

**Fokuserede spørgsmål**  
**NKA svære psykiske lidelser – psykose +/- rusmiddelbrug**  
**22-11-2023**

**Indhold**

- PICO 1 Bør man behandle med centralstimulantia eller atomoxetin/modafinil i tillæg til antipsykotisk medicin hos patienter med skizofreni eller andre primære psykoselidelser og samtidig funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser svarende til ADHD?* 2
- PICO 2 Bør man behandle patienter med moderat til svær psykisk lidelse og komorbidt problematisk rusmiddelbrug med rusmiddelrettede psykosociale/terapeutiske interventioner inkl. kombinationer heraf?* 5

## **PICO 1 Bør man behandle med centralstimulantia eller atomoxetin/modafinil i tillæg til antipsykotisk medicin hos patienter med skizofreni eller andre primære psykoselidelser og samtidig funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser svarende til ADHD?**

### **Baggrund for valg af spørgsmål:**

Det er velkendt, at 90% af patienter med skizofreni har kognitive vanskeligheder i relation til mindst en kognitiv funktion indenfor opmærksomhed, tempo, visuel indlæring og hukommelse, verbal indlæring og hukommelse, arbejdshukommelse samt eksekutive funktioner<sup>1</sup>. Mange patienter med skizofreni præsenterer sig med opmærksomhedsvanskeligheder som led i eller komorbidity til psykoselidelsen, herunder vanskeligheder med at fastholde opmærksomhed, at være letafledelig samt være præget af motorisk uro eller manglende impuls kontrol. Differentialdiagnostisk skelnen mellem ADHD/ADD og primær psykoselidelse beror på en grundig udviklingsanamnese, hvor symptomer fra før 7-års alderen (ændres i ICD-11 til 12 år) peger i retning af ADHD/ADD. Senere tilkomst af opmærksomhedsvanskeligheder vil ikke være foreneligt med ADHD/ADD, men kan ses som led i psykoselidelsen. Medicinsk behandling med antipsykotiske lægemidler har kun begrænset effekt på de kognitive vanskeligheder ved primære psykoselidelser.

Uanset om det findes berettiget at stille ADHD/ADD-diagnosen eller ej, har man hidtil antaget, at samtidig medicinsk behandling af skizofreni og ADHD med hhv. antipsykotika og centralstimulantia (som i dag er førstevalg ved ADHD) eller atomoxetin ikke bør finde sted, grundet risiko for forværring af de psykotiske symptomer. Dette skyldes, at centralstimulantia, og i mindre grad atomoxetin<sup>2</sup> potenserer det dopaminerge system, hvor en overaktivitet hos patienter med skizofreni er direkte associeret med sværhedsgrad af psykotiske symptomer. Tidligere har man ligeledes ubetinget henregnet kognitiv dysfunktion hos patienter med skizofreni til grundlidelsen og dermed ikke ment, at der var grundlag for medicinsk behandling ud over antipsykotika. Med en voksende viden om forskellige former for kognitiv dysfunktion og en voksende erkendelse af, at der hos nogle patienter med skizofreni optræder funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser, der i høj grad ligner ADHD/ADD, er der derfor opstået uenighed blandt fagfolk om, hvorvidt det giver mening at behandle samtidigt med antipsykotika og centralstimulantia eller atomoxetin. Denne uenighed afføder store variationer i klinisk praksis. Herudover vurderes der at være risiko for et indikationsskred ift. hvilke specifikke situationer, det vil være relevant at behandle medicinsk med centralstimulerende lægemidler.

### **Population**

Patienter (alle aldre) med skizofreni eller andre primære psykoselidelser og funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser, dvs. af moderat til svær grad, herunder men ikke nødvendigvis opfyldende alle kriterier for ADHD/ADD. Sidstnævnte kræver kortlægning af udviklingshistorie og indhentning af oplysninger fra forældre eller andre informanter, der har kendt pt. siden barndommen. Sidstnævnte kan være vanskeligt at opnå hos den voksne patient, der ikke som barn er diagnosticeret med ADHD.

Patienterne skal endvidere være klinisk stabile og i relevant antipsykotisk behandling.

