

National klinisk anbefaling

Kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse



Kontaktperson

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67

Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen

Ansvarsfraskrivelse

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske anbefalinger er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske anbefalinger bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske anbefalinger offentligt tilgængelige, således at borgere og patienter også kan orientere sig i retningslinjerne.

Nationale kliniske anbefalinger klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge anbefalingerne. De nationale kliniske anbefalinger er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode, som ikke er anbefalet være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling.

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7014-625-8

Indhold

Centrale budskaber	4
1. Læsevejledning	6
2. Indledning	10
3. Baggrund	11
4. ADHD-medicin i tillæg til antipsykotisk behandling hos patienter med skizofreni eller anden primær psykoselidelse og funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser	12
5. Eksempler på patientcases	23
6. Implementering	25
7. Monitorering	26
8. Opdatering og videre forskning	27
9. Beskrivelse af anvendt metode og evidensvurderinger	28
10. Fokuserede spørgsmål	29
11. Søgebeskrivelse	32
12. Arbejdsgruppen og evt. reference- eller styregruppen	33
13. Begreber og forkortelser	36
Referencer	38

Centrale budskaber

1. Læsevejledning

2. Indledning

3. Baggrund

4. ADHD-medicin i tillæg til antipsykotisk behandling hos patienter med skizofreni eller anden primær psykoselidelse og funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke methylphenidat, dexamfetamin eller lisdexamfetamin i tillæg til antipsykotisk behandling hos patienter (fra 12 år og op) med velbehandlet skizofreni eller anden primær psykoselidelse og funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser, da lægemidlerne potentielt har alvorlige skadevirkninger.

Bemærkning:

Se støtteteksten i den efterfølgende anbefaling.

Svag anbefaling mod

Anvend kun efter nøje overvejelse atomoxetin i tillæg til antipsykotisk behandling hos patienter (fra 12 år og op) med velbehandlet skizofreni eller anden primær psykoselidelse og funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser, da den gavnlige effekt er lille. Hos børn/unge og voksne er guanfacin et alternativ. Hos voksne er modafinil et alternativ.

Bemærkning:

For at komme i betragtning til tillæg af ADHD-medicin skal patienten være klinisk stabil og velbehandlet for den primære psykoselidelse. Ved stabilitet forstås fravær af større udsving i symptom- og funktionsniveau herunder fravær af nylige indlæggelser. Ved velbehandlet forstås, at der som følge af relevant antipsykotisk behandling er opnået en væsentlig lindring af de psykotiske symptomer. Fuldstændig remission af de psykotiske symptomer kræves ikke. Atomoxetin er førstevalget. Guanfacin er et alternativt præparat (sekundært til atomoxetin) til børn/unge og voksne, idet effekt for anvendelse i kombination med antipsykotisk lægemiddel er meget usikker. Modafinil er et alternativt præparat (sekundært til atomoxetin og evt. guanfacin) til voksne, idet der ikke er erfaring med anvendelse af modafinil i Danmark til behandling af opmærksomhedsforstyrrelser generelt, og idet anvendelse af præparatet er forbundet med enkeltstående tilfælde af udvikling af alvorlige hudmanifestationer. Af sidstnævnte grund bør modafinil ikke ordineres til børn.

Da balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger på baggrund af evidensgennemgangen ikke er entydig, vil det være individuelle kliniske forhold, der afgør hos hvilke udvalgte patienter i den beskrevne målgruppe, behandlingsforsøg med atomoxetin (eller guanfacin/modafinil) vil være relevant. Disse individuelle kliniske forhold vil være bestemt af kendskabet til den enkelte patient og det enkelte præparat og kan fx være viden om sandsynlighed for compliance til en mere kompleks medicinering, patientens aktuelle livssituation samt muligheder i det nære netværk for at understøtte tillægsbehandlingen.

Patienter, som tidligere har fået stillet en ADHD-diagnose og som tidligere har været i behandling med og tålt centralstimulerende lægemidler, udgør en særlig gruppe, hvor behandling med methylphenidat kan overvejes, hvis der ikke kan opnås tilstrækkelig effekt med atomoxetin (evt. også guanfacin). Hvis man i sådanne helt særlige tilfælde vælger at iværksætte tillægsbehandling med methylphenidat skal man være opmærksom på, at behandlingen i produktresuméet angives som kontraindiceret hos patienter med psykose eller skizofreni. Nyere observationelle studier gennemgået som led i udarbejdelsen af denne nationale kliniske anbefaling genfinder dog ikke den risiko for symptomforværring (målt som risiko for psykiatrisk indlæggelse). De øvrige centralstimulerende lægemidler (dexamfetamin og lisdexamfetamin) vil sjældent være relevante grundet kraftigere centralstimulerende effekt og dermed formodet øget risiko for forværring af psykose.

Patienter med skizofreni eller anden primær psykoselidelse, der ikke modtager antipsykotisk behandling, er ikke dækket af denne nationale kliniske anbefaling, idet populationen ikke indgår i evidensgrundlaget. Ingen af patienterne i evidensgrundlaget var diagnosticeret med ADHD/ADD. Forstyrrelser inden for andre kognitive domæner ud over opmærksomhed er også omfattet af denne anbefaling.

Hos patienter, der ikke er diagnosticeret med ADHD/ADD, vil tillægsbehandling med ADHD-medicin være off-label, og patienten skal informeres om, at behandlingen er uden for godkendt indikation, og at indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Modafinil er ikke godkendt til behandling af ADHD i Danmark.

Hvis man vælger at iværksætte tillægsbehandling med ADHD-medicin, bør der monitoreres omhyggeligt med relevante rating skalaer for at sikre, at den terapeutiske effekt overstiger bivirkningerne. Der bør monitoreres for intensitet af psykotiske symptomer (fx PANSS eller SAPS), psykosocialt funktionsniveau (fx PSP, GAPD hos børn/unge) og bivirkninger (fx generel UKU) før behandlingsstart samt hver anden uge (for centralstimulerende lægemidler dog ugentligt) indtil måldosis er nået og forventet effekt af det valgte tillægspræparat er indtrådt. Herefter monitoreres månedligt (for centralstimulerende lægemidler dog hver anden uge) indtil 6 måneders behandling og derefter halvårligt (for centralstimulerende lægemidler dog hver til hver anden måned) så længe behandlingen pågår. Lægemidlerne kan seponeres uden udtrapning i tilfælde af uacceptable bivirkninger (herunder forværring af psykose), mens gradvis udtrapning vil være at foretrække, hvis behandlingen seponeres grundet manglende effekt. Særligt for guanfacin anbefales udtrapning før seponering grundet risiko for stigning i puls og blodtryk.

Det er en opgave for en læge ansat i psykiatrien hhv. børne- og ungdomspsykiatrien at iværksætte tillægsbehandling med ADHD-medicin til antipsykotisk behandling. Ordinationen skal i øvrigt følge rammerne i Sundhedsstyrelsens *Vejledning om behandling med psykofarmaka af voksne med psykiske lidelser og adfærdsforstyrrelser* og for de centralstimulerende lægemidler desuden Sundhedsstyrelsens *Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler*.

5. Eksempler på patientcases

6. Implementering

7. Monitorering

8. Opdatering og videre forskning

9. Beskrivelse af anvendt metode og evidensvurderinger

10. Fokuserede spørgsmål

11. Søgebeskrivelse

12. Arbejdsgruppen og evt. reference- eller styregruppen

13. Begreber og forkortelser

1. Læsevejledning

Læsevejledning

Vi udarbejder anbefalinger efter GRADE-metoden (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). GRADE er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere tiltroen til evidens og udarbejde kliniske anbefalinger.

Anbefalingstyper

Vi har fire typer anbefalinger. Anbefalingen har en retning og en styrke. Anbefalingen er i udgangspunktet for eller imod en intervention eller diagnostisk test og styrken af anbefalingen kan være stærk eller svag. Vurdering af anbefalingens retning og styrke giver på den måde mulighed for fire typer anbefalinger:

- Stærk anbefaling for
- Svag anbefaling for
- Svag anbefaling imod
- Stærk anbefaling imod

Når vi afvejer styrken og retningen af en anbefaling, vurderer vi følgende kriterier:

- Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger
- Den overordnede tiltro til evidensen
- Patienternes præferencer og værdier
- Ressourcer
- Lighed i sundhed
- Accept
- Gennemførlighed

Retning og styrke af en anbefaling afhænger i udgangspunktet af balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, patienternes præferencer og værdier samt den overordnede tiltro til evidensen. Vi vurderer også om eventuelle ændringer i ressourceforbrug påvirker anbefalingen, om anbefalingen kan medføre ulighed i sundhed samt hvorvidt anbefalingen er acceptabel for patienter og klinikkere. Til sidst vurderer vi, om der er udfordringer i forhold til implementering af anbefalingen i klinisk praksis (gennemførlighed).

Stærk anbefaling

Ordlyd: *Giv/brug/ anvend...*

Vi bruger en stærk anbefaling for, når der er moderat til høj tiltro til evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle eller næsten alle patienter vil ønske den anbefalede intervention frem for alternativet.

En stærk anbefaling for, er mest sandsynlig når:

- Der er høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter og den overordnede tiltro.
- Der er stor gavnlig effekt og ingen eller få skadevirkninger ved interventionen i forhold til alternativet.
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen.

Betydning for klinisk praksis:

- Vi vurderer, at langt de fleste patienter vil ønske interventionen.
- Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen frem for alternativet.

Svag anbefaling

Ordlyd: *Overvej at ... da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger som...*

Vi bruger en svag anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, men forskellen er lille og/eller tiltroen til evidensen er lav eller meget lav. Vi bruger også en svag anbefaling for, når vi vurderer, at patienters præferencer varierer eller er usikre.

En svag anbefaling for, er mest sandsynlig når:

- Der er lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter og den overordnede tiltro til evidensen.
- Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig for interventionen. Vi vurderer at de gavnlige virkninger er større end skadevirkningerne.
- Vi vurderer, at patienternes værdier og præferencer varierer væsentligt, eller præferencerne er usikre eller ukendte.

Betydning for klinisk praksis:

- Vi vurderer, at de fleste patienter vil ønske interventionen, men nogen vil fravælge den.
- Klinikeren og patienten skal i samarbejde træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling mod

Ordlyd: *Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger som...*

Eller: *Anvend ikke ... rutinemæssigt, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger som...*

Vi bruger en svag anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men balancen mellem ulemper og fordele er vanskelig at afgøre. Forskellene mellem alternativerne er små og/eller tiltroen til evidensen er lav eller meget lav. Vi bruger også en svag anbefaling imod, når vi vurderer, at patienters præferencer varierer.

En svag anbefaling imod, er mest sandsynlig når:

- Der er lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter og den overordnede tiltro til evidensen.
- Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.
- Vi vurderer at skadevirkningerne er større end den gavnlige effekt.
- Vi vurderer at, patienternes værdier og præferencer varierer væsentligt, eller præferencerne er usikre eller ukendte.

Betydning for klinisk praksis:

- Vi vurderer, at de fleste patienter vil fravælge interventionen, men nogen vil ønske den.
- Klinikeren og patienten skal i samarbejde træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Stærk anbefaling mod

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...*

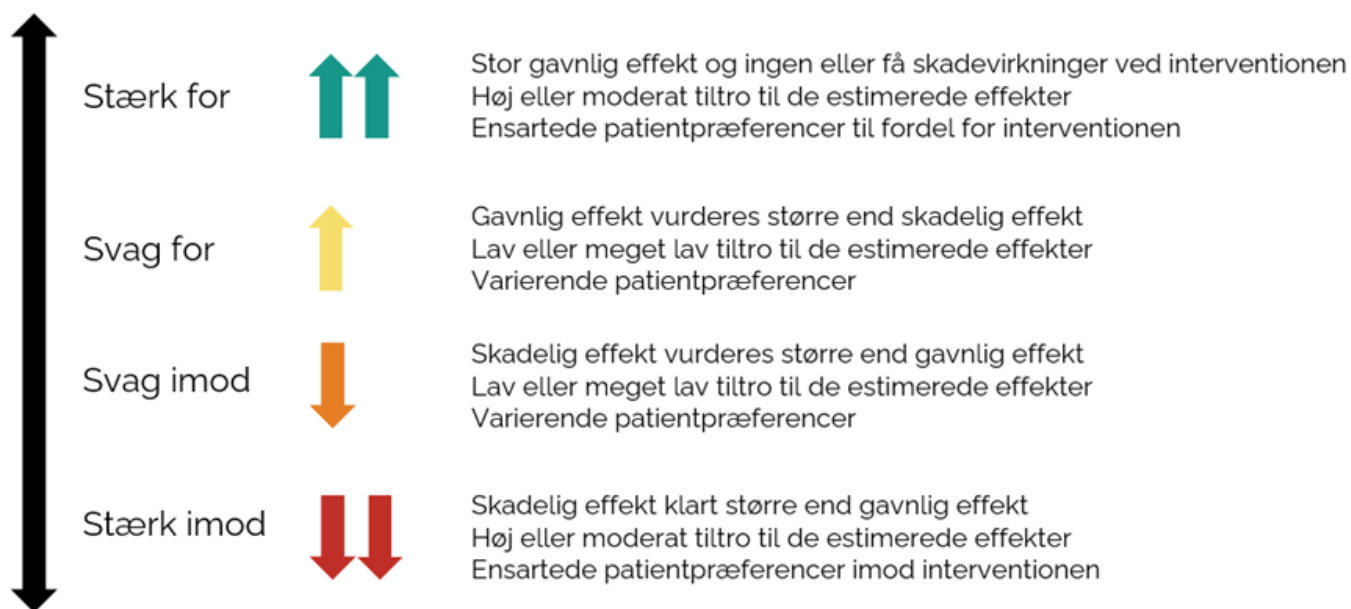
Vi bruger en stærk anbefaling imod, når der er evidens af moderat til høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi bruger også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

En stærk anbefaling imod, er mest sandsynlig når:

- Der er høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter og den overordnede tiltro til evidensen.
- Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.
- Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Betydning for klinisk praksis:

- Vi vurderer, at de fleste patienter vil fravælge interventionen og kun få vil ønske den
- Klinikeren vil meget sjældent ønske at tilbyde interventionen.



