

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

Medicinsk behandling af psykotiske lidelser hos voksne – nye anbefalinger fra RADS

Af Lone Baandrup* og Anders Fink-Jensen**

Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) har for nylig offentliggjort en behandlingsvejledning for medicinsk behandling af psykotiske tilstande. Anbefalingerne gælder psykotiske lidelser i det skizofrene spektrum og omfatter således ikke de affektive psykotiske lidelser. Det overordnede formål er at opnå et ensartet behandlingstilbud i hele landet og gennem øget konkurrence mellem lægemidlerne at opnå prismæssige forbedringer. Det økonomiske aspekt med gennemførelse af en såkaldt udbudsrunde er sidste trin i processen. Selve behandlingsvejledningen, der resumeres her, er udelukkende baseret på faglige kriterier. Anbefalingerne er udarbejdet ved anvendelse af metoden GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*, for yderligere information, se www.rads.dk) og er hovedsagligt baseret på sekundærlitteratur (meta-analyser og oversigtsartikler).

Det skizofrene spektrum og relaterede lidelser

Hovedindikationen for behandling med antipsykotiske lægemidler er lidelser inden for det skizofrene spektrum (skizofreni, skizoaffektiv sindslidelse og skizo-

typi) og relaterede lidelser (akutte og kroniske paranoide tilstande). Hovedparten af den eksisterende litteratur omhandler skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse, men i mangel af anden evidens ekstrapoleres resultaterne her til at omfatte de øvrige ikke-afektive psykotiske tilstande.

Livstidsrisikoen for at udvikle skizofreni er ca. 1 %. Der findes ca. 30.000 personer i Danmark, der på et tidspunkt har fået stillet en skizofreni-diagnose, og ca. 15.000 af dem er i behandling i den regionale behandlingspsykiatri. En del af de resterende personer vil være i behandling via privatpraktiserende eller alment praktiserende læger, mens andre ikke længere har behov for behandling eller ophører af andre årsager. Der findes ikke sikre opgørelser over, hvor mange patienter med skizofreni eller relaterede psykotiske lidelser der behandles hos privatpraktiserende eller alment praktiserende læger, men opgørelser viser, at almen praksis ofte udsteder recepter på disse lægemidler.

Fagudvalget har medtaget nedsatte antipsykotiske lægemidler i behandlingsvejledningen (Tabel 1). Der findes væsentligt flere antipsykotiske lægemidler på markedet, men udvalget har valgt at fokusere på de mest anvendte præparater. Behandlingsvejledningen er udmøntet som en opdeling af de inkluderede antipsykotika i to grupper: én gruppe, hvorfra der skal vælges til de første behandlingsforløb efter sygdomsdebut (kaldet 1./2.-valgsgruppen, Tabel 2), og én gruppe, hvorfra der efterfølgende kan vælges (kaldet 3.-valgsgruppen, Tabel 3), hvis de først forsøgte præparater er ineffektive eller ikke tolereres af den enkelte patient.

Nærværende behandlingsvejledning retter sig mod valg af antipsykotisk præparat i et længerevarende behandlingsperspektiv, idet det i den akutte fase for en kortere periode kan være nødvendigt at anvende andre antipsykotika end 1./2.-valgspræparaterne. For generelle retningslinjer vedrørende

Tabel 1. Følgende antipsykotiske lægemidler er inkluderet i behandlingsvejledningen (ikke prioriteret alfabetisk rækkefølge med handelsnavn i parentes).

Amisulprid (Solian)	Perphenazin (Trilafon)
Aripiprazol (Ablify)	Quetiapin (Seroquel)
Clozapin (Leponex)	Risperidon (Risperdal)
Haloperidol (Serenase)	Sertindol (Serdolect)
Olanzapin (Zyprexa, Zypadhera)	Ziprasidon (Zeldox)
Paliperidon (Invega, Xeplion)	Zuclopenthixol (Cisordinol)

* Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning, Psykiatrisk Center Glostrup

** Psykiatrisk Center København og Neuropsykiatrisk Laboratorium, Institut for Neurovidenskab og Farmakologi, Københavns Universitet

Tabel 2. 1./2.-valgsgruppen udgøres af følgende antipsykotiske lægemidler (ikke prioriteret alfabetisk rækkefølge med handelsnavn i parentes).

