

Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende antipsykotika
til behandling af
psykotiske tilstande hos
voksne

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Se Medicinrådets metodehåndbog for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	3. juli 2020
Offentliggørelsesdato	3. juli 2020
Dokumentnummer	81807
Versionsnummer	1.0
Protokolgodkendelse	23. oktober 2019

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 3. juli 2020

Formål

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledning er at udarbejde evidensbaserede anbefalinger for behandling af psykotiske tilstande med antipsykotika hos voksne.

Behandlingsvejledningen tager afsæt i RADS' vejledning fra 2014. Der er siden kommet ny evidens og to nye præparater (brexpiprazol og cariprazin). Derfor har Medicinrådet udarbejdet en ny behandlingsvejledning, som adresserer:

- Valg af antipsykotika hos patienter med psykotiske lidelser
- Anvendelse af depotinjektionspræparater
- Valg af antipsykotika til patienter med behandlingsresistent skizofreni
- Valg af antipsykotika til patienter med psykotiske tilstande og stofmisbrug.

Behandlingsvejledningen redegør for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed af antipsykotisk behandling hos voksne. Herunder klinisk betydende forskelle mellem de forskellige antipsykotika.

Evidensgennemgangen er præsenteret i: Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne, og munder ud i praktisk anvendelige anbefalinger for valg imellem lægemidlerne. Behandlingsvejledningen erstatter den tidligere RADS-vejledning fra 2014.

Medicinrådets anbefaling vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne

Opstartskriterier

Nedenstående anbefalinger gælder patienter, som opfylder de diagnostiske kriterier for ICD-10 indikationsområdet [F20-29](#). Anbefalingerne har fokus på valg af antipsykotikum, når lægen og patienten i samråd med evt. pårørende har besluttet at anvende medicinsk behandling. Behandling med antipsykotika bør ikke stå alene, men ledsages af psykosociale interventioner.

Vejledningen omfatter:

- Patienter, som er eller tidligere har været i behandling med antipsykotika, men har behov for at skifte til behandling med et andet præparat samt patienter, som ikke tidligere har været i behandling med antipsykotika (Tabel 1).
- Patienter, som lider af behandlingsresistent skizofreni karakteriseret ved manglende respons på mindst to tidligere behandlingsforsøg (Tabel 1).
- Anbefalinger vedr. brug af depotinjektionspræparater (Tabel 1).
- Patienter med psykotiske lidelser og samtidigt misbrug af euforiserende stoffer (Tabel 1).
- Anbefalinger vedr. præparatskift udløst af en af de fem undersøgte bivirkninger (Tabel 2).

Udformning af anbefalinger

Fagudvalget vurderer, at der imellem lægemidler angivet i tabellen under ”anvend til første behandlingsforsøg” ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler kan derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af psykotiske tilstande.

Lægemidlerne angivet under ”overvej ved andet og evt. tredje behandlingsforsøg” betragtes som mulige andetvalgspræparater og kan anvendes ved behov for præparatskift efter behandlingsforsøg med et af lægemidlerne angivet under ”anvend til første behandlingsforsøg”. I tillæg til gruppen af førstevalgspræparater er kun cariprazin tilføjet til andetvalgspræparaterne. Cariprazin er grundet dets risiko for EPS ikke anbefalet som et førstevalgspræparat.

Fagudvalget vurderer at lægemidlerne angivet under ”overvej tidligst ved tredje behandlingsforsøg” først bør anvendes ved behov for præparatskift efter behandlingsforsøg med to af præparaterne under ”anvend til første behandlingsforsøg” eller ”anvend ved andet og evt. tredje behandlingsforsøg”. Dette skyldes, at præparaterne er forbundet med øget risiko for bivirkninger, og/eller at der er andre særlige forhold, som taler imod brug af præparaterne (se Tabel 1).

Patienter med psykotiske tilstande, som skal starte behandling eller skifte præparat

Tabel 1 nedenfor vedrører valg af antipsykotika til voksne patienter med psykotiske lidelser, herunder behandlingsresistent skizofreni. Tabellen inkluderer anbefalinger for valg af præparat ved første behandlingsforsøg, ved andet behandlingsforsøg, ved tredje behandlingsforsøg samt ved behandlingsresistent skizofreni. Tabel 1 inkluderer også depotinjektionspræparater.

Depotinjektionspræparater kan anvendes, hvis der har været problemer med at følge den orale behandling, eller hvis patienten selv har et ønske om depotinjektionsbehandling.

Ved genoptagelse af behandling med antipsykotika, f.eks. hos patienter som efter langvarig remission og seponering efterfølgende oplever relaps, bør valget af præparat først og fremmest baseres på patientens behandlingshistorik.