Sammenfatning af evidensen:

For hver anbefaling præsenterer vi en sammenfatning af den evidens, der ligger til grund for anbefalingen sammen med evidensprofiler med de samlede effektestimater, tiltroen til effektestimaterne og referencer til studierne.

Tiltroen til estimaterne inddeles i fire niveauer:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Nøgleinformationer

Under nøgleinformationer giver vi en fyldestgørende beskrivelse af de kriterier, vi vurderer, når vi afvejer styrken og retningen af en anbefaling:

- Gavnlig og skadelig virkning
- Den overordnede tiltro til evidensen
- Patienternes værdier og præferencer
- Ressourcer
- Lighed i sundhed
- Accept
- Gennemførlighed

Rationale

I Rationalet beskriver vi, hvordan de ovenstående kriterier blev afvejet i forhold til hinanden og resulterede i anbefalingens retning og styrke.

Videre læsning

Du kan få en hurtig og informativ introduktion til GRADE i følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 (2013) 50-54. Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>.

I Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) kan du læse mere om de metoder vi bruger, når vi udarbejder nationale kliniske anbefalinger.

God læselyst.

2. Indledning

Formål

Formålet med de nationale kliniske anbefalinger er at understøtte en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

En national klinisk anbefaling indeholder alene konkrete handlingsanvisninger indenfor udvalgte, velafgrænsede kliniske problemstillinger (dvs. hvad der skal gøres og hvem er det relevant for). Den har ikke som primært formål at afklare visitation og organisering af indsatsen (hvem der skal tilbyde indsatsen) eller samfundsøkonomiske konsekvenser (hvad er den afledte effekt på ressourcerne og er disse til stede). Disse typer af problemstillinger kan eksempelvis håndteres i en visitationsretningslinje, et pakkeforløb, et forløbsprogram eller en medicinsk teknologivurdering (MTV).

Målet med denne nationale kliniske anbefaling er at understøtte en ensartet kvalitet i sundhedsvæsenet i forbindelse med anvendelse af ADHD-lægemidler i tillæg til antipsykotisk medicin hos patienter med skizofreni eller andre primære psykoselidelser og samtidige funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser herunder komorbid ADHD/ADD.

Afgrænsning af patientgruppe

Patientgruppen omfatter patienter med skizofreni eller anden primær psykoselidelse, der samtidig lider af påvirket kognitiv funktion særligt i forhold til opmærksomhedsforstyrrelser og eksekutive vanskeligheder. De fleste patienter med skizofreni oplever reduceret kognitivt funktionsniveau i forhold til det forventede, men det dækker bredt over flere forskellige kognitive domæner og vil ikke hos alle omfatte opmærksomhedsforstyrrelser og eksekutive vanskeligheder. Patientgruppen omfatter også patienter med en egentlig komorbid ADHD-lidelse.

Ved opmærksomhedsforstyrrelser forstås reduceret evne til at fastholde et vedvarende fokus over tid, reduceret evne til at udelukke irrelevante stimuli samt udfordringer med skift/delt opmærksomhed. Ved eksekutive vanskeligheder forstås reduceret evne til selvregulering (impulshæmning), planlægning og overblik, igangsætning, ordmobilisering samt kognitiv fleksibilitet.

Patienter med forstyrrelser inden for andre kognitive domæner ud over de ovenfor nævnte er også omfattet af denne anbefaling.

Målgruppe/brugere

Målgruppen for denne nationale kliniske anbefaling omfatter læger ansat i psykiatrien og børne- og ungdomspsykiatrien, men vil være relevant at orientere sig i for behandlere i psykiatrien med anden faglig baggrund.

Sekundært henvender anbefalingen sig til alment praktiserende læger og andre behandlere i fx kommunale tilbud, der hyppigt vil møde patienter i målgruppen.

Emneafgrænsning

Den nationale kliniske anbefaling indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen. Den nationale kliniske anbefaling beskæftiger sig således med et udvalgt område af behandlingsindsatsen. De anvendte effektmål er udvalgt på forhånd af arbejdsgruppen.

Patientperspektivet

I denne nationale kliniske anbefaling er patientperspektivet repræsenteret ved, at anbefalingen har været i bred, offentlig høring, hvor der har været mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige anbefaling. Udvalgte organisationer og foreninger er blevet opfordret til at afgive høringssvar, herunder Danske Patienter, Landsforeningen SIND, EN AF OS, UngeAlliancen og Landsforeningen Af nuværende og tidligere Psykiatribrugere (LAP).

Patientperspektivet er også repræsenteret ved udpegning af en repræsentant fra Danske Patienter, Landsforeningen SIND, UngeAlliancen og EN AF OS til arbejdsgruppen. Repræsentanten fra EN AF OS deltog i de første to arbejdsgruppemøder.

3. Baggrund

Det er veletableret, at sygdom i skizofrenispektret omfatter varierende grad af forstyrret kognitiv funktion. Afdækning af den kognitive profil hos patienter med debuterende skizofreni har i en årrække været anbefalet national praksis og monitoreret via Den Nationale Skizofrenidatabase. Med kendskab til hver enkelt patients kognitive profil, dvs. viden om styrker og svagheder inden for de forskellige kognitive domæner, kan behandlerne tilbyde patienten strategier til at kompensere for deficits, ligesom viden om patientens kognitive funktionsmåde er vigtig i forhold til planlægning af fremtidig uddannelse og jobmuligheder. Hos nogle patienter er de kognitive forstyrrelser så udtalte, at de hæmmer den praktiske funktion i hverdagen. Forskningsmæssigt har der derfor i en årrække været afsøgt medicinske behandlingsmuligheder for at forbedre den kognitive funktion hos patienter med skizofreni, men resultaterne har ikke vist sikker effekt, og endnu er ingen præparater markedsførte og godkendte til denne indikation.

Hos en subgruppe af patienter med skizofreni udviser den kognitive profil ligheder med de forstyrrelser, der ses i den kognitive funktionsmåde hos patienter, der er diagnosticeret med ADHD/ADD. Det har derfor været en nærliggende mulighed at forsøge at behandle opmærksomhedsforstyrrelser og eksekutive vanskeligheder hos patienter med skizofreni med medicin, der anvendes til behandling af ADHD/ADD, og som vides at lindre netop disse forstyrrelser.

Medicin mod ADHD opdeles traditionelt i centralstimulerende og ikke-centralstimulerende lægemidler. Centralstimulerende lægemidler blokerer for genoptagelsen af dopamin og stimulerer for nogle lægemidlers vedkommende også frigivelsen af dopamin. Der er derfor tale om potente lægemidler, der hos patienter med ADHD har vist at have effekt over for kernesymptomerne ved lidelsen (opmærksomhedsforstyrrelser, impulsivitet og hyperaktivitet). De ikke-centralstimulerende lægemidler har også effekt på vågenheds- og opmærksomhedsfremmende neurotransmittersystemer, men ikke via en direkte effekt på dopaminsystemet og er derfor mindre potente som lægemidler.

Det er ligeledes velkendt, at brug af centralstimulerende rusmidler kan resultere i udvikling af forbigående psykotiske symptomer, og at dysfunktion af dopamin er relateret til udvikling af skizofreni. Det har derfor traditionelt været betragtet som forbundet med risiko for forværring af psykose at behandle med centralstimulerende lægemidler hos patienter med skizofreni eller anden primær psykoselidelse. Et yderligere argument imod brugen af centralstimulerende lægemidler hos patienter med psykose har været, at grundbehandlingen af psykose inkluderer behandling med et antipsykotisk lægemiddel, som har dopamin-blokerende effekt og derfor modsat effekt af centralstimulerende lægemidler. Der er dog data, der tyder på, at brug af centralstimulerende stoffer i høje doser i euforiserende øjemed påvirker både den fasiske og den toniske frigivelse af dopamin, mens centralstimulerende lægemidler i anbefalede doser til behandling af opmærksomhedsforstyrrelser kun påvirker den toniske transmission af dopamin, og derfor ikke nødvendigvis indebærer risiko for forværring af psykose [17].

Der er klinikere, der oplever, at de kan beskytte deres patienter mod sekundært rusmiddelbrug ved at behandle med centralstimulerende lægemidler og dermed lindre den forstyrrende kognitive dysfunktion. Men der er også klinikere, der oplever, at centralstimulerende lægemidler blot erstatter illegal anvendelse med risiko for udvikling af afhængighed af lægemidlet i stedet.

Samlet set er der betydelige forskelle i holdning til spørgsmålet om rationale og sikkerhed ved behandling af opmærksomhedsforstyrrelser og eksekutive vanskeligheder hos patienter med skizofreni med lægemidler mod ADHD. Nogle fagfolk finder det absolut kontraindiceret i alle tilfælde, mens andre fagfolk finder, at det hos nogle patienter kan være en effektiv og sikker behandling.

Herudover er der store forskelle i tilgangen til patientgruppen i børne- og ungdomspsykiatrien over for voksenpsykiatrien, idet børne- og ungdomspsykiatrien har et større fokus på det udviklingsmæssige perspektiv og ofte behandler patienter, hvor ADHD-diagnosen kom først. Mens man i voksenpsykiatrien har været mere tilbøjelig til at henregne forstyrrelser i den kognitive funktion (herunder opmærksomhedsforstyrrelser og eksekutive vanskeligheder) som en del af psykoselidelsen og derfor været mindre fokuseret på at behandle den del separat.

4. ADHD-medicin i tillæg til antipsykotisk behandling hos patienter med skizofreni eller anden primær psykoselidelse og funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke methylphenidat, dexamfetamin eller lisdexamfetamin i tillæg til antipsykotisk behandling hos patienter (fra 12 år og op) med velbehandlet skizofreni eller anden primær psykoselidelse og funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser, da lægemidlerne potentielt har alvorlige skadevirkninger.

Se støtteteksten i den efterfølgende anbefaling.

Svag anbefaling mod

Anvend kun efter nøje overvejelse atomoxetin i tillæg til antipsykotisk behandling hos patienter (fra 12 år og op) med velbehandlet skizofreni eller anden primær psykoselidelse og funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser, da den gavnlige effekt er lille. Hos børn/unge og voksne er guanfacin et alternativ. Hos voksne er modafinil et alternativ.

For at komme i betragtning til tillæg af ADHD-medicin skal patienten være klinisk stabil og velbehandlet for den primære psykoselidelse. Ved stabilitet forstås fravær af større udsving i symptom- og funktionsniveau herunder fravær af nylige indlæggelser. Ved velbehandlet forstås, at der som følge af relevant antipsykotisk behandling er opnået en væsentlig lindring af de psykotiske symptomer. Fuldstændig remission af de psykotiske symptomer kræves ikke. Atomoxetin er førstevalget. Guanfacin er et alternativt præparat (sekundært til atomoxetin) til børn/unge og voksne, idet effekt for anvendelse i kombination med antipsykotisk lægemiddel er meget usikker. Modafinil er et alternativt præparat (sekundært til atomoxetin og evt. guanfacin) til voksne, idet der ikke er erfaring med anvendelse af modafinil i Danmark til behandling af opmærksomhedsforstyrrelser generelt, og idet anvendelse af præparatet er forbundet med enkeltstående tilfælde af udvikling af alvorlige hudmanifestationer. Af sidstnævnte grund bør modafinil ikke ordineres til børn.

Da balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger på baggrund af evidensgennemgangen ikke er entydig, vil det være individuelle kliniske forhold, der afgør hos hvilke udvalgte patienter i den beskrevne målgruppe, behandlingsforsøg med atomoxetin (eller guanfacin/modafinil) vil være relevant. Disse individuelle kliniske forhold vil være bestemt af kendskabet til den enkelte patient og det enkelte præparat og kan fx være viden om sandsynlighed for compliance til en mere kompleks medicinering, patientens aktuelle livssituation samt muligheder i det nære netværk for at understøtte tillægsbehandlingen.