Amisulprid (Solian)
Aripiprazol (Abilify)
Paliperidon (Invega, Xeplion)

Quetiapin (Seroquel)
Risperidon (Risperdal)

behandling med antipsykotiske lægemidler henvises til Sundhedsstyrelsens Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler fra 2007 (www.retsinformation.dk).

Behandlingseffekt

Effekten af antipsykotika måles som reduktion af sygdomssymptomerne udtrykt ved standardiserede ratingskalaer (fx PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*). Antipsykotika har generelt bedst effekt på de såkaldt positive symptomer (fx hallucinationer og vrangforestillinger) og mindre (om nogen) effekt på de såkaldt negative symptomer (fx affektaffladning og isolation) og på de kognitive dysfunktioner (problemer med bl.a. opmærksomhed og koncentration).

På baggrund af den foreliggende evidens konkluderede fagudvalget, at der ikke er klinisk relevante forskelle, hvad angår effekten af markedsførte antipsykotika. Undtaget er clozapin, der som det eneste udmærker sig ved en markant bedre effekt på de psykotiske symptomer end samtlige andre antipsykotika. Clozapin kan imidlertid ikke anvendes som 1.-valgspræparat grundet risikoen for knoglemarvssuppression.

Forskellen i både effekt og bivirkninger mellem to eller flere antipsykotiske lægemidler kan udtrykkes som effektstørrelsen, hvilket er en standardiseret enhed, der angiver omfanget af en påvist forskel og dermed kan anvendes til at sammenligne præparater på tværs af forskellige parametre. Effektstørrelsen inddeles traditionelt som værende lille, moderat eller stor.

På baggrund af de mindre effektforskelle mellem de betragtede antipsykotiske lægemidler (frasat clozapin) besluttede fagudvalget, at prioriteringen af præparaterne i behandlingsalgorit-

Tabel 3. 3.-valgsgruppen udgøres af følgende antipsykotiske lægemidler (ikke prioriteret alfabetisk rækkefølge med handelsnavn i parentes).

Clozapin (Leponex)
Haloperidol (Serenase)
Olanzapin (Zyprexa, Zypadhera)
Perphenazin (Trilafon)
Sertindol (Serdolect)
Ziprasidon (Zeldox)
Zuclophentixol (Cisordinol)

men skulle ske på baggrund af præparaternes bivirkningsprofil.

Bivirkninger

Antipsykotika er forbundet med en lang række bivirkninger, men fagudvalget vurderede følgende som værende de mest kritiske for en overordnet anbefaling af præparatvalg:

- kardielle bivirkninger (forlænget QTc-interval)
- metaboliske bivirkninger (øgning af vægt, kolesterol og blodsukker)
- ekstrapyramidale bivirkninger (EPS)

Øvrige bivirkninger, som bør medovervejes ved valg af antipsykotisk lægemiddel, er især risikoen for hyperprolaktinæmi og sedation.

Kardielle bivirkninger

På baggrund af vejledningen om arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka udarbejdet af Dansk Psykiatrisk Selskab og Dansk Cardiologisk Selskab (2011) besluttede fagudvalget, at præparater klassificeret som risikopræparater med hensyn til QT-forlængelse ikke kunne indgå i gruppen af 1./2.-valgspræparater. Det drejer sig om følgende præparater: ziprasidon, sertindol og haloperidol.

Metaboliske bivirkninger

Patienter med svær psykisk sygdom, herunder skizofreni, lever 15-20 år kortere end baggrundsbefolkningen, og denne overdødelighed skyldes bl.a. en overhyppighed af livsstilssygdomme, som det derfor har høj prioritet at forebygge.

Mange antipsykotika medfører en påvirkning af de metaboliske parametre, men det er ikke tilstrækkeligt belyst, i hvilket omfang selv mindre

ændringer i disse parametre kan påvirke morbiditet og mortalitet på længere sigt. Effektstørrelserne for antipsykotikas påvirkning af de metaboliske parametre er generelt små til moderate, men da påvirkningen ved kronisk behandling er livslang, må effekten antages at kumulere over tid, og enhver påvirkning vil derfor være uønsket.