Populationen omfatter således en subgruppe af patienter med skizofreni eller andre primære psykoselidelser. Populationen omfatter IKKE patienter, hvor centralstimulantia gives off-label ift. lindring af negative symptomer eller lindring af bivirkninger til antipsykotisk behandling. Dog skal

1 Kern, R. S., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., & Deng, B. (2004). NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72(1), 11-19. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.004>

2 M. Bøberg, B. Ebdrup & P. Videbech. Ugeskr Læger 2022;184:V05220309

studier med de øvrige indikationer inkluderes, når der søges litteratur, idet data vedr. uønskede hændelser (AE) kan inddrages.

Planlagte subgruppeanalyser: alder (<18 år, 18-25 år, voksne >25 år), opdeling i resultater mellem om først debuterende lidelse er ADHD (med senere udvikling af skizofreni) eller skizofreni/andre primære psykoselidelser (med samtidige funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser).

### Intervention

Centralstimulantia: Methylphenidat, amfetaminer (dexamfetamin, lisdexamfetamin)

Ikke-centralstimulerende ADHD-medicin: Atomoxetin, modafinil

Givet i tillæg til antipsykotisk behandling

### Comparison (sammenligning)

Ingen behandling med centralstimulantia (belyst ved placebo) i tillæg til antipsykotisk behandling.

Outcomes	Prioriteret skala og evt. angivelse af mindste kliniske relevante forskel MCID	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
ADHD-symptomer (ADHD-symptoms)	ASRS m.fl. (voksne) Børn ≤12 år anvendes forældrenes vurdering (ADHD RS-IV, Conners) MCID som 0,4 SMD	1-2 måneder efter behandlingsstart	Kritisk
Psykotiske symptomer (Psychotic symptoms)	PANSS positive, SAPS Ift. at øge følsomhed for detektion af forværring af psykotiske symptomer sættes MCID som 0,2 SMD	Efter behandlingsstart (min. 4 uger)	Kritisk
Psykosocialt funktionsniveau (Psychosocial functioning)	WHODAS m.fl. MCID som 0,4 SMD	Efter behandlingsstart (min. 4 uger)	Kritisk
Globalt symptomniveau (Global symptoms/functioning)	PANSS total, BPRS, CGI	Efter behandlingsstart (min. 4 uger)	Vigtig
Psykiatrisk indlæggelse (Psychiatric hospitalization)	Antal personer med indlæggelse	Efter behandlingsstart (min. 4 uger)	Vigtig
Opmærksomhed og eksekutive funktioner (Attention and executive functions)	Prioritere test af eksekutiv funktion og opmærksomhed, sekundært hele batterier som MATRICS, BACS...	Efter behandlingsstart (min. 4 uger)	Vigtig

<i>Ekstrapyramidale bivirkninger (EPS)</i>	<i>Antal personer</i>	<i>Efter behandlingsstart</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Uønskede hændelser (AE)</i>	<i>Antal personer</i>	<i>Efter behandlingsstart</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Selvmoedsadfærd</i>	<i>Antal personer</i>	<i>Efter behandlingsstart</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Brug af rusmidler</i>	<i>Antal personer</i>	<i>Efter behandlingsstart</i>	<i>Vigtig</i>

ADHD-RS: ADHD Rating Scale

BARS=Barnes' akathisia rating scale

BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale

CGI=Clinical Global Impression

PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale

SAPS=Scale for the Assessment of Positive Symptoms

WHODAS=WHO Disability Assessment Schedule

## **PICO 2 Bør man behandle patienter med moderat til svær psykisk lidelse og komorbidity problematisk rusmiddelbrug med rusmiddelrettede psykosociale/terapeutiske interventioner inkl. kombinationer heraf?**

**Baggrund for valg af spørgsmål:** Komorbidity problemskabende rusmiddelbrug er hyppigt forekommende hos patienter med svær psykiske lidelse. Nyere dansk data viser, at ca. 35% af alle psykiatriske patienter har et samtidigt skadeligt rusmiddelbrug eller afhængighed<sup>3</sup>, mens tallet er 40% for sværere psykiske lidelser (skizofreni, personlighedsforstyrrelse). Internationale data viser, at >40% af patienter med skizofreni (tæt på 50% for mænd) har et skadeligt forbrug af eller er afhængige af alkohol eller andre rusmidler<sup>4</sup>. For patienter med bipolar affektiv sindslidelse har ca. 40% et komorbidity skadeligt brug eller afhængighed af alkohol eller andre rusmidler. Alkohol og cannabis er de hyppigst brugte rusmidler hos både patienter med skizofreni (hhv. 26% og 24%) og bipolar affektiv sindslidelse (hhv. 25% og 20%)<sup>5</sup>.