Patienter, som tidligere har fået stillet en ADHD-diagnose og som tidligere har været i behandling med og tålt centralstimulerende lægemidler, udgør en særlig gruppe, hvor behandling med methylphenidat kan overvejes, hvis der ikke kan opnås tilstrækkelig effekt med atomoxetin (evt. også guanfacin). Hvis man i sådanne helt særlige tilfælde vælger at iværksætte tillægsbehandling med methylphenidat skal man være opmærksom på, at behandlingen i produktresuméet angives som kontraindiceret hos patienter med psykose eller skizofreni. Nyere observationelle studier gennemgået som led i udarbejdelsen af denne nationale kliniske anbefaling genfinder dog ikke den risiko for symptomforværring (målt som risiko for psykiatrisk indlæggelse). De øvrige centralstimulerende lægemidler (dexamfetamin og lisdexamfetamin) vil sjældent være relevante grundet kraftigere centralstimulerende effekt og dermed formodet øget risiko for forværring af psykose.

Patienter med skizofreni eller anden primær psykoselidelse, der ikke modtager antipsykotisk behandling, er ikke dækket af denne nationale kliniske anbefaling, idet populationen ikke indgår i evidensgrundlaget. Ingen af patienterne i evidensgrundlaget var diagnosticeret med ADHD/ADD. Forstyrrelser inden for andre kognitive domæner ud over opmærksomhed er også omfattet af denne anbefaling.

Hos patienter, der ikke er diagnosticeret med ADHD/ADD, vil tillægsbehandling med ADHD-medicin være off-label, og patienten skal informeres om, at behandlingen er uden for godkendt indikation, og at indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Modafinil er ikke godkendt til behandling af ADHD i Danmark.

Hvis man vælger at iværksætte tillægsbehandling med ADHD-medicin, bør der monitoreres omhyggeligt med relevante rating skalaer for at sikre, at den terapeutiske effekt overstiger bivirkningerne. Der bør monitoreres for intensitet af psykotiske symptomer (fx PANSS eller SAPS), psykosocialt funktionsniveau (fx PSP, GAPD hos børn/unge) og bivirkninger (fx generel UKU) før behandlingsstart samt hver anden uge (for centralstimulerende lægemidler dog ugentligt) indtil måldosis er nået og forventet effekt af det valgte tillægspræparat er indtrådt. Herefter monitoreres månedligt (for centralstimulerende lægemidler dog hver anden uge) indtil 6 måneders behandling og derefter halvårligt (for centralstimulerende lægemidler dog hver til hver anden måned) så længe behandlingen pågår. Lægemidlerne kan seponeres uden udtrapning i tilfælde af uacceptable bivirkninger (herunder forværring af psykose), mens gradvis udtrapning vil være at foretrække, hvis behandlingen seponeres grundet manglende effekt. Særligt for guanfacin anbefales udtrapning før seponering grundet risiko for stigning i puls og blodtryk.

Det er en opgave for en læge ansat i psykiatrien hhv. børne- og ungdomspsykiatrien at iværksætte tillægsbehandling med ADHD-medicin til antipsykotisk behandling. Ordinationen skal i øvrigt følge rammerne i Sundhedsstyrelsens Vejledning om behandling med psykofarmaka af voksne med psykiske lidelser og adfærdsforstyrrelser og for de centralstimulerende lægemidler desuden Sundhedsstyrelsens Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler.

Praktiske oplysninger

Hvis man iværksætter behandling med ADHD-medicin følges klinisk praksis for dosering i forhold til godkendte indikationer for disse lægemidler. Bemærk, at modafinil i Danmark ikke er godkendt til behandling af ADHD, men til behandling af narkolepsi. For at mindske risiko for bivirkninger til modafinil, bør dosisoptrapning foregå over 2-3 uger og startdosis begrænses til 100 mg.

I øvrigt følges vanlige retningslinjer for monitorering af præparatets hovedindikation, herunder kontrol af EKG ift. risiko for QT-forlængelse ved tillæg af atomoxetin. For atomoxetin bør monitorering af effekt strække sig over 2 måneder på relevant dosis, før det

kan vurderes, om der har været effekt. For de centralstimulerende lægemidler vil man kunne vurdere effekt i løbet af få uger, når dosis er titreret ind.

Hos patienter med skadeligt rusmiddelbrug bør udvises endnu større forsigtighed og der bør være særlig opmærksomhed på at tilstræbe brug af atomoxetin ved evt. tillægsbehandling med ADHD-medicin.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Vi fandt ingen studier, der afrapporterede på det kritiske effektmål ADHD-symptomer. Arbejdsgruppen vurderer, at atomoxetin/modafinil vil have effekt på ADHD-symptomer hos målgruppen.

Atomoxetin/modafinil påvirker muligvis ikke psykotiske symptomer i betydelig grad. Forværring af psykotiske symptomer var et kritisk effektmål, idet risikoen for forværring af psykose udgør det vigtigste problem i forhold til sikkerhed ved behandlingen.

Vi er usikre på, om atomoxetin/modafinil forbedrer det psykosociale funktionsniveau.

Atomoxetin/modafinil forbedrer muligvis det globale symptomniveau i nogen grad.

Atomoxetin/modafinil påvirker muligvis ikke opmærksomhed eller eksekutive funktioner i betydelig grad.

Atomoxetin/modafinil påvirker sandsynligvis ikke risikoen for ekstrapyramidale bivirkninger i betydelig grad.

Det er usikkert, om atomoxetin/modafinil påvirker risikoen for psykiatrisk indlæggelse.

Atomoxetin/modafinil påvirker muligvis ikke risikoen for uønskede hændelser i betydelig grad.

Det er usikkert, om atomoxetin eller modafinil øger risikoen for alvorlige hændelser.

Der var ingen studier, der afrapporterede på de vigtige effektmål selvmordsadfærd eller brug af rusmidler. Arbejdsgruppen vurderer ikke, at tillæg af atomoxetin/modafinil vil være forbundet med øget selvmordsrisiko eller øget risiko for brug af rusmidler.

Vi inkluderede et randomiseret forsøg til at belyse tillægsbehandling med guanfacin. Ud fra dette, er det usikkert, om guanfacin påvirker psykotiske symptomer, opmærksomhed og ekstrapyramidale bivirkninger.

Vi fandt ingen randomiserede studier, der undersøgte effekt af methylphenidat, dexamfetamin eller lisdexamfetamin i tillæg til antipsykotisk medicin.

Vi inkluderede observationelle studier til at belyse tillægsbehandling med de klassiske centralstimulerende lægemidler. Den observationelle evidens fra de inkluderede registerbaserede studier fandt, at tillægsbehandling med centralstimulerende lægemidler ikke er forbundet med øget risiko for psykiatrisk indlæggelse hos patienter med psykose. Dette resultat må dog antages at være forbundet usikkerhed på grund af bias.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes var samlet set meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig upræcist effektestimater og manglende overførbare (forskelle i intervention).

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Arbejdsgruppen vurderer, at de fleste patienter vil fravælge interventionen, men nogen vil ønske den. Sidstnævnte vil i særlig grad gøre sig gældende, hvis patienterne har erfaring for god klinisk effekt og tolerabilitet ved tidligere behandlingsforsøg, herunder hvis patienterne forud for psykosedebut var

diagnosticeret med ADHD/ADD og i medicinsk behandling herfor. Klinikerne og patienten skal i samarbejde træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Hos de patienter, hvor man vælger at iværksætte behandling, vil det kræve et betydeligt ressourceforbrug i forhold til monitorering og opfølgning. Eftersom den kliniske anbefaling tilråder stor tilbageholdenhed med behandlingen, vurderes dette ikke at få stor betydning samlet set.

Herudover er ADHD-medicin ikke tilskudsberettiget, og der vil derfor skulle ansøges om enkelttilskud. Der er derfor risiko for, at behandlingen vil være forbundet med øgede udgifter for patienten.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Få vil komme i betragtning til behandling og umiddelbart vurderes ikke at være tydelige regionale forskelle. Dog vurderes et muligt skel i muligheder for privat udredning.

Accept

Væsentlige problemer

Der forskes i nye medicinske behandlingsmuligheder med alternative virkningsmekanismer for at forbedre den kognitive funktion hos patienter med psykose. Non-farmakologiske interventioner (herunder neurokognitiv træning) har været afprøvet mere generelt mod kognitive forstyrrelser, men resultaterne har været varierende, og der findes ingen national anbefaling eller etableret standard.

Gennemførlighed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen mod ADHD-medicin i tillæg til antipsykotisk behandling hos patienter med skizofreni eller anden primær psykoselidelse og funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

Rationale

Rationale for anbefalingen

Samlet set blev der fundet 11 randomiserede studier, der undersøgte effekt af behandling med atomoxetin eller modafinil, mens der kun blev fundet et enkelt studie, der undersøgte effekt og bivirkninger af øvrig centralstimulerende behandling i form af lisdexamfetamin. Dette ene studie var ikke designet til at afdække det aktuelle PICO, og resultaterne kan derfor ikke betragtes som retvisende. Reelt indeholder evidensgrundlaget derfor ikke kontrollerede data for behandling med methylphenidat, dexamfetamin og lisdexamfetamin. For atomoxetin/modafinil var der ikke data for det kritiske effektmål ADHD-symptomer, men der var data for det kritiske outcome forværring af psykotiske symptomer, hvor der ikke fandtes forskel mellem grupperne og dermed ikke evidens for forværring af psykotiske symptomer. Heller ikke for de vigtige effektmål opmærksomhed og eksekutive funktioner var der forskel mellem grupperne, mens en forskel til fordel for interventionsgruppen fandtes for globalt symptomniveau. Tiltroen til evidensen var meget lav, men det blev vurderet, at de fleste patienter i målgruppen vil tage imod tilbud om behandlingen. Der var ikke forskel i effekt eller bivirkninger mellem atomoxetin og modafinil, hvorfor de blev vurderet under ét. Kvaliteten af evidensen blev vurderet lav til meget lav. For guanfacin blev der fundet 1 randomiseret studie uden hverken positive eller skadelige virkninger.

Den observationelle evidens fra de inkluderede registerbaserede studier fandt ikke en sammenhæng mellem behandling med centralstimulerende lægemidler og øget risiko for psykiatrisk indlæggelse hos patienter med psykose, snarere sås en tendens i den modsatte retning. Dette kan ikke tages til indtægt for en beskyttende effekt af centralstimulerende tillægsbehandling, men en understregning af, at behandlingen i de observationelle studier ikke er forbundet med en øget risiko for psykiatrisk indlæggelse. Den observationelle evidens må dog antages at være forbundet med en ikke ubetydelig risiko for bias.

Det er manglen på data for de kritiske effektmål for atomoxetin/guanfacin/modafinil og manglen på evidens fra kontrollerede kliniske studier for de klassiske centralstimulerende lægemidler, der er afgørende for hhv. den svage og stærke anbefaling mod brugen af ADHD-medicin som tillæg til antipsykotisk behandling hos den definerede patientgruppe.

Fokuseret spørgsmål

Population: Patienter med skizofreni eller andre primære psykoselidelser og funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser

Intervention: ADHD-medicin

Sammenligning: Ingen behandling

Sammenfatning

Søgning efter litteratur

Litteratursøgningen efter systematiske reviews identificerede seks systematiske reviews [19][30][5][33][23][24], hvoraf vi udvalgte de to nyeste [33][23], der samlet set dækkede det formulerede PICO. Alle 49 inkluderede randomiserede studier (RCT'er) i de to reviews blev identificeret og screenet i forhold til kriterier for det aktuelle PICO. Elleve af disse blev inkluderet [15][7][21][26][31][32][20][6][11][13][28]. Der blev gennemført en supplerende søgning efter primær litteratur udgivet efter afslutning af søgning for de to inkluderede reviews. I alt blev 244 primærstudier screenet, hvoraf 1 studie blev inkluderet [27]. I alt blev 12 RCT'er inkluderet i evidensgrundlaget. Derudover blev der gennemført en supplerende søgning efter primær litteratur omhandlende guanfacin i tillæg til antipsykotika. I alt blev 572 primærstudier screenet, hvoraf 1 studie blev inkluderet [12]. I alt blev 13 RCT'er inkluderet i evidensgrundlaget.