Olanzapin adskiller sig fra de øvrige præparater ved en signifikant påvirkning af alle 3 inkluderede metaboliske parametre (vægt, kolesterol og blodsukker). Effektstørrelsen sammenlignet med de øvrige antipsykotika er moderat for vægtøgningen (2-4 kg større end for bl.a. amisulprid, aripiprazol og quetiapin) og lille for kolesterol- og blodsukkerstigning. Olanzapin blev af denne grund udelukket fra gruppen af 1./2.-valgspræparater, da fagudvalget vurderede, at påvirkningen af de metaboliske parametre udgør en for stor risiko sammenlignet med bivirkningsprofilen for de øvrige præparater.

Clozapin inducerer ligeledes en signifikant vægtøgning af moderat effektstørrelse, men er på forhånd ekskluderet fra gruppen af 1./2.-valgspræparater grundet risikoen for knoglemarvspåvirkning.

For de øvrige undersøgte antipsykotiske lægemidler er der ikke dokumentation for tydelige forskelle i graden af påvirkning af én eller flere af de metaboliske parametre.

Ekstrapyramidale bivirkninger

Ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) skyldes blokade af dopamin D2-receptorerne i de nigrostriale baner og omfatter parkinsonistiske symptomer (tremor, rigiditet, bradykinesi), akut og tardiv dystoni og dyskinesi samt akatisi. Symptomerne kan udgøre et stort subjektivt ubehag, og især de tardive former er socialt invaliderende. Det har derfor høj prioritet at undgå EPS, også i starten af behandlingen, da tidlige EPS er risikofaktor for udvikling af de mere tardive og nogle gange irreversible former.

I de foreliggende undersøgelser er anvendt effektmålet »brug af antiparkinson-lægemiddel« som udtryk for de antipsykotiske lægemidlers tendens til at fremkalde EPS. Der findes ikke et tilstrækkeligt antal direkte sammenlig-

nende undersøgelser, men ud fra den foreliggende evidens var det fagudvalgets vurdering, at haloperidol, perphenazin og zuclophenthixol er forbundet med flere EPS end de øvrige inkluderede antipsykotika inkl. risperidon i dosering under 4 mg og paliperidon i dosering under 6 mg. For de øvrige inkluderede antipsykotika blev der ikke fundet dokumentation for klinisk betydningsfulde forskelle i graden af EPS, fraset risperidon i doser over 4 mg og paliperidon i doser over 6 mg. Dog indtager clozapin igen en særstatus med signifikant lavere tilbøjelighed til induktion af EPS.

Den debuterende patient

Ud fra ovenstående præmisser er de antipsykotiske lægemidler delt ind i 2 grupper: 1./2.-valgsgruppen og 3.-valgsgruppen (Tabel 2 og 3).

Når en debuterende patient sættes i antipsykotisk behandling anbefales et præparat fra 1./2.-valgsgruppen. Det specifikke valg inden for denne gruppe vil bl.a. afhænge af patientens præferencer for de respektive bivirkningsprofiler, som der derfor forudgående skal informeres grundigt om. Efter afsluttet udbudsrunde i regi af RADS vil ét af præparaterne blive det foretrukne. Det valgte præparat skal anvendes som monoterapi i tilstrækkelig varighed og dosering. Hvis der ikke opnås tilfredsstillende klinisk effekt, skal der skiftes til et andet præparat fra 1./2.-valgsgruppen, der ligeledes anvendes som monoterapi i tilstrækkelig varighed og dosering. Behandlingsvarighed før skift til nyt præparat bør være 4-8 uger med terapeutisk dosis, men det kan være indiceret at skifte præparat allerede efter 2 ugers behandling, hvis der slet intet behandlingsrespons er set. Ved delvis effekt efter et par ugers behandling i terapeutisk dosis bør fortsættes i yderligere 2-4 uger, før præparatskift overvejes. Hvis 2. behandlingsforsøg må afsluttes grundet manglende klinisk effekt eller intolerable EPS, bør pt. tilbydes behandling med clozapin, som grundet risikoen for knoglemarvssuppression kræver, at patienten kan medvirke til et særligt monitoreringsregime. Hvis årsagen til behandlingsskift efter 2. behandlingsforsøg ikke er manglende klinisk effekt, eller hvis clozapin-behandling ikke kan gennemføres, kan ét

af de resterende 1./2.-valgspræparater eller ét af de øvrige 3.-valgspræparater anvendes.