Komorbidity problemskabende brug af alkohol eller andre rusmidler hos mennesker med svær psykiske lidelse er vist at være associeret med en dårligere prognose i form af øget risiko for indlæggelse, symptomforværring, nye/forværrede sygdomsepisoder, reduceret respons på behandling for den psykiske lidelse, forringet social status og selvmord.

Der mangler viden og kliniske retningslinjer for, hvordan problemskabende brug af rusmidler behandles specifikt hos patienter med svær psykisk lidelse. Der er udgivet flere danske publikationer<sup>6</sup>, der omhandler organisering af behandling af patienter med dobbelt-diagnose (samtidig forekomst af forstyrrelser forårsaget af rusmiddelbrug og forstyrrelser forårsaget af andre former for psykisk lidelse), men selve det rusmiddelrettede specifikke indhold af behandlingen hos patienter med samtidig svær psykisk lidelse er utilstrækkeligt beskrevet.

### **Population**

Patienter (fra 12 år) med svær psykisk lidelse og samtidig problemskabende rusmiddelbrug (af omfattende:

- alkohol
- cannabis
- centralstimulantia (undtagen lægeordnede præparater)
- opioider (undtagen substitutionsbehandling<sup>7</sup>)
- blandingsmisbrug

Populationen omfatter både patienter, der er og ikke er i farmakologisk behandling for deres rusmiddelbrug. Dette vil fremgå af beskrivelsen af populationerne for de respektive interventioner.

3 Mårtensson S, Düring SW, Johansen KS, Tranberg K, Nordentoft M. Time trends in co-occurring substance use and psychiatric illness (dual diagnosis) from 2000 to 2017 - a nationwide study of Danish register data. *Nord J Psychiatry*. 2023 May;77(4):411-419. doi: 10.1080/08039488.2022.2134921. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36271867.

4 Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2018 Oct 1;191:234-258. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.07.011. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30153606.

5 Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HM, Sitharthan T. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016 Dec;206:331-349. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.011. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27476137.

6 [Visitation til integreret behandling af mennesker med psykisk lidelse og samtidig rusmiddelproblematik](#) Sundhedsstyrelsen. 2023.

[Unge og dobbeltdiagnose. Rapport om retningslinjer om udredning og behandling uden for Danmark](#). Thystrup B., Jobe L.B., Schröder S., og Schepeleer Johansen K. 2023.

[Unge og dobbeltdiagnose. Rapport om nationale retningslinjer om udredning og behandling i Danmark](#). Schepeleer Johansen K., Schröder S., Jobe L.B. og Thystrup B. 2023.

[Unge og dobbeltdiagnose. Rapport om udarbejdning og implementering af udenlandske og danske retningslinjer om udredning og behandling](#). Thystrup B., Schröder S., Schepeleer Johansen K. og Jobe L.B. 2023.

7 [Veiledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin](#) Sundhedsstyrelsen 2017.

Moderat til svær psykisk lidelse defineres her som i Sundhedsstyrelsens visitationsretningslinjer for integreret behandling af mennesker med dobbeltdiagnose: diagnoserne omfatter psykoser (herunder stofudløste psykoser og skizofreni), svær grad af affektive lidelser (herunder bipolar lidelse eller depression med psykotiske symptomer) eller svær grad af angstlidelser (herunder PTSD). Mennesker med personlighedsforstyrrelser, ADHD eller andre psykiske lidelser i svær grad (dvs. længerevarende og/eller tilbagevendende) vil også være inkluderet. Problemskabende rusmiddelbrug defineres i ICD-10 termer som skadeligt brug og afhængighedssyndrom og i DSM-5 termer som substance use disorder (SUD) (abuse eller dependence in DSM-IV).

### **Intervention**

OBS nogle interventioner vil kun være undersøgt ift. en afgrænset målgruppe, fx familieintervention ift. unge, og der kan derfor komme til at mangle dokumentation ift. at generalisere anbefalingerne til en bredere population.