Gennemgang af evidensen

Fire af de inkluderede RCT'er undersøgte atomoxetin [15][13][7][27] i dosering 80-120 mg dagligt, et undersøgte guanfacin i dosering 2 mg dagligt og syv undersøgte modafinil [11][20][26][28][31][32] i dosering 200-300 mg dagligt. I syv af studierne blev behandlingen givet i tillæg til basisbehandling med ikke-definerede antipsykotika og i fem af studierne i tillæg til et specifikt antipsykotisk lægemiddel i form af olanzapin/clozapin [7], olanzapin/clozapin/risperidon [28], risperidon [6], clozapin [11] og haloperidol. Et af studierne varede 4 uger, ni af studierne varede 8 uger [6][11][13][15][20][26][27][31][32], et varede 12 uger [28] og et varede 24 uger [7]. I syv af studierne [6][11][13][15][20][31] blev behandlingen givet mod kognitive forstyrrelser, i tre af studierne blev behandlingen givet mod negative symptomer [27][26][32] og i to af studierne mod metaboliske bivirkninger til antipsykotisk behandling [7][28]. Patientpopulation bestod af patienter med kronisk skizofreni, som ikke blev selekteret til studierne ud fra en særlig kognitiv profil, og derfor stemte populationen overens med den i PICO'et definerede i alle studierne trods forskellige formål med tillægsbehandlingen. Som led i formuleringen af PICO var det på forhånd besluttet at medtage RCT'er, hvor behandlingen blev givet på anden indikation, men målgruppen i øvrigt var korrekt, for på den måde at få et større datamateriale at vurdere bivirkninger herunder forværring af psykotiske symptomer ud fra. Ét enkelt af de inkluderede studier [21] undersøgte det centralstimulerende lægemiddel lisdexamfetamin som interventionsarm, men studiet var et dose-finding studie, der var designet til at undersøge sikkerhed og farmakokinetiske forhold ved stigende doser af lisdexamfetamin, og det blev vurderet, at studiets resultater ikke kan anvendes til at belyse det aktuelle PICO. Blandt andet havde studiet som følge af det særlige formål ikke en 1:1 randomiserings-ratio, men inkluderede kun få kontroller, ligesom der blev anvendt en optrappingsplan og doser, der ikke forekommer i almindelig klinisk praksis.

Resultater fra meta-analysen af 11 studier omhandlende atomoxetin/modafinil

Ingen af de inkluderede RCT'er rapporterede data på det kritiske effektmål ADHD-symptomer, fordi studierne ikke inkluderede patienter med samtidig ADHD, men patienter med kognitiv dysfunktion eller andre ovennævnte grunde til kombinationsbehandling med ADHD-medicin. Arbejdsgruppen vurderer, at atomoxetin/modafinil vil have effekt på ADHD-symptomer hos målgruppen.

Seks studier [6][13][15][20][27][32] rapporterede data på det andet kritiske effektmål forværring af psykotiske symptomer. Meta-analysen viste, at atomoxetin eller modafinil muligvis ikke påvirker psykotiske symptomer i betydelig grad (SMD -0.07 lavere i interventionsgruppen, 95% CI -0.35 lavere til 0.22 højere). Tiltroen til estimatet er lav. Der er nedgraderet én gang for risiko for bias (randomiseringsprocessen; manglende outcome data) og en gang grundet overførbarehed (forskelle i intervention).

Kun et enkelt studie rapporterede om psykosocialt funktionsniveau [13] uden fund af sikre forskelle mellem grupperne. Tiltroen til estimatet er meget meget lav, grundet alvorlig upræcist effekt estimat (kun ét studie), risiko for bias (manglende outcome data) samt overførbarehed (forskelle i intervention).

Otte studier [6][7][15][20][26][27][31][32] rapporterede et globalt symptomsmål. Meta-analysen viste, at atomoxetin eller modafinil muligvis forbedrer global symptomniveau i nogen grad (SMD -0.38 lavere, 95% CI -0.76 lavere til -0.01 lavere). Der blev målt på PANSS eller BPRS totalscore svarende til en absolut forskel på hhv. 3,52 og 2,54. Disse symptomskalaer anvendes hyppigt til at karakterisere symptomscore hos patienter med skizofreni og repræsenterer en samlet score for psykotiske symptomer, negative symptomer og almene symptomer. Tiltroen til estimatet er lav, grundet alvorlig risiko for bias (randomiseringsprocessen; multiple opgørelser af data; manglende outcome data) og alvorlig manglende overførbarehed (forskelle i intervention).

Der er ikke betydelige ændringer i forhold til ovenstående beskrivelse, hvis analyserne deles op i 2 grupper for henholdsvis atomoxetin og modafinil.

Der blev ikke fundet forskel mellem grupperne for det vigtige outcome opmærksomheds- og eksekutiv funktion. Tiltroen til estimaterne er lav. Der er nedgraderet én gang på grund alvorlig risiko for bias (randomiseringsprocessen; multiple opgørelser af data; manglende outcome data) og en gang grundet overførbarehed (forskelle i intervention).

Ingen af de inkluderede RCT'er rapporterede data på de vigtige effektmål selvmordsadfærd og brug af rusmidler. Arbejdsgruppen vurderer ikke, at tillæg af atomoxetin/modafinil vil være forbundet med øget selvmordsrisiko eller øget risiko for brug af rusmidler.

Ekstrapyramidale bivirkninger blev defineret på forhånd og er mest relevant for centralstimulerende lægemidler. I meta-analysen for de ikke-centralstimulerende lægemidler atomoxetin/modafinil blev der ikke fundet forskel mellem grupperne (0.43 lavere, 95% CI 0.99 lavere til 0.12 højere). Tiltroen til estimatet er lav, grundet alvorlig risiko for bias (randomiseringsprocessen; multiple opgørelser af data; manglende outcome data) og alvorlig manglende overførbarehed (forskelle i intervention).

Bivirkninger blev opgjort i 5 studier [6][7][11][15][26]. Bivirkninger blev rapporteret usædvanligt på tværs af de inkluderede studier. Der blev ikke fundet forskel mellem grupperne i forhold til risikoen for at opleve en uønsket hændelse (se bilag: PICO 1 Forrest plots). Tiltroen til estimatet er lav, grundet alvorlig risiko for bias (randomiseringsprocessen; multiple opgørelser af data; manglende outcome data) og alvorlig manglende overførbarehed (forskelle i intervention).

Alvorlig hændelser blev opgjort i et lille studie (n=35) [11]. Den relative risiko var 0.83 (CI 95% 0.05 — 14.48). Tiltroen til effekt estimatet blev nedgraderet til meget lav, på grund af yderst alvorlig upræcist effektestimat (Kun ét studie, bredt konfidensinterval, få patienter/hændelser), det er derfor usikkert om atomoxetin eller modafinil øger risikoen for alvorlige hændelser.

Resultater omhandlende guanfacin

Guanfacin blev undersøgt i et enkelt randomiseret studie med 39 deltagere og varighed 4 uger [12]. Studiet er mangelfuldt rapporteret og indeholder ikke konkrete data ved follow-up. Studiets resultater indgår derfor ikke i meta-analyserne. Studiet fandt ingen forskel mellem grupperne på hverken de kognitive effektmål, symptomscore, ekstrapyramidale bivirkninger eller blodtryk. Samlet set vurderes evidensgrundlaget for sparsomt til at det findes relevant at inkludere guanfacin i anbefalingen sammen med atomoxetin og modafinil.

Søgning efter og beskrivelse af de inkluderede observationelle studier

Effekten i de randomiserede studier er målt ud fra resultater på symptomskalaer og kognitive tests, som ikke nødvendigvis afspejler, om der kan være en gavnlige effekt på naturalistiske outcomes som psykiatriske indlæggelser og sengedage. Derudover er effekten af centralstimulerende lægemidler i tillæg til antipsykotisk medicin understøttet i randomiserede studier. Derfor er der suppleret med en søgning efter observationelle studier, som resulterede i inklusion af 4 kohortestudier [10][14][29][9].

Corbeil 2024 er et retrospektivt kohortestudie (2010-2016) baseret på data fra et register for alle borgere i Quebec med en offentlig sundhedsforsikring [10]. Studiepopulationen er defineret som individer med en skizofrenispektrumdiagnose, der opstarter behandling med centralstimulerende lægemidler eller atomoxetin i kombination med antipsykotisk behandling. Det primære outcome er indlæggelse grundet psykose inden for 1 år efter opstart. Referencegruppen i studiet er patienter, der på tidspunktet for eventet (indlæggelse for psykose) ikke er i behandling med hverken antipsykotika eller ADHD-medicin. De rapporterede risikoestimer kan derfor ikke direkte bruges i forhold til det definerede PICO (som definerer sammenligning med antipsykotisk behandling alene), men giver alligevel et billede af den naturalistiske risiko for indlæggelse grundet psykose hos patienter med psykose, der på ordinationstidspunktet får både antipsykotika og ADHD-medicin.

Hollis 2019 er et retrospektivt kohortestudie (2007-2012), der bygger på data fra de svenske befolkningsbaserede nationale registre [13]. Studiepopulationen er defineret som individer, som var i alderen 12-30 år på tidspunkt for første recept på methylphenidat. Det primære outcome er 'psychotic events' defineret som enhver hospitalskontakt (indlæggelse eller ambulant) grundet psykose i 12 uger efter opstart relativt til 12 uger før opstart samt hhv. 12 uger og 1 år efter opstart (within-individual design). Individer ekskluderes, hvis de modtager anden ADHD-medicin i studieperioden. Resultaterne opgøres separat for individer hhv. med og uden tidligere episoder med psykose for at sammenligne risiko for 'psychotic event' hos de to grupper i perioden umiddelbart efter opstart af methylphenidat samt efter 1 år. Resultaterne fra dette studie kan således ikke direkte belyse risiko ved methylphenidat + antipsykotika sammenlignet med antipsykotika alene (som defineret af PICO), men giver et estimat af risiko for ny episode med psykose hos unge mennesker med og uden tidligere psykose, der opstarter behandling med methylphenidat.

Rohde 2018 er et retrospektivt kohortestudie (1994-2014), der bygger på data fra de danske befolkningsbaserede nationale registre [29]. Studiepopulationen er defineret som patienter med skizofreni og i behandling med centralstimulerende lægemidler her defineret som methylphenidat, amfetaminer og modafinil. Der er anvendt 2 modeller. I conditional risk-set modellen (sammenligning af patienter der modtager hhv. ikke modtager behandling med centralstimulerende lægemidler) ses på psykiatrisk indlæggelse som outcome. I mirror-image modellen (sammenligning mellem 2 års perioder før og efter første ordination af centralstimulerende lægemidler) ses på psykiatrisk indlæggelse, sengedage og antipsykotisk behandling som outcomes. Størstedelen af de inkluderede

patienter var i behandling med antipsykotisk medicin i studieperioden (for gruppen med behandling med centralstimulerende lægemidler 93.5% og for gruppen uden 77.5%). Dette studie er således meget tæt på direkte at belyse risikoen for psykiatrisk indlæggelse ved kombinationsbehandling ADHD-medicin og antipsykotika sammenlignet med antipsykotika alene.

Burcu 2018 er et retrospektivt kohortestudie (2004-2009), der er baseret på data fra Medicaid fra 4 amerikanske stater, Californien, Florida, Illinois og New Jersey [9]. Studiepopulationen består af 5-20 årige nye brugere af andengenerations antipsykotika. Det primære outcome er forekomst af kardiovaskulære hændelser (komposit endemål omfattende bl.a. akut myokardieinfarkt, apoplexi og hjertestop) efter opstart af andengenerations antipsykotisk behandling. Centralstimulerende lægemidler og SSRI/SNRI var de hyppigste lægemiddelgrupper, der blev ordineret samtidig med andengenerations antipsykotika, og der blev lavet separate analyser for disse typer af kombinationsbehandling. Resultaterne fra dette studie kan således ikke belyse effekt, men undersøger association mellem centralstimulerende lægemidler i kombination med antipsykotika og efterfølgende uønsket kardiovaskulær hændelse.

Grundet uensartet metode og analyseteknik i de inkluderede observationelle studier, har det ikke været muligt at samle estimater i en meta-analyse på tværs af studierne. Resultaterne beskrives derfor narrativt nedenfor. Der blev ikke fundet relevante observationelle studier som omhandlede kombinationsbehandling med guanfacin.

Resultater fra de observationelle studier omhandlende både centralstimulerende og ikke-centralstimulerende lægemidler mod ADHD

Corbeil 2024 rapporterer, at risikoen for indlæggelse grundet psykose var reduceret i 12 måneders perioden efter opstart af methylphenidat, amfetaminer eller atomoxetin i kombination med antipsykotika sammenlignet med ingen medicinsk behandling (justeret HR 0.36; 95% CI 0.24-0.54). Estimatet for antipsykotisk behandling uden ADHD-medicin sammenlignet med ingen medicinsk behandling er 0.52 (95% CI 0.36-0.77). Det ser således ikke ud til, at kombinationsbehandling forværrer prognosen sammenlignet med ingen medicinsk behandling, men som nævnt ovenfor mangler den for det aktuelle PICO den mest relevante sammenligning, nemlig ADHD-medicin og antipsykotika kombinationsbehandling sammenlignet med antipsykotisk behandling alene. Opgjort på type af ADHD-præparat ser det ud til, at amfetaminer i kombination med antipsykotika er forbundet med højere risiko for psykose end både methylphenidat og atomoxetin (i kombination med antipsykotika), igen når der sammenlignes med ingen medicinsk behandling, men estimatet viser stadig en beskyttende effekt, dog lige netop ikke signifikant (aHR 0.60; 95% CI 0.36-1.01). Risiko for bias vurdering med ROBINS-I værktøjet resulterede i moderat risiko for bias på grund af moderat risiko for bias grundet ufuldstændig justering for confounding og moderat risiko for bias grundet afvigelse fra tilsigtet intervention.