Patienten som allerede er eller har været i behandling med et antipsykotikum

Hos patienter, der tidligere har været i antipsykotisk behandling, skal ovenstående principper også følges, men hele den forudgående medicinanamnese skal tages i betragtning og algoritmen følges fra det punkt, hvor patienten er nået til.

Skift mellem antipsykotiske præparater foretages bedst som krydstitrering

(præparat A reduceres gradvist samtidig med, at præparat B øges gradvist) hos stabile patienter eller som plateau-krydstitrering, hvor dosis af præparat A fastholdes, indtil fuldt dosisniveau af præparat B er nået, og først herefter nedtrappes præparat A. Præparatskiftet kan typisk gennemføres over 1-2 uger, men hvis der skiftes fra præparat med antikolinerg effekt (fx olanzapin) og/eller antihistaminerg effekt (fx quetiapin) til præparat, som ikke blokerer disse receptorer (fx amisulprid), bør skiftet foregå over længere tid (typisk måneder).

Til 1. og 2. behandlingsforsøg vælges blandt følgende lægemidler (ikke prioriteret alfabetisk rækkefølge)

Lægemiddel	Vejledende dosisinterval	Særlige karakteristika
Amisulprid	100-800 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (især > 600 mg). Udskilles overvejende renalt
Aripiprazol	15-30 mg	Risiko for akatisi
Paliperidon (oral form)	3-12 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (især > 6 mg). Udskilles overvejende renalt. Findes som depotpræparat
Quetiapin	300-750 mg	Sedation, ortostatisk hypotension, ringe risiko for EPS
Risperidon (oral form)	1-10 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (især > 4 mg). Findes som depotpræparat

Til 3. behandlingsforsøg kan vælges blandt ovenstående eller blandt følgende lægemidler (ikke prioriteret alfabetisk rækkefølge)

Lægemiddel	Vejledende dosisinterval	Særlige karakteristika
Clozapin	100-900 mg	Bør tilbydes alle patienter som 3. behandlingsforsøg, hvis årsagen til behandlingsskift er manglende effekt eller intolerable EPS. Udtalt sedation, metaboliske bivirkninger og risiko for knoglemarvssuppression, hvorfor specialmonitorering er påkrævet
Haloperidol	1-15 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi. Findes som depotpræparat
Olanzapin	5-20 mg	Høj forekomst af metaboliske bivirkninger og sedation. Kan anvendes til gravide. Findes som depotpræparat
Perphenazin	6-42 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi. Kan anvendes til gravide. Findes som depotpræparat
Sertindol	12-24 mg	Risiko for QT-forlængelse, kræver kardiell monitorering
Ziprasidon	40-160 mg	Risiko for QT-forlængelse, kræver kardiell monitorering. Skal indtages flere gange dagligt i forbindelse med føde
Zuclophenthixol	2-50 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi. Findes som depotpræparat

Hvad angår dosering skal der altid stiles mod mindste effektive dosis, hvilket indebærer, at man som hovedregel starter med lav dosis (dvs. mindste tabletstyrke) og langsomt titrerer op. Ved tidligere behandlingsforsøg må man lade sig vejlede af, hvilken dosis der tidligere har været effektiv samt tolerabel.

Den antipsykotiske behandling skal fortrinsvist gives som monoterapi, idet samtidig behandling med flere antipsykotiske præparater er utilstrækkeligt undersøgt og generelt er forbundet med flere bivirkninger, dårligere compliance og øgede omkostninger, men ikke bedre effekt. De eksisterende undersøgelser af antipsykotisk polyfarmaci omhandler hovedsagligt clozapin-kombinationsbehandling. Hos disse patienter med behandlingsresistent skizofreni, hvor også monoterapi med clozapin har vist sig insufficient, kan det være indiceret at anvende kombinationsbehandling, men anbefalingen hviler på et svagt grundlag, og der kan ikke gives sikre anbefalinger for, hvilket præparat der bør kombineres med. Alle andre tilfælde af antipsykotisk polyfarmaci bør så vidt muligt undgås grundet manglende evidens for en bedre klinisk effekt sammenlignet med monoterapi.

