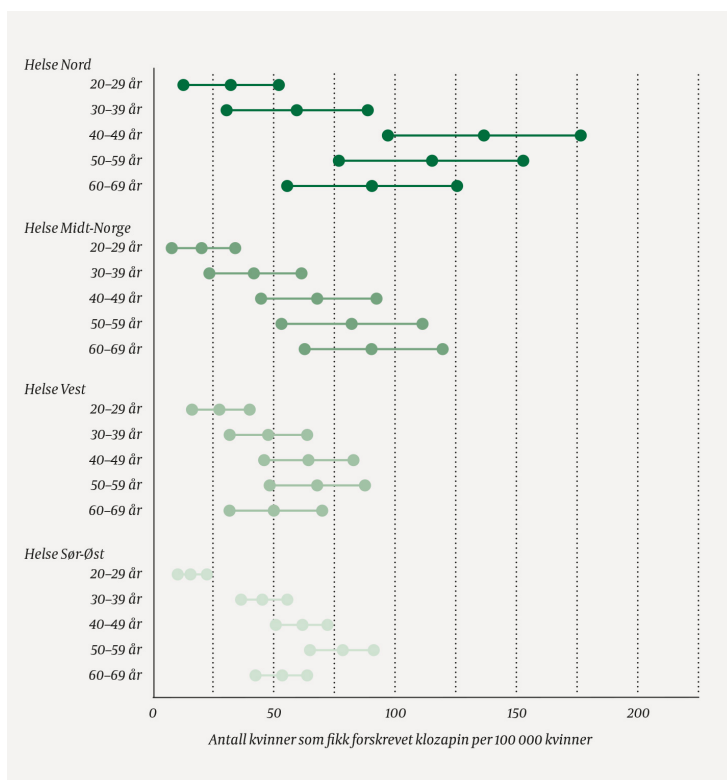
Fylke	Antall som fikk forskrevet klorzapin	Total befolkning	Andel av befolkningen som bruker klorzapin (%)
Vest-Agder	88	183 409	0,048
Vestfold	110	246 698	0,045
Østfold	152	291 330	0,052
Totalt	2 609	5 236 625	0,050

ANDEL PASIENTER OG FORSKRIVINGSRATE

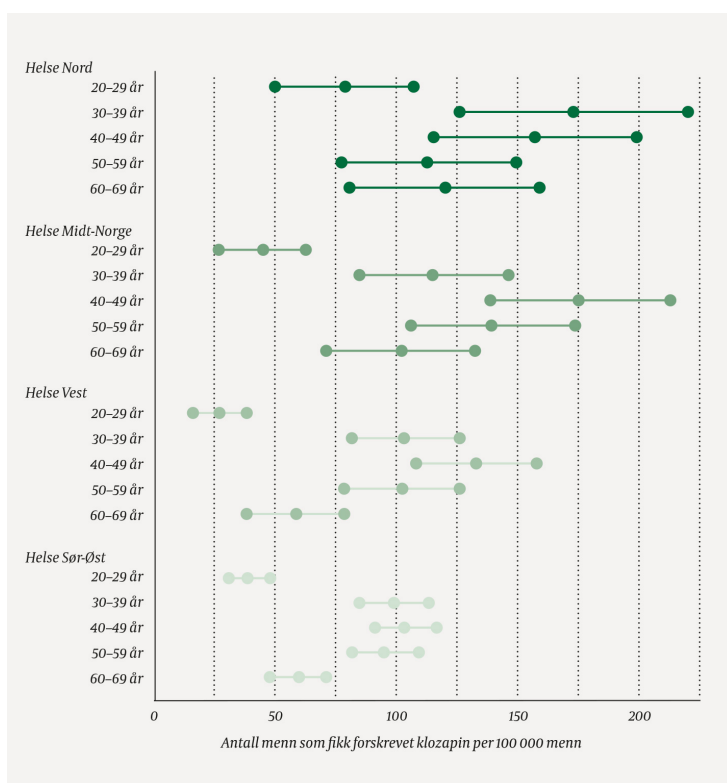
Andelen pasienter med oppfølging i spesialisthelsetjenesten for diagnosen schizofreni i befolkningen varierte mellom fylkene (0,13–0,27%). Det var ingen signifikant sammenheng mellom andelen pasienter med oppfølging i spesialisthelsetjenesten for diagnosen schizofreni og forskrivningsrate av klorzapin (Spearman's korrelasjonskoeffisient 0,17, $p = 0,50$). Oslo skilte seg ut med en lav forskrivningsrate av klorzapin i forhold til andel pasienter med schizofreni. Det var heller ingen signifikant korrelasjon dersom Oslo ble utelatt fra analysene (Spearman's korrelasjonskoeffisient 0,36, $p = 0,15$).