Hollis 2019 finder, at opstart af methylphenidat for unge førstegangsbrugere ikke er associeret med risiko for 'psychotic event' 12 uger efter opstart hverken hos individer med (Incident Rate Ratio 0.95; 95% CI 0.69-1.30) eller uden (IRR 1.04; 95% CI 0.80-1.34) tidligere psykose i anamnesen. Ser man på et år efter opstart af behandling, findes en reduktion i risiko for psykose på 36% hos patienter med anamnese med psykose (IRR 0.64; 95% CI 0.45-0.91) og en reduktion i risiko for psykose på 18% hos patienter uden psykose i anamnesen (IRR 0.82; 95% CI 0.62-1.07). Risiko for bias vurdering med ROBINS-I værktøjet resulterede i moderat risiko for bias af på grund af moderat risiko for bias grundet afvigelse fra tilsigtet intervention.

Rohde 2018 finder i mirror-image modellen, at brug af methylphenidat, amfetaminer og modafinil (som samlet gruppe) er associeret med reduceret antal psykiatriske indlæggelser hos patienter, der var indlagt i den 2-årige periode før opstart af behandling. Antallet af psykiatriske indlæggelser i 2-års perioden efter opstart er reduceret med 0.54 indlæggelser (95% CI -1.43;-0.21) sammenlignet med 2-årig periode før i mirror-image modellen. Effekten er mest udtalt hos kvinder, hvor forskellen var 1.37 indlæggelser (-2.34; -0.40). Antallet af psykiatriske senedage er reduceret med 40 (95% CI -55.6; -24.5), når man sammenligner før- og efter perioden for de samme patienter. Mirror image estimaterne er baseret på godt og vel 200 patienter. Conditional risk-set modellen, som inkluderer alle patienter i studiepopulationen (>43.000 patienter), finder, at behandling med centralstimulerende lægemidler er associeret med lavere risiko for psykiatrisk indlæggelse sammenlignet med ingen behandling med centralstimulantia (her også omfattende modafinil) for kvinder (adjusted Hazard Rate Ratio 0.77; 95% CI 0.68-0.89). For mænd er behandling med centralstimulantia ikke associeret med hverken reduceret eller øget risiko for indlæggelse. Risiko for bias vurdering med ROBINS-I værktøjet resulterede i moderat risiko for bias på grund af moderat risiko for bias grundet ufuldstændig justering for confounding og moderat risiko for bias grundet afvigelse fra tilsigtet intervention.

Burcu 2018 rapporterer af interesse for det aktuelle PICO, at samtidig behandling med centralstimulerende lægemidler blandt 5-20 årige nye brugere af andengenerations antipsykotika ikke var associeret med øget forekomst af kardiovaskulære hændelser sammenlignet med ingen brug af centralstimulerende lægemidler (justeret Relativ Risiko 0.76, 95% CI 1.01-2.57). Risiko for bias vurdering med ROBINS-I værktøjet resulterede i moderat risiko for bias på grund af moderat risiko for bias grundet ufuldstændig justering for confounding og moderat risiko for bias grundet afvigelse fra tilsigtet intervention.

Vurderet ud fra de observationelle studier er brug af centralstimulerende lægemidler ikke associeret med øget risiko for psykiatrisk indlæggelse, tværtimod tyder data på en mulig reduktion i risiko for psykiatrisk indlæggelse ved kombinationsbehandling med antipsykotika og centralstimulerende lægemidler. I denne vurdering har vi lagt størst vægt på studiet af Rohde et al., fordi det adresserer den i forhold til PICO relevante population og intervention. Der vurderes at være meget lav tiltro til data fra observationelle studier, grundet risiko for bias, manglende overførbare og upræcist effekttestimat.

Samlet vurdering

Samlet set findes der kontrolleret evidens for atomoxetin og modafinil med fund af mulig effekt på det globale symptomniveau hos patienter med skizofreni og kognitive vanskeligheder, men ikke på de rapporterede mål for opmærksomhedsforstyrrelser og eksekutive vanskeligheder. Der mangler systematisk rapporterede data vedrørende effekt på funktionsniveau. I de kontrollerede studier var brug af atomoxetin eller modafinil ikke forbundet med øget forekomst af bivirkninger herunder ikke forværring af psykotiske symptomer. Vurderet ud fra de observationelle studier var brug af centralstimulerende lægemidler hos patienter med psykose ikke associeret med øget risiko for psykiatrisk indlæggelse, tværtimod tyder data på en mulig reduktion i risiko for psykiatrisk indlæggelse. De observationelle studier må dog betragtes som forbundet med en ikke ubetydelig risiko for bias i form af ikke-randomiseret selektion til kombinationsbehandlingen. Både de kontrollerede og de observationelle data vurderes med meget lav tiltro. Evidensgrundlaget for tillægsbehandling med guanfacin er meget spinkelt.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Ingen behandling	Intervention ADHD-medicin	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammenfatning
Psykiatrisk indlæggelse (Psychiatric hospitalization) ¹ Efter behandlingsstart (min. 4 uger) 6 Vigtig	Relative risiko 2.85 (CI 95% 0.12 — 65.74) Baseret på data fra 37 patienter i 1 studier. ² (Randomiserede studier)	53 per 1.000 Forskel:	151 per 1.000 98 flere per 1.000 47 færre — 3,431 flere	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ³	Vi er usikre på, om atomoxetin eller modafinil påvirker risikoen for en psykiatrisk indlæggelse. Der er 1 indlæggelse i gruppen som fik modafinil og 0 i placebogruppen.
Selvmoedsadfærd (Suicidal behavior) Efter behandlingsstart 6 Vigtig					Arbejdsgruppen vurderer ikke, at tillæg af atomoxetin/modafinil vil være forbundet med øget selvmordsrisiko hos den selekterede patientpopulation, der indgår i PICO'et.
Brug af rusmidler (Substance use) Efter behandlingsstart 6 Vigtig					Arbejdsgruppen vurderer ikke, at tillæg af atomoxetin/modafinil vil være forbundet med en øget risiko for brug af rusmidler.
Alvorlige hændelser (Post hoc: Serious adverse events) Efter behandlingsstart 6 Vigtig	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.05 — 14.48) Baseret på data fra 35 patienter i 1 studier. ⁴ (Randomiserede studier)	63 per 1.000 Forskel:	52 per 1.000 11 færre per 1.000 60 færre — 849 flere	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁵	Vi er usikre på, om atomoxetin eller modafinil øger risikoen for alvorlige hændelser

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Ingen behandling	Intervention ADHD-medicin	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammenfatning
ADHD-symptomer (ADHD-symptoms) 1-2 måneder efter behandlingsstart 9 Kritisk	Målt med: ASRS, ADHD RS-IV, Conners				Arbejdsgruppen vurderer, at atomoxetin/modafinil vil have effekt på ADHD-symptomer hos målgruppen.
Psykotiske symptomer (Psychotic symptoms) ⁶ Efter behandlingsstart (min. 4 uger) 9 Kritisk	Målt med: PANSS positiv, BPRS, SAPS Baseret på data fra 214 patienter i 6 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	Forskel:	SMD 0.07 lavere (CI 95% 0.35 lavere — 0.22 højere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Atomoxetin eller modafinil påvirker muligvis ikke psykotiske symptomer i betydelig grad. PANSS positiv score ved tilbageberegning: MD 0,63 (95% CI: -1,41 ; 2,67)
Globalt symptomniveau (Global symptoms/ functioning) Efter behandlingsstart (min. 4 uger) 6 Vigtig	Målt med: BPRS total, PANSS total, CGI -S Baseret på data fra 265 patienter i 8 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	Forskel:	SMD 0.38 lavere (CI 95% 0.76 lavere — 0.01 lavere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Atomoxetin eller modafinil forbedrer muligvis global symptomniveau i nogen grad. PANSS totalscore ved tilbageberegning: MD -3,52 (95% CI: -7,05 ; -0,10) BPRS totalscore ved tilbageberegning: MD -2,54 (95% CI: -5,08; -0,07)
Eksekutive funktioner (Executive functions) Efter behandlingsstart (min. 4 uger) 6 Vigtig	Målt med: NP-composite executive, Tower of London, Woodcock-Johnson planning test Baseret på data fra 59 patienter i 3 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel:	SMD 0.35 højere (CI 95% 0.17 lavere — 0.87 højere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias ¹²	Atomoxetin eller modafinil påvirker muligvis ikke executive funktion i betydelig grad
Opmærksomhed (Attention) Efter behandlingsstart (min. 4 uger)	Målt med: CPT-IP 4-digit, DS- CPT (A'), GDS Distactibility test score Baseret på data fra 85 patienter i 4 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	Forskel:	SMD 0.03 lavere (CI 95% 0.46 lavere — 0.39 højere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorlig risiko for bias ¹⁴	Atomoxetin eller modafinil påvirker muligvis ikke opmærksomhed i betydelig grad
Ekstrapyramidale bivirkninger	Målt med: Simpson Angus Scale	Forskel:	MD 0.43 lavere (CI 95% 0.99 lavere	Lav På grund af alvorlig	Atomoxetin eller modafinil påvirker muligvis ikke

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Ingen behandling	Intervention ADHD-medicin	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammenfatning
(Extrapyramidal side effects) Efter behandlingsstart 6 Vigtig	Skala: 0 — 40 Lavere bedre Baseret på data fra 143 patienter i 5 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)		— 0.12 højere)	risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	risikoen for extrapyramidale bivirkninger i betydelig grad
Psykosocialt funktionsniveau (Psychosocial functioning) ¹⁷ Efter behandlingsstart (min. 4 uger) 9 Kritisk	Baseret på data fra 20 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	I studiet af Freidman 2008 fandt man ingen statistisk signifikant forskel i psykosocial funktionsniveau mellem grupperne (målt ved SLOF). Dog med undtagelse af arbejdsfærdigheder, hvor gruppen der fik behandling med atomoxetin klarede sig bedre end placebo (3.1 +/- 3.3 vs 0.3 +/- 1.1, P = 0.04).		Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁸	Vi er usikre på, om atomoxetin eller modafinil forbedrer psykosocialt funktionsniveau
Uønsket hændelser (Adverse events) ¹⁹ Efter behandlingsstart 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 6 studier. (Randomiserede studier)	Bivirkninger blev rapporteret uensartet på tværs af de inkluderede studier. Der blev ikke fundet forskel mellem grupperne i forhold til risikoen for at opleve en uønsket hændelse.		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²⁰	Atomoxetin eller modafinil påvirker muligvis ikke risikoen for uønsket hændelser i betydelig grad

2, 4. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: Freudenreich 2009. **Understøttende referencer:** [11],

3. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Lavt antal patienter, kun data fra ét studie.

5. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied,, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

7. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: Pourshams 2020, Lohr 2013, ShojaShafti 2016, Arbabi 2012, Kelly 2009, Friedman 2008.

8, 12, 14, 16. **Risiko for bias: alvorligt.** Incomplete data and/or large loss to follow up, Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**

9. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: Lohr 2013, Sevy 2005, Pourshams 2020, Arbabi 2012, Kelly 2009, Ball 2011, Pierre 2007, ShojaShafti 2016.

10. **Risiko for bias: alvorligt.** Incomplete data and/or large loss to follow up, Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**

11. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: Kelly 2009, Friedman 2008, Lohr 2013.

13. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: Lohr 2013, Pierre 2007, Kelly 2009, Sevy 2005.

15. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: Sevy 2005, Kelly 2009, Lohr 2013, ShojaShafti 2016, Ball 2011.

17. I studiet af Freidman 2008 fandt man ingen statistisk signifikant forskel i psykosocial funktionsniveau mellem grupperne (målt ved SLOF). Dog med undtagelse arbejdsfærdigheder, hvor gruppen der fik behandling med atomoxetin klarede sig bedre end placebo (3.1 +/- 3.3 vs 0.3 +/- 1.1, P = 0.04).

18. **Risiko for bias: alvorligt.** Incomplete data and/or large loss to follow up. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende**

overførbarehed: alvorligt. Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

20. **Risiko for bias: alvorligt. Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**

Praktisk konsekvens	Ingen behandling	ADHD-medicin	Begge
 <p>Rejse og transport</p>		<p>Ved behandling med centralstimulerende lægemidler skal tages stilling til føreregnetid og midlertidigt lægeligt kørselsforbud i opstartsfasen.</p>	

5. Eksempler på patientcases

21-årig mand som følges i psykiatrisk ambulatorium

Patienten har gået i specialklasse indtil 2. klasse. Da han var 12 år, stillede børne- og ungdomspsykiatrien diagnosen blandet udviklingsforstyrrelse af specifikke færdigheder (ICD-10 F83.9). Sidenhen har han haft flere svære depressioner og været udfordret af kognitive vanskeligheder. Patienten blev som 20-årig diagnosticeret med paranoid skizofreni (ICD-10 F20.0). Patienten modtager kontanthjælp og har for nyligt fået tildelt en bostøtte. Han fortæller at have behov for hjælp til planlægning og initiering af praktiske opgaver i hjemmet. Udover sin kæreste, som patienten har kendt siden foråret, har han ingen sociale kontakter. Han afsluttede kontakten med sine venner fra VUC, da han på et tidspunkt fik det psykisk dårligt, men savner disse venner i dag.