Særlige præparattyper

Der gøres opmærksom på, at det er *immediate release*-formen af quetiapin, der indgår i 1./2.-valgsgruppen. Quetiapin findes også som *extended release*-præparat (Seroquel Prolong), men der er ikke dokumentation for effekt- eller bivirkningsmæssige fordele, hvorfor behandling med quetiapin bør initieres med *immediate-release*-formen. Ved udtalte complianceproblemer kan det i særlige tilfælde være hensigtsmæssigt at skifte til *extended release*-formen, som kun skal doseres en gang dagligt.

Paliperidon er den aktive metabolit af risperidon og indebærer hverken effekt- eller bivirkningsmæssigt doku-

Vigtigste budskaber fra RADS – medicinsk behandling af psykotiske lidelser

- Debuterende patienter behandles med ét af de fem 1./2.-valgspræparater, som har sammenlignelig effekt, men forskellig bivirkningsprofil
- Er patienten tidligere behandlet med ét af de fem 1./2.-valgspræparater uden tilfredsstillende effekt, forsøges skift til ét af de andre 1./2.-valgspræparater under hensyntagen til bivirkningsprofilen
- Hvis patienten tidligere har været forsøgt behandlet med to forskellige 1./2.-valgspræparater gås direkte til anvisninger for 3. behandlingsforsøg (forudsat at tidligere behandlingsforsøg har været af sufficient varighed og dosering)
- Som 3. behandlingsforsøg bør patienten tilbydes clozapin, da den kliniske effekt er markant bedre i forhold til alle øvrige antipsykotika, især til såkaldt behandlingsresistens
- Som hovedregel behandles med ét antipsykotisk præparat ad gangen, monoterapi
- Antipsykotisk polyfarmaci bør reserveres til særlige tilfælde og primært i form af clozapin-kombinationsbehandling
- Behandling af gravide er en specialistopgave. Der er bedst dokumentation for perphenazin og olanzapin
- Behandling af børn og unge er en specialistopgave, hvortil der er udarbejdet en særlig vejledning

menterede fordele i forhold til risperidon.

Flere antipsykotika findes i depotform til injektion og muligheden for anvendelse af disse formuleringer bør indgå i overvejelserne vedrørende valg af antipsykotisk præparat. Naturalistiske forløbsundersøgelser finder, at genindlæggelseshyppigheden nedsættes betydeligt ved antipsykotisk depotinjektionsbehandling, mens dette har været vanskeligt at genfinde i nyere randomiserede kliniske undersøgelser. Depotinjektionsbehandling har samme kliniske effekt som tilsvarende oral behandling, men kan for den enkelte patient overvejes som hjælp til at fastholde den medicinske behandling.

Behandling af børn og unge

Anvendelsen af antipsykotika til behandling af psykotiske lidelser er langt dårligere undersøgt for børn og unge end for voksne og antallet af anbefalede præparater derfor færre. Kun et enkelt præparat (aripiprazol) er i øjeblikket

godkendt til skizofreni og kun hos børn fra 15 år og opefter, mens risperidon er godkendt på andre indikationer hos børn ned til 5 år. Behandlingen er en specialistopgave, og der henvises til den særskilte vejledning for behandling af børn og unge (se www.rads.dk).

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på www.irf.dk.

IRF gør opmærksom på, at anbefalinger fra RADS ikke automatisk kan overføres til primærsektoren.

Anbefalinger fra RADS tjener bl.a. som oplæg til en udbudsproces, som kan give billigere lægemidler på hospitalerne. Uden for hospitalerne har lægemidlerne dog en helt anden pris, hvilket gør, at RADS anbefalinger ikke altid kan anvendes i primærsektoren.