FORSKRIVINGSRATE I REGIONALE HELSEFORETAK

Figur 2a og 2b viser forskrivningsraten av klorzapin i 2016 i regionale helseforetak fordelt på kjønn og aldersgrupper. Klorzapin ble forskrevet 1,6 ganger hyppigere i regionen med høyest forskrivning (Helse Nord, 73 (95% KI 65–80) per 100 000 innbyggere) sammenlignet med regionen med lavest forskrivning (Helse Sør-Øst, 45 (95% KI 42–47) per 100 000 innbyggere).



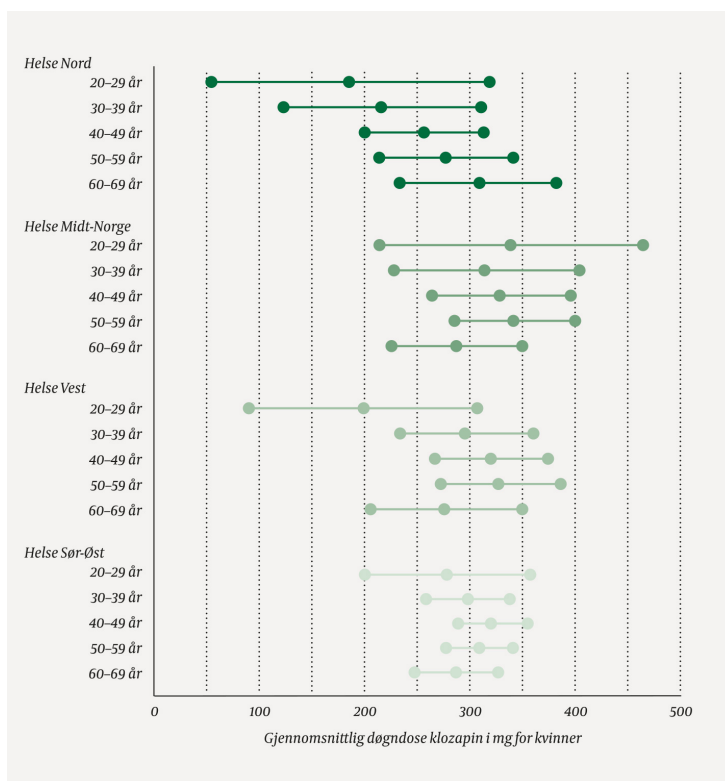
Figur 2a Antall kvinner som fikk forskrevet klorzapin per 100 000 kvinner i ulike aldersgrupper og regionale helseforetak. Midtpunkt og horisontal linje viser henholdsvis forskrivningsrate og 95% konfidensintervall



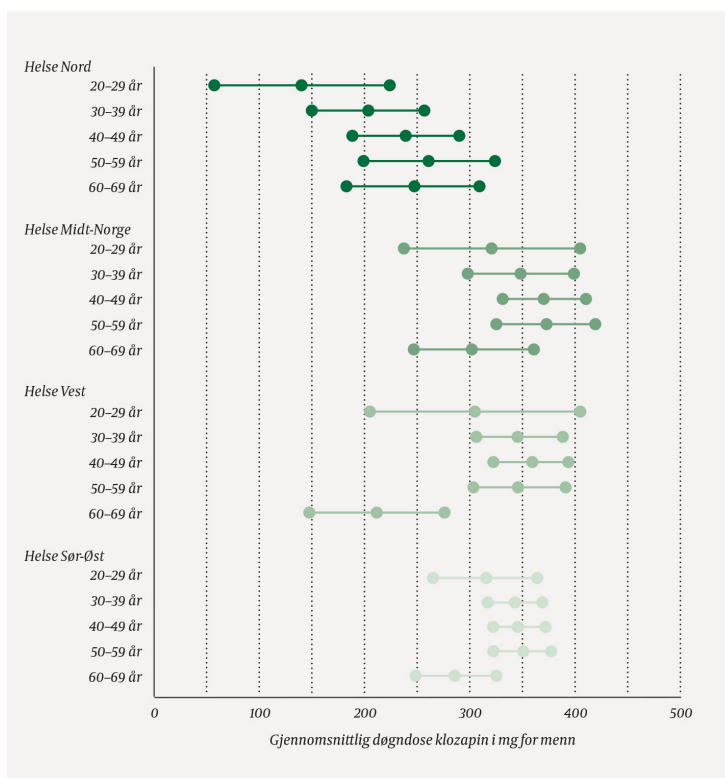
Figur 2b Antall menn som fikk forskrevet klozapin per 100 000 menn i ulike aldersgrupper og regionale helseforetak. Midtpunkt og horisontal linje viser henholdsvis forskrivningsrate og 95 % konfidensintervall.