Patienten har en grundlæggende vrangforestilling om, at han bliver forfulgt og aflyttet af sine naboer i opgangen. Kan høre dem tale om ham gennem væggene og er overbevist om, at der er sat kameraer op i hans lejlighed. Han mener herudover, at naboerne via avanceret ny AI teknologi har direkte adgang til hans tanker. I gode perioder er patienten delvist i stand til at tage afstand fra sine antagelser.

Antipsykotisk behandling: Patienten har været i behandling med aripiprazol, som blev seponeret grundet bivirkninger (akatisi). Han har efterfølgende været stabilt behandlet med risperidon med lindrende effekt på de psykotiske symptomer.

Som led i udredning af debuterende skizofrenilidelse bliver patienten testet mht. kognitive og socialkognitive funktioner. Han er normalt begavet, men har omfattende kognitive vanskeligheder inden for næsten alle de undersøgte domæner. Dette kan formentlig henledes til en grundlæggende opmærksomhedsforstyrrelse, som indvirker på de mere komplekse kognitive funktioner (indlæring, hukommelse, arbejdshukommelse, eksekutive funktioner). Han har således svært ved at overskue kompleksitet, nye situationer samt problemløsning og planlægning. Patienten beskriver desuden, at han er støjfølsom ift. fastholdelse af koncentration og opmærksomhed. Hans finmotorik og arbejdstempo er inden for normalområdet.

Patientens evne til intuitivt at aflæse sociale interaktioner er idiosynkratisk, hvor mere komplekse aspekter af mentalisering (evnen til at aflæse og forstå andres sindstilstand) overses, men den konkrete handling opfanges til en vis grad. Han har god forståelse for sociale interaktioner, hvor folk er oprigtige og mener, hvad de siger. Desuden er han god til at aflæse andres følelser. Men han har store udfordringer med social perception (fx aflæsning og forståelse af ironi og sarkasme).

Den kognitive profil er forenelig med en skizofreni-diagnose, hvor der har været tidlige prodromale kognitive vanskeligheder.

Da de kognitive vanskeligheder ikke specifikt relaterer sig til forstyrrelser af opmærksomhedsfunktionen, vurderes det ikke relevant at tillægge ADHD-medicin til den antipsykotiske behandling. Patienten har betydende vanskeligheder inden for flere kognitive domæner, som alle bidrager til et reduceret funktionsniveau. Grundet den kognitive profil med bredt forankrede vanskeligheder, findes det ikke relevant at overveje ADHD-medicin, idet denne behandling specifikt er målrettet opmærksomhedsforstyrrelser. Der må i stedet arbejdes med non-farmakologiske strategier for at kompensere for patientens kognitive vanskeligheder.

17-årig pige som følges i ungdomspsykiatrisk ambulatorium

Pige udredt med Aspergers syndrom og ADD som 10-årig. Hun trives godt i skolen efter opstart i specialklasse og efterfølgende opstart af ADHD-medicin. Patienten blev opstartet i centralstimulerende behandling med Medikinet CR som 11-årig med god effekt.

Som 15-årig observeres patienten med tiltagende social isolationstendens og skolevægring. Som 16-årig beretter hun om tiltagende og daglige psykotiske symptomer i form af blandt andet overvågningsfølelse, verbale auditive hallucinationer og en overbevisning om, at hendes klassekammerater har direkte adgang til hendes tankeindhold.

Man seponerer straks herefter behandling med methylphenidat med overvejelser om, at denne behandling kan have medvirket til udvikling af de psykotiske symptomer. Seponering af methylphenidat har imidlertid ingen effekt på de psykotiske symptomer over de kommende uger. Der ses i stedet et fortsat faldende funktionsniveau, og efter et suicidalforsøg indlægges patienten og bliver opstartet i antipsykotisk behandling med aripiprazol. Man stiller diagnosen paranoid skizofreni, og patienten har god effekt af den antipsykotiske behandling på de psykotiske symptomer.

Under den fortsatte ambulante behandling ses vedvarende bivirkninger til den antipsykotiske behandling i form af hypersomni og nogen vægtøgning, men man vurderer i samarbejde med patienten og familien, at effekten af behandlingen overstiger bivirkningerne. Hun vender stille og roligt tilbage til skolen i løbet af et halvt år efter indlæggelsen og udviser god sygdomsindsigt. I forhold til psykotiske symptomer forekommer der kun fortsat intermitterende auditive hallucinationer ved belastning. Imidlertid har patienten svært ved at følge med i det faglige i skolen, og familien genkender funktionshæmmende opmærksomheds vanskeligheder, som er i overensstemmelse og identisk med den tidligere stillede ADD-diagnose.

Man overvejer at genopstarte methylphenidat, men grundet den større risiko for forværring af psykose ved centralstimulerende lægemidler, besluttet i stedet at forsøge tillægsbehandling med atomoxetin. Patienten oplever ingen effekt af behandlingen efter ca. 2

måneders behandling i terapeutisk dosis. Herefter forsøger man behandling med medikinet CR, som patienten tidligere har haft god effekt af og tålt. Patienten oplever god effekt i løbet af skoletiden, og der ses ingen forværring af psykosesymptomer. Der ses nogen appetitnedsættelse i løbet af formiddagen, men intet betydende vægttab, hvorfor kombinationsbehandling med aripiprazol og Medikinet CR fortsættes.

6. Implementering

Regionerne og regionernes sygehuse spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske anbefaling gennem formidling af anbefalingens indhold og ved at understøtte anbefalingens anvendelse i praksis. For at understøtte anbefalingens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske anbefaling samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Regionerne bør således sikre, at anbefalingen indarbejdes i instrukser og vejledninger for relevante specialiserede afdelinger på sygehusniveau i den pågældende region. De regionale lægemiddelkomitéer kan spille en rolle heri.

Herudover kan der med fordel indsættes et link til den nationale kliniske anbefaling i Lægehåndbogen. Regionernes praksiskonsulenter kan desuden have en rolle i at tage stilling til den konkrete implementering.

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til anbefalingen. Der foreslås, at den nationale kliniske anbefaling omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af anbefalingen. Her tænkes særligt på Dansk Psykiatrisk Selskab og Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab. Der opfordres ligeledes til, at anbefalingen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber, som led i speciallægeuddannelsen og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Desuden foreslås, at anbefalingens indhold formidles til patienterne, og at relevante patientforeninger som Danske Patienter, Landsforeningen SIND, EN AF OS, UngeAlliancen og Landsforeningen Af nuværende og tidligere Psykiatribrugere kan spille en rolle heri.

Implementering af den nationale kliniske anbefaling for behandling af svære psykiske lidelser er som udgangspunkt et regionalt og kommunalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. Sundhedsstyrelsen har derfor udviklet implementeringshåndbogen, som er tilgængelig på www.sst.dk. Implementeringshåndbogen trækker på internationalt publicerede empiriske studier, og er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

7. Monitorering

Proces- og effektindikatorer

Det vil i regi af Den Nationale Skizofrenidatabase være muligt at formulere en procesindikator, der undersøger forekomsten af kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin, herunder typen af ADHD-medicin. Dette ville kunne give mulighed for kontinuerligt at monitorere andelen af patienter med skizofreni i behandling i den regionale psykiatri, som samtidig modtager behandling med antipsykotika og ADHD-medicin. Monitorering i regi af den nationale kvalitetsdatabase vil ligeledes give mulighed for at identificere evt. regionale forskelle i brug af denne type kombinationsbehandling. I og med at den nationale kliniske anbefalings budskab er høj grad af tilbageholdenhed med ordination af ADHD-medicin i tillæg til antipsykotisk medicin hos patienter med skizofreni, vil kvalitetsdatabasen kunne arbejde med en standard og dermed mål for lav forekomst af kombinationsbehandling hos patienterne i databasen.

I forhold til sikkerhed og resultatmåling vil man kunne lave registerbaserede opgørelser, der undersøger en evt. association mellem risiko for psykiatrisk indlæggelse og kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin. På sigt vil det også ved kombination med DREAM-databasen være muligt at undersøge for association med mål for bl.a. uddannelse og beskæftigelse.

Datakilder

Arbejdsgruppen kan anbefale brug af data fra f.eks. Landspatientregisteret, Lægemiddelregisteret, Sygesikringsregisteret og ovennævnte kliniske kvalitetsdatabase.

8. Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt bør anbefalingen opdateres hvis ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger det. Faglige miljøer, patientforeninger og andre bør gøre Sundhedsstyrelsen opmærksom på ny viden, som potentielt kan ændre en gældende anbefaling.

Videre forskning

Denne anbefaling har klarlagt, at den eksisterende videnskabelige litteratur på området er kendetegnet ved små studier af vekslende kvalitet. Ligeledes har arbejdet klarlagt, at der ikke findes randomiserede studier, der har undersøgt behandling med ADHD-medicin i en population specifikt udvalgt i forhold til art og omfang af kognitive forstyrrelser. Desuden er der ikke gennemført randomiserede studier, der undersøger tillæg af centralstimulerende lægemidler til antipsykotisk behandling hos målpopulationen. Der mangler således i høj grad randomiserede studier af høj kvalitet til at belyse effekt og sikkerhed ved behandling med ADHD-medicin til en mere selekteret gruppe af patienter med skizofreni, hvor man i højere grad kan måle på de specifikke outcomes, der er størst sandsynlighed for at opnå effekt på.

9. Beskrivelse af anvendt metode og evidensvurderinger

Anvendt metode

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en metodehåndbog for nationale kliniske retningslinjer som kan tilgås via [hjemmesiden](#).

Metodehåndbogen indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang og processen for udarbejdelse af evidensbaserede nationale kliniske retningslinjer.

Evidensvurderinger

AMSTAR-vurderinger, Risiko for bias-vurderinger og meta-analyser samt beskrivelse af in- og ekskluderede studier kan tilgås via [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

10. Fokuserede spørgsmål

Fokuseret spørgsmål

Bør man behandle med ADHD-medicin i tillæg til antipsykotisk behandling hos patienter med skizofreni eller andre primære psykoselidelser og samtidig funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser eller ADHD?

Baggrund for valg af spørgsmål:

Det er veletableret, at størstedelen af patienter med skizofreni (op til 90%) har vanskeligheder i relation til mindst én kognitiv funktion inden for opmærksomhed, tempo, visuel indlæring og hukommelse, verbal indlæring og hukommelse, arbejdshukommelse samt eksekutive funktioner [16][35]. Mange patienter med skizofreni præsenterer sig med betydelige opmærksomhedsforstyrrelser, herunder vanskeligheder med at fastholde opmærksomhed, at være let afledelig samt være præget af motorisk uro eller manglende impuls kontrol. Differentialdiagnostisk skelnen mellem opmærksomhedsforstyrrelser som led i den primære psykoselidelse eller evt. som led i en komorbid ADHD/ADD beror på en grundig udviklingsanamnese, hvor symptomer på opmærksomhedsforstyrrelser (men ikke psykose) 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 må ses som led i psykoselidelsen [34]. Medicinsk behandling med antipsykotiske lægemidler har begrænset effekt på de kognitive vanskeligheder ved primære psykoselidelser. Andengenerations antipsykotika har en bedre kognitiv profil med små positive effekter på de påvirkede kognitive domæner end førstegenerations antipsykotika, men ingen klinisk relevante forskelle mellem andengenerations præparaterne [35].

Uanset om det vurderes, at opmærksomhedsforstyrrelser er en del af psykoselidelsen eller opfylder kriterier for en komorbid ADHD-diagnose, har man hidtil antaget, at samtidig medicinsk behandling af skizofreni og ADHD med hhv. antipsykotika og centralstimulantia (som er førstevalg ved behandling af ADHD) ikke bør finde sted, da de to lægemiddelgrupper farmakologisk modvirker hinanden med heraf følgende risiko for forværring af de psykotiske symptomer. Den farmakologiske virkningsmekanisme for centralstimulerende lægemidler er en potensering af det dopaminerge system, hvor en overaktivitet hos patienter med skizofreni er direkte associeret med sværhedsgrad af psykotiske symptomer. I modsætning hertil er den farmakologiske virkningsmekanisme for antipsykotika en blokering af det dopaminerge system, hvorfor samtidig behandling har været betragtet som irrationel grundet den modsatrettede effekt af de to lægemiddelgrupper. Tidligere har man 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 opstået uenighed blandt fagfolk om, hvorvidt det giver mening at behandle samtidigt med antipsykotika og ADHD-medicin [8]. Denne uenighed afføder store variationer i klinisk praksis, herunder i valg af specifikt lægemiddel som tillæg, hvor der mangler viden om effekt og tolerabilitet for de centralstimulerende versus ikke-centralstimulerende lægemidler. Herudover vurderes der at være risiko for et indikationsskred ift. i hvilke specifikke situationer, det vil være relevant at behandle medicinsk med ADHD-medicin.