### **Psykosociale/terapeutiske manualiserede/strukturerede rusmiddelrettede interventioner omfattende:**

Contingency management, kognitiv adfærdsterapi (CBT), motivational interviewing (MI), motivational enhancement therapy, virtual reality, familiebehandling (functional family therapy (FFT), multidimensional family therapy (MDFT), brief strategic family therapy (BSFT), multisystemic family therapy (MST)), community reinforcement approach (CRA), low arousal, narrativ terapi, acceptance and commitment therapy, adolescent community reinforcement approach (A-CRA), assertive continuing care (ACC), dialektisk adfærdsterapi (DAT), dobbeltfokuseret skematerapi m.fl.- eller kombinationer heraf. Assertive community treatment (ACT), Intensive Case Management (ICM) gennem Assertive Community Treatment (ACT); Flexible Assertive Community Treatment (FACT); CBT; Illness management and recovery (IMR); Et selvstændigt liv (ESL) og Psykoedukation<sup>8</sup>.

Fysisk fremmøde og web-baseret inkluderes begge.

Interventioner givet i tillæg til standardbehandlingen (som defineret i de inkluderede studier) for den pågældende psykiske lidelse.

Der planlægges subgruppeanalyse for at belyse om eventuel heterogenitet i resultaterne kan forklares ud fra forskelle i interventionerne. Hvis effekten varierer væsentligt for de forskellige interventioner, kan der eventuelt udarbejdes forskellige anbefalinger.

Derudover subgruppeanalyse ift. diagnose og alder, varighed/intensitet, i farmakologisk behandling for et skadeligt rusmiddelforbrug.

### **Comparison (sammenligning)**

Ingen psykosociale/terapeutiske rusmiddelrettede interventioner og standardbehandling for den pågældende psykiske lidelse. Standardbehandling vil her defineres som i de inkluderede studier.

Hvis det vurderes relevant og muligt, vil der blive udført netværksmetaanalyse, hvor der vil blive udregnet estimater for alle indbyrdes sammenligninger mellem interventionerne og mod standard

---

<sup>8</sup> [Unge og dobbeltdiagnose. Rapport om retningslinjer om udredning og behandling uden for Danmark](#). Thystrup B., Jobe L.B., Schröder S., og Schepeleern Johansen K. 2023

rusmiddelrettet behandling/ingen behandling/minimal behandling, baseret på indirekte og direkte sammenligninger.

Vi vil ligeledes se på de enkelte interventioner sammenlignet med standard rusmiddelrettet behandling/ingen behandling/minimal behandling i metaanalyser med subgruppeopdeling i forhold til de forskellige interventioner.

<b>Outcomes</b>	<b>Prioriteret skala og evt. angivelse af mindste kliniske relevante forskel MCID</b>	<b>Tidsramme</b>	<b>Kritisk/Vigtigt</b>
<i>Reduktion af rusmiddel forbrug (Reduction in amount of substance use, self-report)</i>	<i>Gennemsnitligt mængde/forbrug indhentet ved selvrapportering (fx ved Timeline Follow Back-metoden) MCID som 0,4 SMD</i>	<i>Efter behandlingsstart (min. 4 uger)</i>	<i>Kritisk</i>
<i>Fastholdelse i behandling (Retention in treatment)</i>	<i>Antal/andel der fuldfører behandlingstilbuddet MCID som RR=1,10</i>	<i>Efter behandlingsstart (min. 4 uger)</i>	<i>Kritisk</i>
<i>Psykosocialt funktionsniveau (Psychosocial functioning)</i>	<i>WHODAS m.fl. MCID som 0,4 SMD</i>	<i>Efter behandlingsstart (min. 4 uger)</i>	<i>Kritisk</i>
<i>Ophør (selv-rapporteret) (Abstinence (self-report))</i>	<i>Antal personer der er ophørt</i>	<i>Efter behandlingsstart (min. 4 uger)</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Craving</i>	<i>Anvendte rating scales</i>	<i>Efter behandlingsstart (min. 4 uger)</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Globalt symptomniveau (Global symptoms/functioning)</i>	<i>BPRS, CGI m.fl.</i>	<i>Efter behandlingsstart (min. 4 uger)</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Uønskede hændelser (AE)</i>	<i>Antal personer</i>	<i>Under intervention</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Hospitalsindlæggelse</i>	<i>Antal personer</i>	<i>Under intervention</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Tilbagefald Relapse (after abstinence)</i>	<i>Antal personer</i>	<i>Under intervention</i>	<i>Vigtig</i>