Den største forskjellen i forskrivningsrate ble sett hos menn i aldersgruppen 20–29 år, hvor klozapin ble forskrevet 2,9 ganger hyppigere i regionen med høyest forskrivning sammenlignet med regionen med lavest forskrivning. I Helse Nord var den høyeste forskrivningsraten for kvinner i aldersgruppen 40–49 år, mens for de andre regionale helseforetakene kom forskrivningstoppen senere (50–59 år og 60–69 år). For menn kom forskrivningstoppen ti år tidligere i Helse Nord (30–39 år) sammenlignet med de andre helseforetakene (40–49 år).

Gjennomsnittlig forskrevne klozapindose i 2016 for kvinner og menn i ulike aldersgrupper er vist i figur 3a og 3b. Aldersgruppen 20–24 år er ikke inkludert grunnet manglende data fra Reseptregisteret. Klozapin ble forskrevet i 1,4 ganger høyere doser i regionen med høyest gjennomsnittsdose (Helse Midt-Norge, 331 mg (95 % KI 313–349) sammenlignet med regionen med lavest gjennomsnittsdose (Helse Nord, 235 mg (95 % KI 215–255)). Helse Nord hadde lavest forskrevne gjennomsnittsdose i alle alderskategorier for både kvinner og menn, med unntak av aldersgruppen 60–69 år.



Figur 3a Gjennomsnittlig døgndose klozapin for kvinner i ulike aldersgrupper i regionale helseforetak. Midtpunkt og horisontal linje viser henholdsvis forskrivningsrate og 95 % konfidensintervall. Aldersgruppen 20–24 år ikke inkludert grunnet manglende data fra Reseptregisteret.



Figur 3b Gjennomsnittlig døgndose klozapin for menn i ulike aldersgrupper i regionale helseforetak. Midtpunkt og horisontal linje viser henholdsvis forskrivningsrate og 95 % konfidensintervall. Aldersgruppen 20–24 år ikke inkludert grunnet manglende data fra Reseptregisteret.

Forskrivningsraten per 100 000 innbyggere for antipsykotiske legemidler som gruppe var for Helse Nord 1 746 (95 % KI 1 709–1 783), Helse Midt-Norge 1 814 (95 % KI 1 783–1 845), Helse Vest 1 959 (95 % KI 1 933–1 985) og Helse Sør-Øst 2 319 (95 % KI 2 302–2 336). Klozapin utgjorde en liten andel av forskrivningen av antipsykotiske legemidler som gruppe: 4,2 % i Helse

Nord, 3,3 % i Helse Midt-Norge, 2,4 % i Helse Vest og 1,9 % i Helse Sør-Øst.

Diskusjon

I denne studien beskrives geografiske variasjoner i forskrivningen av klorzapin i Norge, både når det gjelder forskrivningsrate, gjennomsnittdose og for hvilke kjønn og aldersgrupper medikamentet oftest anvendes.

FORSKJELLER MELLOM NORSKE FYLKER

Klorzapin ble i 2016 forskrevet nesten dobbelt så hyppig i Nordland, Sør-Trøndelag og Troms som i Oslo og Akershus. En mulig forklaring på forskjellene kunne være ulik forekomst av diagnosen schizofreni. Etter en gjennomgang av data fra Norsk pasientregister finner vi imidlertid ikke noen signifikant sammenheng mellom forskrivningsrate av klorzapin og andel av befolkningen som har oppfølging i spesialisthelsetjenesten for diagnosen schizofreni. I flere tidligere studier er det vist forhøyet risiko for utvikling av schizofreni for mennesker bosatt i urbane sammenlignet med rurale strøk (7, 17). Likevel finner vi at Oslo skiller seg ut med en lav forskrivning av klorzapin. Mulige forklaringer kan være at den gjennomsnittlige pasient med schizofreni i Oslo har bedre behandlingsrespons på andre antipsykotiske legemidler eller har mindre alvorlige symptomer og derfor ikke forskrives klorzapin. Geografiske variasjoner i behandlingsrespons er et lite utforsket tema. I en dansk registerstudie fant forfatterne at forekomsten av behandlingsresistens var lavere i urbane strøk (18), men det er uklart om dette handler om faktiske sykdomsforskjeller eller om andre faktorer, som behandlingspraksis, spiller inn. Det kan også spekuleres i om pasienter med schizofreni i Oslo har en høyere forekomst av komorbide ruslidelser sammenlignet med andre deler av landet. En ustabil livsstil med manglende muligheter for å følge opp regelmessige blodprøvekontroller kan være en årsak til å velge bort medikamentet. Til sist kan også et relativt underforbruk, i betydning av at preparatet brukes sjeldnere i Oslo enn i andre fylker selv om alle andre pasientrelaterte forhold er like, forklare våre funn.