Population

Patienter (alle aldre) med skizofreni eller andre primære psykoselidelser og funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser, dvs. af moderat til svær grad, herunder men ikke nødvendigvis opfyldende 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 i nogle tilfælde være vanskeligt at opnå hos den voksne patient, der ikke som barn er diagnosticeret med ADHD.

Ved opmærksomhedsforstyrrelser forstås reduceret evne til at fastholde et vedvarende fokus over tid, reduceret evne til at udelukke irrelevante stimuli samt udfordringer med skift/delt opmærksomhed.

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 blev studier med de øvrige indikationer inkluderet i litteratursøgningen, idet data vedr. uønskede hændelser (AE) kan inddrages, ligesom øvrige relevante effektmål fra disse studier med inkluderet i den samlede analyse. Negative symptomer blev ikke inkluderet som outcome, idet fokus var på kombinationsbehandling med ADHD-medicin og antipsykotika. Afgræsning af aktuelle nationale kliniske anbefaling inkluderede ikke negative symptomer, idet PICO blev vurderet for bredt, hvis en bredere gruppe af præparater skulle inddrages.

Intervention

Følgende typer af ADHD-medicin: Atomoxetin, modafinil (ikke godkendt til behandling af ADHD i Danmark, men kan ifølge retningslinjer overvejes hvis godkendte præparater ikke har effekt eller ikke tåles), guanfacin, methylphenidat og amfetaminer (dexamfetamin, lisdexamfetamin).

Øvrige præparater med mulig pro-kognitiv effekt er ikke medtaget grundet oprindeligt fokus på opmærksomhedsforstyrrelser/ADHD.

Interventionen undersøges i tillæg til antipsykotisk behandling

Sammenligning

Ingen behandling med ADHD-medicin(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 If. at øge følsomhed for detektion af forværring af psykotiske symptomer sættes MCID som 0,2 SMD Forværring af psykotiske symptomer var et kritisk effektmål, idet risikoen for forværring af psykose udgør det vigtigste problem i forhold til sikkerhed ved behandlingen	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
Ekstrapyramidale bivirkninger (EPS)	Antal personer	Efter behandlingsstart	Vigtig

<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>

Note: 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

11. Søgebeskrivelse

Søgebeskrivelse for fokuserede spørgsmål PICO 1

Litteratursøgningen og valg af databaser til denne kliniske anbefaling er foretaget i henhold til metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer.

Der er foretaget flere systematiske søgninger. En søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og metaanalyser) i perioden 2013 til marts 2024. Derefter er der søgt efter supplerende primær litteratur (RCT og observationelle studier) fra den dato hvor søgningerne er afsluttet i den relevante litteratur fundet i den sekundære litteratursøgning. I dette tilfælde er der søgt primær litteratur fra 2017 til marts 2024. Der er efterfølgende foretaget en søgning på guanfacin med samme søgestreng men uden årstals afgrænsning.

Søgningerne er foretaget i databaserne: Medline, Embase inklusive The Cochrane library via OVID og databasen Cinahl via EBSCO.

Søgeprotokollen

Søgeprotokollen for dette fokuserede spørgsmål kan tilgås herunder:

- [Sekundærlitteratur og Primærlitteratur PICO 1](#)

Flowcharts

Flowcharts kan tilgås på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

12. Arbejdsgruppen og evt. reference- eller styregruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen for den nationale kliniske anbefaling for kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse består af følgende personer:

- Anders Fink-Jensen, klinisk professor i psykiatri, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
- Anette Rasmussen, leder af Alkoholbehandlingen og Revanche i Kolding, udpeget af Alkohol FAGligt Forum
- Erik Mønsted Pedersen, psykolog, udpeget af Landsforeningen SIND
- Gesche Jürgens, professor i psykiatri og klinisk farmakologi, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Inger Brødsgaard, overlæge, udpeget af Danske Multidisciplinære Psykiatri Grupper, DMPG
- Jens Peter Eckardt, Bedre Psykiatri, udpeget af Danske Patienter
- Katrine Schepelern Johansen, lektor, udpeget af Kompetencecenter for Dobbeldiagnoser
- Lars Kessing, klinisk professor i psykiatri, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
- Louise Mønsted Stubberup, ergoterapeut, udpeget af Ergoterapeutforeningen
- Lone Borelli-Kjær, speciallæge i almen medicin, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Mads Uffe Pedersen, professor, udpeget af Center for Rusmiddelforskning
- Martin Køster Rimvall, læge, udpeget af Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab
- Mette Karlsen, fysioterapeut, udpeget af Dansk Selskab for Fysioterapi
- Mette Kruse Klausen, læge, udpeget af Dansk Selskab for Additiv Medicin
- Mette Morre Aabenhus, overlæge, udpeget af Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab
- Merete Nordentoft, professor i psykiatri, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
- René Ernst Nielsen, klinisk professor i psykiatri, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
- Rose-Marie Møllerup, psykolog, udpeget af Dansk Psykologforening
- Signe Wegmann Düring, overlæge, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
- Susanne Bjelbo, sygeplejerske, udpeget af Dansk Sygeplejeselskab
- Susanne Pihl Hansen, udpeget af UngeAlliancen
- Søren Nørmølle, ambassadør, udpeget af EN AF OS
- Vibeke Fuglsang Bliksted, specialpsykolog, udpeget af Dansk Psykologforening

Habilitetsforhold

Habilitetserklæringerne kan tilgås [her](#).

Sekretariat

Sekretariatet for arbejdsgruppen består af følgende personer:

- Anne Kristine Aarestrup, forperson, Sundhedsstyrelsen
- Sengül Sari Canbolat, projektleder, Sundhedsstyrelsen
- Jeanett Friis Rohde, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Birgitte Holm Petersen, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen
- Lone Baandrup, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen

Referencegruppe

Referencegruppen er udpeget af myndigheder og organisationer indenfor psykiatriområdet. Referencegruppens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af anbefalingen/erne, det/de udvalgte fokuserede spørgsmål samt det faglige indhold.

Referencegruppen for nationale kliniske anbefalinger for mennesker med psykiske lidelser består af følgende personer:

- Anders Meinert Pedersen, lægefaglig direktør, udpeget af Region Syddanmark
- Anna Gillett, chefkonsulent, udpeget af Kommunernes Landsforening
- Anna Lund Christiansen, fuldmægtig, udpeget af Social- og Boligstyrelsen
- Bente Brandborg, chefkonsulent, udpeget af Social- Bolig- og Ældreministeriet
- Britta Bjerrum Mortensen, chefkonsulent, udpeget af Styrelsen for Patientsikkerhed
- Charlotte Fagt, fuldmægtig, udpeget af Indenrigs- og Sundhedsministeriet

- Ib Rasmussen, overlæge, udpeget af Region Nordjylland
- Inger Brødsgaard, overlæge, udpeget af Danske Multidisciplinære Psykiatri Grupper (DMPG)
- Jakob Paludan, lægefaglig direktør, udpeget af Region Midtjylland
- Jeanett Bauer, stabslæge, udpeget af Region Hovedstaden
- Johannes Kjeldahl, specialkonsulent, udpeget af Region Nordjylland
- Josefina Hindenburg Krausing, chefrådgiver, udpeget af Danske Regioner
- Julie Kolding Olsen, teamleder og chefkonsulent, udpeget af Indenrigs- og Sundhedsministeriet
- Julie Sophia Malling, tilbudsleder, udpeget af Kommunernes Landsforening
- Kirsten Bundgård, handicap- og psykiatrichef, udpeget af Kommunernes Landsforening
- Line Bork, chefkonsulent, udpeget af Indenrigs- og Sundhedsministeriet
- Louisa Braun Exner, udpeget af Lægemiddelstyrelsen
- Nicolas Rescalvo Hansen, cheflæge, udpeget af Region Sjælland
- René Ernst Nielsen, overlæge, udpeget af Lægehåndbogen

Sekretariat for referencegruppen

Sekretariatet for referencegruppen består af følgende personer:

- Simon Tarp, sektionsleder og forperson, Sundhedsstyrelsen
- Sengül Sari Canbolat, fuldmægtig og projektleder, Sundhedsstyrelsen
- Marie-Louise Kirkegaard Mikkelsen, specialkonsulent og teamleder, Sundhedsstyrelsen

Peer review og høring

Den nationale kliniske anbefaling for behandling af svære psykiske lidelser - psykose og evt. samtidig rusmiddelproblematik har forud for udgivelsen været i offentlig høring. Anbefalingen er samtidig sendt direkte til følgende høringsparter med opfordring til at give høringssvar

- Dansk Psykiatrisk Selskab
- Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Danske Multidisciplinære Psykiatri Grupper (DMPG)
- Dansk Psykolog Forening
- Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Alkohol-fagligt Forum
- Dansk Selskab for Addiktiv Medicin
- Dansk Sygeplejeselskab
- Dansk Selskab for Fysioterapi
- Ergoterapeutforeningen
- Landsforeningen SIND
- Landsforeningen af nuværende og tidligere Psykiatribrugere (LAP)
- EN AF OS
- Danske Patienter
- Center for Rusmiddelforskning
- Kompetencecenter for dobbeltdiagnoser
- Ungealliancen
- Danske Regioner
- Regionerne
- Kommunernes Landsforening
- Indenrigs- og Sundhedsministeriet
- Social- Bolig- og Ældreministeriet
- Socialstyrelsen
- Styrelsen for Patientsikkerhed
- Lægemiddelstyrelsen
- Danske Multidisciplinære Psykiatri Grupper
- Lægehåndbogen

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Jimmi Nielsen, overlæge, Psykiatrisk Center Glostrup
- Lars Lien, professor, speciallæge i samfundsmedicin og psykiatri, Høgskolen i Innlandet, Norge

13. Begreber og forkortelser

Begreb	Forklaring
Absolut effekt	Effekten af en given intervention målt i absolutte tal. Hvis risikoen for at dø af en sygdom f.eks. er 3 per 1,000 og en behandling nedsætter denne risiko til 2 per 1,000, er den absolutte effekt 1 per 1,000. Den tilsvarende relative effekt er en 33% reduktion af dødeligheden, hvilket kan synes mere imponerende, men kan give et misvisende indtryk af den virkelige effekt. Derfor foretrækkes det normalt at præsentere absolutte frem for relative effekter. Bemærk, at den absolutte effekt vil variere med hyppigheden (prævalensen) af et givent udfald, selvom den relative effekt er konstant. Dette kan have betydning, f.eks. ved vurdering af behandlings relevans i forskellige subgrupper af patienter.
ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder
ADD	Attention deficit disorder
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews. Værktøj til kvalitetsvurdering af systematiske oversigtsartikler.
Baseline risiko	Ved dikotome udfald ("enten-eller" udfald) betegner det risikoen for et givet udfald ved forsøgets begyndelse. Ved kontinuerte udfald ("udfald målt på en skala") betegner det en gennemsnitlig målt værdi ved forsøgets begyndelse. Et relateret begreb, assumed risk, findes i Summary of Findings tabellen, hvor det betegner risikoen for et givet udfald i forsøgets kontrolgruppe, eller en risiko i en kontrolgruppe hentet fra f.eks. befolkningsstatistik eller observationelle studier.
Bias	Bias er systematiske fejl i et studie, der fører til over- eller underestimering af effekten
Blinding	Blinding indebærer, at det under forsøget er ukendt hvilken gruppe en deltagerne er fordelt til. Flere parter kan være blindet, f.eks. deltageren, behandleren, den der vurderer udfald, og den der analyserer data.
95% CI	95% Konfidensinterval
Confounding	(eng. confounding, dansk konfounding) Konfounding er et fænomen, som kan mudre et forskningsresultat så man drager ukorrekte konklusioner om sammenhænge mellem årsag og virkning. Konfoundere er almindelige i ikke-randomiserede studier, hvor en given variabel (målt eller ej) kan forstyrre resultatet af en given relation. Konfounding kan forvirre en til at tro at, der er en årsagssammenhæng mellem en eksponering (fx en intervention) og et outcome selv om det ikke er tilfældet, og den ændring vi fx ser er på outcomet i virkeligheden skyldes en anden faktor (konfounderen). Tre ting skal være til stede for at vi kan kalde en variabel for en konfounder: 1) den skal være en selvstændig årsag til outcome, 2) den er associeret med eksponeringen (interventionen) og 3) den er ikke et led i årsagskæden fra eksponering til outcome
GAPD	Global Assessment of Psychosocial Disability
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system. Et internationalt anerkendt system til at vurdere kvaliteten af evidens og til at udarbejde sundhedsfaglige anbefalinger
Hazard ratio (HR)	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe for eksempel er 10 per 100, mens den er 20 per 100 i kontrolgruppen, er hazard ratio 2. Angives normalt med et sikkerhedsinterval (konfidensinterval).
Heterogenitet	Inkonsistens i mellem resultater fra forskellige studier. Måles fx ved I ² , se nedenfor