FORSKJELLER MELLOM REGIONALE HELSEFORETAK

Helse Nord skilte seg ut fra de andre regionale helseforetakene i flere henseender. De hadde den klart høyeste forskrivningsraten av klorzapin, forskrev hyppigere klorzapin til yngre pasienter og forskrev en lavere gjennomsnittlig dose sammenlignet med de andre helseforetakene. Disse tallene står i tilsynelatende motsetning til at Helse Nord har den laveste forskrivningen av antipsykotiske legemidler som gruppe.

En mulig fortolkning av tallene er at man i Helse Nord oftere kommer tidlig i gang med anbefalt medikasjon ved behandlingsresistent schizofreni (klorzapin) og derfor trenger lavere doser og sekundært har et lavere totalforbruk av antipsykotiske legemidler. Det er imidlertid viktig å understreke at slutninger om behandlingskvalitet ikke kan trekkes ut fra observasjonelle registerstudier som denne. Andre mulige forklaringer på de lave gjennomsnittdosene i Helse Nord kan være at kombinasjonsbehandling med flere antipsykotiske legemidler oftere anvendes eller at klorzapin anvendes på andre indikasjoner (for eksempel Parkinsons sykdom der betydelig lavere doser er anbefalt (19)). Det lave totalforbruket av antipsykotiske legemidler som gruppe samt den forholdsvis lave forskrivningsraten og høye gjennomsnittdosen av klorzapin til de eldste pasientgruppene i Helse Nord taler imot disse forklaringene.

Tallene fra de regionale helseforetakene viser at forskrivningstoppen av klorzapin kommer senere for kvinner enn for menn. Dette kan kanskje forklares av at schizofreni debutterer senere hos kvinner enn hos menn (20). Videre viser tallene at kvinner forskrives klorzapin sjeldnere enn menn. En forklaring på dette er at schizofreni generelt (8), og muligens også behandlingsresistens (20), er sjeldnere hos kvinner enn hos menn. Et viktig tema for fremtidig forskning er å avklare hvorvidt de beskrevne kjønnsforskjellene er et uttrykk for at kvinner får forskrevet klorzapin sjeldnere enn menn selv når indikasjonen behandlingsresistent schizofreni foreligger.

Geografiske forskjeller i klozapinforordningen er også beskrevet i andre land (9, 21). Forfatterne av disse artiklene peker på lokale forskjeller i behandlingspraksis som en viktig årsak. Variasjoner i psykiateres holdninger til og kunnskaper om klozapin er trolig en viktig del av forklaringen (22). Med bakgrunn i at klozapin forskrives sjeldnere (9, 10, 21) og senere (12) i forløpet enn anbefalt, er en tolkning av de geografiske forskjellene vist i denne studien at en andel pasienter med behandlingsresistent schizofreni ikke får en optimal medikamentell behandling.

Fremtidig forskning bør søke å avklare i hvilken grad klinikere har nok kunnskap om klozapin til at medikamentet blir et reelt alternativ til pasienter med behandlingsresistent schizofreni. En mer ensartet praksis kan nås ved at man i utdannelsen av personell innen psykisk helsevern øker fokuset på identifisering av, og tiltak ved, behandlingsresistent schizofreni.

STYRKER OG SVAKHETER

Studiens styrke er at analysene er gjort på komplette nasjonale data på forordning av klozapin utlevert fra apotek. Det omfattende materialet har muliggjort sammenligninger ikke bare mellom ulike regioner, men også mellom kjønn og aldersgrupper. En svakhet er at forordning fra sykehus, hvor oppstart av klozapin oftest skjer (21), ikke er med i dataene. Vi kan ikke utelukke at klozapin i fylker med lengre avstander til sykehus oftere utprøves poliklinisk. I så tilfelle ville dataene fra Reseptregisteret overestimere den relative forordningen i fylker med lang avstand til sykehus. Videre kan våre data ikke si noe om indikasjon for forordning, kombinasjonsbehandling med andre antipsykotiske legemidler eller om preparatet er brukt som forskrevet. Et viktig poeng er også at klozapin brukes ved andre kroniske psykoser som vrangforestillingslidelse (F22.0) og schizoaffektiv lidelse (F25.0) og psykose ved Parkinsons sykdom. Vi valgte å hente ut data på andelen pasienter med diagnosen schizofreni i ulike regioner og inkluderte ikke de andre diagnosegruppene.

Konklusjon

I nasjonale retningslinjer anbefales klozapin til pasienter med schizofreni etter to mislykkede behandlingsforsøk med andre antipsykotiske legemidler. I denne studien fant vi fylkesvise forskjeller i forordningen av klozapin som ikke forklares av variasjoner i andelen av befolkningen som mottar behandling for diagnosen schizofreni. Pasienter med behandlingsresistent schizofreni har oftest alvorlige sykdomsforløp, og lokale retningslinjer må sikre at pasientene tilbys anbefalt medikamentell behandling.

HOVEDFUNN

Forordningen av klozapin varierer mye mellom ulike fylker

Oslo, Akershus og Rogaland har en lavere forordning enn landsgjennomsnittet

Nordland, Troms og Sør-Trøndelag skiller seg ut med en høyere forordning

LITTERATUR:

1. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951–62. [PubMed][CrossRef]
2. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. <https://www.helsedirektoratet.no/tema/psykose> Lest 18.6.2019.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical Guideline cg178. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG178> Lest 18.6.2019.

4. Kane J, Kishimoto T, Correl CU. Evaluation and management of treatment-resistant schizophrenia UpToDate versjon 11.0, 2018.
<https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-treatment-resistant-schizophrenia> Lest 18.6.2019.
5. BMJ Best Practice. Schizophrenia, Treatment algorithm.
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/406/treatment-algorithm> Lest 18.6.2019.
6. Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 136: 37–51. [PubMed][CrossRef]
7. Castillejos MC, Martín-Pérez C, Moreno-Küstner B. A systematic review and meta-analysis of the incidence of psychotic disorders: the distribution of rates and the influence of gender, urbanicity, immigration and socio-economic level. *Psychol Med* 2018; 48: 1–15. [PubMed][CrossRef]
8. McGrath J, Saha S, Chant D et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 67–76. [PubMed][CrossRef]
9. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S et al. Geographic and clinical variation in clozapine use in the United States. *Psychiatr Serv* 2014; 65: 186–92. [PubMed][CrossRef]
10. Gotfredsen DR, Wils RS, Hjorthøj C et al. Stability and development of psychotic symptoms and the use of antipsychotic medication - long-term follow-up. *Psychol Med* 2017; 47: 2118–29. [PubMed][CrossRef]
11. Kroken RA, Johnsen E, Ruud T et al. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 24. [PubMed][CrossRef]
12. Howes OD, Vergunst F, Gee S et al. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 481–5. [PubMed][CrossRef]
13. Pakkeforløp for utredning og behandling i psykisk helsevern, voksne (gjelder fra 1. januar 2019). IS-2641. Oslo: Helsedirektoratet, 2018.
<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/psykiske-lidelser-pakkeforlop-voksne> Lest 18.6.2019.
14. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret.
<https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/reseptregisteret/> Lest 18.6.2019.
15. World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
<https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/collab-centres-norwegian/en/> Lest 31.5.2018.
16. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall, 1991.
17. Vassos E, Agerbo E, Mors O et al. Urban-rural differences in incidence rates of psychiatric disorders in Denmark. *Br J Psychiatry* 2016; 208: 435–40. [PubMed][CrossRef]
18. Wimberley T, Pedersen CB, MacCabe JH et al. Inverse association between urbanicity and treatment resistance in schizophrenia. *Schizophr Res* 2016; 174: 150–5. [PubMed][CrossRef]
19. Wilby KJ, Johnson EG, Johnson HE et al. Evidence-based review of pharmacotherapy used for Parkinson's disease psychosis. *Ann Pharmacother* 2017; 51: 682–95. [PubMed][CrossRef]
20. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22: 417–28. [PubMed][CrossRef]
21. Nielsen J, Røge R, Schjerning O et al. Geographical and temporal variations in clozapine prescription for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 818–24. [PubMed][CrossRef]
22. Nielsen J, Dahm M, Lublin H et al. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 965–71. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 23. september 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0151

Mottatt 18.2.2019, første revisjon innsendt 21.5.2019, godkjent 18.6.2019.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no