I ²	Angiver den procentdel af variansen i en meta-analyse som skyldes heterogenitet. Heterogenitet udtrykker forskelle i resultaterne i de inkluderede studier. Hvis I ² er høj (>50%) kan det være et udtryk for de inkluderede studier viser forskellige resultater
Incident	Ny begivenhed eller hændelse. Forstås som optrædende for første gang
Incidens	Antallet af nye begivenheder eller hændelser fx nye sygdomstilfælde i en befolkningsgruppe i løbet af en given tidsperiode, opgøres ofte per år.
Intervention	Den behandling/indsats man vil komme med en anbefaling vedrørende.
Klinisk relevant	Et resultat er klinisk relevant, hvis størrelsen af estimatet er relevant for patienterne.
Mean Difference (MD)	Den gennemsnitlige forskel mellem to grupper.
Metaanalyse	En statistisk metode til at sammenfatte resultaterne af individuelle videnskabelige forsøg, til et overordnet estimat af størrelsen på behandlingseffekter. Behandlingseffektens samlede størrelse kan angives på forskellig måde, for eksempel som en relativ risiko, en odds ratio, eller en standardiseret, gennemsnitlig forskel mellem grupperne (SMD).
Outcome	Udfald. Forhold, man ønsker at måle en effekt på f.eks. smerte, livskvalitet eller død. Outcome vurderes som enten kritiske eller vigtige for at kunne give en anbefaling. De kritiske outcome er styrende for anbefalingen.
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PICO	De fokuserede spørgsmål udgør grundlaget for den efterfølgende udarbejdelse af litteratursøgningsstrategi, inklusions- og eksklusionskriterier, fokus ved læsning af litteratur, samt formulering af anbefalinger. De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen og effekter. Dette afspejles i akronymet PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen.
Population	Målgruppen for anbefalingen.
Prospektivt kohortestudie	Et studie, som omhandler en afgrænset gruppe af personer som følges gennem et afgrænset tidsinterval.
Prævalens	Andelen af en population med en bestemt tilstand.
PSP	Personal and Social Performance Scale.
Randomiserede forsøg (RCT)	Studier hvor forsøgsdeltagere fordeles tilfældigt mellem to eller flere grupper, der får forskellig (eller ingen) behandling. Den tilfældige fordeling skal sikre, at de to studiegrupper bliver så ens, at den eneste variation mellem grupperne udgøres af, hvilken behandling personerne tilbydes.
Relativ effekt	Se under Absolut effekt.
Relativ risiko (RR)	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe fx er 10 pr. 100, mens den er 20 pr. 100 i kontrolgruppen, er den relative risiko 2. Angives normal med et sikkerhedsinterval.
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
Sensitivitet	Andelen af de syge, der er korrekt identificerede som syge (sandt positive). En tests evne til at finde de syge, sensitiviteten defineres som den andel af de syge som en test identificerer som syge (positivt svar på både indekstest og referencetest) i forhold til det samlede antal syge ifølge referencetesten (positivt svar på referencetest). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %

Statistisk signifikant	Statistisk signifikans betegner, om estimatet af en behandlingseffekt er tilstrækkeligt præcist til, at man vil anse det for usandsynligt, at resultatet er fremkommet ved en tilfældighed. Oftest benytter man et konfidensinterval på 95 % omkring effektestimatet, hvilket vil sige, at det sande effektestimat vil være inkluderet i konfidensintervallet i 95 af 100 forsøg udført på samme måde. Denne grænse er valgt ud fra en konvention, ikke en naturlov, og der er derfor ikke tale om et egentligt videnskabeligt bevis for en effekt, hvis et resultat er statistisk signifikant – der er tale om en sandsynliggørelse.
Standardiseret gennemsnitlige forskel (SMD)	Kommer af standardised mean difference. For outcome, der bliver målt med forskellige skalaer i de inkluderede studier, for eksempel smerte målt på en 10 punktsskala i et studie og på en 7 punktsskala i et andet studie, er det nødvendigt at standardisere for at kunne lave en meta-analyse. Enheden bliver nu standardafvigelse i stedet for de enheder skaler oprindeligt brugte, eksempelvis point på en given skala. Som en tommelfingerregel kan resultater under 0,3 tolkes som en lille effekt, 0,3 til 0,8 som en mellem effekt og over 0,8 som en stor effekt.
Standard Deviation (SD)	Standardafvigelse
Standard Error (SE)	Standardfej
TAU	(eng. treatment as usual), vanlig behandling
UKU	UKU (Udvalg for Kliniske Undersøgelser) bivirkningsskala

Referencer

1. Metaanalyse NKA Kombination behandling til patienter med primær psykoselidelse PICO 1 Centralstimulerende ver 3.rm5.
2. Metaanalyse NKA Kombination behandling til patienter med primær psykoselidelse PICO 1 Non-stimulants ver 2.rm5.
3. Metaanalyse NKA Kombination behandling til patienter med primær psykoselidelse PICO 1 Centralstimulerende ver 4.rm5.
4. Søgeprotokol sekundær og primærlitteratur. [Link](#)
5. Andrade C., Kisely S., Monteiro I., Rao S.. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of psychiatric research 2015;60:14-21 [Journal Link](#)
6. Arbabi M, Bagheri M, Rezaei F, Ahmadi-Abhari S-A, Tabrizi M, Khalighi-Sigaroudi F, et al. A placebo-controlled study of the modafinil added to risperidone in chronic schizophrenia. Psychopharmacology 2012;220(3):591-598 [Journal Link](#)
7. Ball MP, Warren KR, Feldman S, McMahon RP, Kelly DL, Buchanan RW. Placebo-controlled trial of atomoxetine for weight reduction in people with schizophrenia treated with clozapine or olanzapine. Clinical schizophrenia & related psychoses 2011;5(1):17-25 [Journal Link](#)
8. Boberg M, Ebdrup B, Videbech P. Udfordringer ved samtidig ADHD og skizofreni. Ugeskrift for læger 2022;184(41):V05220309
9. Burcu M., Zito JM, Safer DJ, Magder LS, DosReis S., Shaya FT, et al. Cardiovascular Events Following Treatment Initiation with Atypical Antipsychotic Medications in Publicly Insured U.S. Youth. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2018;28(7):445-453 [Journal Link](#)
10. Corbeil O, Brodeur S, Courteau J, Bechard L, Huot-Lavoie M, Angelopoulos E, et al. Treatment with psychostimulants and atomoxetine in people with psychotic disorders: reassessing the risk of clinical deterioration in a real-world setting. The British journal of psychiatry : the journal of mental science 2024;224(3):98-105 [Journal Link](#)

11. Freudenreich O, Henderson DC, Macklin EA, Evins AE, Fan X, Cather C, et al. Modafinil for clozapine-treated schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *The Journal of clinical psychiatry* 2009;70(12):1674-1680 [Journal](#)
12. Friedman JI, Adler DN, Temporini HD, Kemether E, Harvey PD, White L, et al. Guanfacine treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(3):402-409 [Journal Link](#)
13. Friedman JI, Carpenter D, Lu J, Fan J, Tang CY, White L, et al. A pilot study of adjunctive atomoxetine treatment to second-generation antipsychotics for cognitive impairment in schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology* 2008;28(1):59-63 [Journal](#)
14. Hollis C, Chen QI, Chang Z, Quinn PD, Viktorin A, Lichtenstein P, et al. Methylphenidate and the risk of psychosis in adolescents and young adults: a population-based cohort study. *The lancet.Psychiatry* 2019;6(8):651-658 [Journal](#)
15. Kelly DL, Buchanan RW, Boggs DL, McMahon RP, Dickinson D, Nelson M, et al. A randomized double-blind trial of atomoxetine for cognitive impairments in 32 people with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry* 2009;70(4):518-525 [Journal](#)
16. Kern RS, Green MF, Nuechterlein KH, Deng B-H. NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophrenia research* 2004;72(1):11-19 [Journal](#)
17. Levy E, Traicu A., Iyer S., Malla A., Joobar R.. Psychotic disorders comorbid with attention-deficit hyperactivity disorder: an important knowledge gap. *Canadian journal of psychiatry.Revue canadienne de psychiatrie* 2015;60(3):S48-S52 [Link](#)
18. Levy E, Traicu A, Iyer S, Malla A, Joobar R. Psychotic disorders comorbid with attention-deficit hyperactivity disorder: an important knowledge gap. *Canadian journal of psychiatry.Revue canadienne de psychiatrie* 2015;60(3):48 [Link](#)
19. Lindenmayer J-P, Nasrallah H., Pucci M., James S., Citrome L.. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: Challenges and therapeutic opportunities. *Schizophrenia research* 2013;147(2-3):241-252 [Journal Link](#)
20. Lohr JB, Liu L, Caligiuri MP, Kash TP, May TA, Murphy JD, et al. Modafinil improves antipsychotic-induced parkinsonism but not excessive daytime sleepiness, psychiatric symptoms or cognition in schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia research* 2013;150(1):289-296 [Journal](#)
21. Martin P, Dirks B, Gertsik L, Walling D, Stevenson A, Corcoran M, et al. Safety and pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate in adults with clinically stable schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ascending multiple doses. *Journal of clinical psychopharmacology* 2014;34(6):682-689 [Journal](#)
22. Nourredine M, Gering A, Fourneret P, Rolland B, Falissard B, Cucherat M, et al. Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence With the Risk of Subsequent Psychotic Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry* 2021;78(5):519-529 [Journal](#)
23. Ortiz-Orendain J, Covarrubias-Castillo S, Vazquez-Alvarez A, Castiello-de Obeso S, Arias Quinones G, Seegers M, et al. Modafinil for people with schizophrenia or related disorders. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;12:CD008661 [Journal Link](#)
24. Osugo M, Whitehurst T, Shatalina E, Townsend L, O'Brien O, Mak TLA, et al. Dopamine partial agonists and prodopaminergic drugs for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2022;135:104568 [Journal Link](#)
25. Peloian JH, Pierre JM. Modafinil: a candidate for pharmacotherapy of negative symptoms in schizophrenia. In *Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology* . 2008;3(1):s 259-74
26. Pierre JM, Peloian JH, Wirshing DA, Wirshing WC, Marder SR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for negative symptoms in schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry* 2007;68(5):705-710 [Journal](#)

27. Pourshams M., Riahi F., Tashakori A., Erfanifar F.. The evaluation of atypical antipsychotic augmentation with atomoxetine in the reduction of negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses* 2020;14(2):101920 [Journal Link](#)
28. Prasuna PL, Vijay Sagar KJ, Sudhakar TP, Rao GP. A Placebo Controlled Trial on Add-on Modafinil on the Anti-psychotic Treatment Emergent Hyperglycemia and Hyperlipidemia. *Indian journal of psychological medicine* 2014;36(2):158-163 [Journal](#)
29. Rohde C., Polcwiartek C., Asztalos M., Nielsen J.. Effectiveness of Prescription-Based CNS Stimulants on Hospitalization in Patients with Schizophrenia: A Nation-Wide Register Study. *Schizophrenia bulletin* 2018;44(1):93-100 [Journal Link](#)
30. Scoriels L, Jones PB, Sahakian BJ. Modafinil effects on cognition and emotion in schizophrenia and its neurochemical modulation in the brain. *Neuropharmacology* 2013;64:168-84 [Journal Link](#)
31. Sevy S, Rosenthal MH, Alvir J, Meyer S, Visweswarajah H, Gunduz-Bruce H, et al. Double-blind, placebo-controlled study of modafinil for fatigue and cognition in schizophrenia patients treated with psychotropic medications. *The Journal of clinical psychiatry* 2005;66(7):839-843 [Journal](#)
32. Shoja Shafti S, Akbari S. Intractability of Deficit Syndrome of Schizophrenia Against Adjunctive Modafinil. *Journal of clinical psychopharmacology* 2016;36(1):45-49 [Journal](#)
33. Solmi M, Fornaro M, Toyoshima K, Carvalho AF, Köhler C, Veronese N, et al. Systematic review and exploratory meta-analysis of the efficacy, safety, and biological effects of psychostimulants and atomoxetine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *CNS Spectrums: The International Journal of Neuropsychiatric Medicine* 2019;24(5):479-495 [Journal Link](#)
34. DMPG, Danske Multidisciplinære Psykiatri Grupper. Skizofreni og andre primære psykoselidelser - Diagnostisk udredning af børn, unge og voksne. 2023;35 s. [Link](#)
35. Vita A, Gaebel W, Mucci A, Sachs G, Barlati S, Giordano GM, et al. European Psychiatric Association guidance on treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2022;65(1):e57 [Pubmed Journal](#)