Patienter med behandlingsresistent skizofreni

Anbefalingen vedr. valg af præparat hos patienter med behandlingsresistent skizofreni fremgår af Tabel 1. Behandlingsresistent skizofreni omfatter patienter, som har haft manglende effekt ved tidligere behandlingsforsøg med mindst to forskellige antipsykotika. De forudgående behandlingsforsøg skal være foretaget med adækvat dosering, tilstrækkelig varighed samt med sikring af sufficient adhærens.

Patienter med psykotiske lidelser og samtidigt stofmisbrug

Anbefalingen vedrører patienter med psykotiske lidelser og samtidigt stofmisbrug af f.eks. kokain, amfetamin og cannabis.

- Valg af oralt antipsykotikum til patienter med stofmisbrug foretages ud fra de samme kriterier som for patienter uden stofmisbrug (se Tabel 1).
- Depotinjektionspræparater kan anvendes, hvis der har været problemer med at følge den orale behandling, eller hvis patienten selv har et ønske om depotinjektionsbehandling. Fagudvalget bemærker, at stofmisbrug i sig selv udgør en risikofaktor for dårlig adhærens.

Anbefaling vedr. lægemidler til behandling af psykotiske tilstande hos voksne

Tabel 1: Valg af antipsykotika til voksne patienter med psykotiske tilstande (lægemidlerne er listet i alfabetisk orden inden for hver gruppe)

Anbefaling	Lægemiddel
Anvend ved <u>første</u> behandlingsforsøg	Amisulprid * Aripiprazol * # ¹ Brexpiprazol Lurasidon Paliperidon * # Risperidon * #
Overvej ved <u>andet</u> og <u>evt. tredje</u> behandlingsforsøg	Amisulprid * Aripiprazol * # Brexpiprazol Cariprazin Lurasidon Paliperidon * # Risperidon * #
Overvej <u>tidligst ved tredje</u> behandlingsforsøg	Haloperidol * # Olanzapin * # Perfenazin * # ² Quetiapin * Sertindol Ziprasidon * Zuclopenthixol * #
Anvend ved behandlingsresistent skizofreni ³	Clozapin *

#Findes som depotinjektionspræparat.

*Orale præparater, hvor der er generisk konkurrence og hvor lægemiddelomkostningerne derfor som hovedregel vil være lavere.

¹ Da aripiprazol rangerer lavt for alle undersøgte bivirkningsmål og findes formuleret som depotinjektionspræparat, betragter fagudvalget det som et oplagt muligt førstevalg til gruppen af nydebuterede, behandlingsnaive patienter.



² Perfenazin som tablet er afregistreret i Danmark og kræver udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Det bør derfor ikke anvendes rutinemæssigt. Præparatet er forsat registreret som depotinjektion.

³ Ved tredje behandlingsforsøg grundet *manglende effekt* af tidligere forsøgte præparater, bør patienten tilbydes behandling med clozapin, medmindre der er tungtvejende argumenter, som taler herimod.

Præparatskift udløst af bivirkninger

Fagudvalget har på baggrund af evidensgennemgangen udarbejdet nedenstående tabel til vejledning i præparatskift udløst af bivirkninger. For yderligere information se resultatgennemgangen i baggrundsnotatets afsnit 6.1.3 samt nedenfor under 'øvrige forhold vedr. behandlingen'. Fagudvalget gør opmærksom på, at antipsykotika kan give en række andre bivirkninger, som ikke er undersøgt i denne behandlingsvejledning.

Valg af præparat	Bivirkning				
	EPS (%)	Vægtøgning (%)	Sedation (%)	Antikolinerge bivirkninger (%)	QTc-forlængelse (ms)
Amisulprid	12,2	10,9	5,9	7,4	+ (14,1)
Aripiprazol	11	6,1	5,5	6,3	-0,4
Brexpiprazol	13,3	9,2	6,2	3,5	-1,5
Cariprazin	18,4	3,8	4,2	7,1	-1,5
Clozapin	3,8	*	11,4	10,7	**
Haloperidol	26	6,6	7,3	7,3	1,7
Lurasidon	16,2	4	6,6	5,5	-2,2
Olanzapin	8,5	18,4	8,2	9,4	4,3
Paliperidon	13,4	10	5	6,9	1,2
Perfenazin	22	*	4,2	6,4	**
Quetiapin	8,8	14,8	12,3	18,9	3,4
Risperidon	15	11,9	7,7	6,4	4,8
Sertindol	7,7	*	5,2	6,6	++ (23,9)
Ziprasidon	14,2	3,4	11	6,5	+ (9,7)
Zucloperthixol	25,5	*	38,5	13,3	**

Højere forekomst	Lavere forekomst
 ≥ MKRF x 2	 ≥ MKRF

Tabel 2. Ved præparatskift betinget af en af de fem bivirkninger vælges der inden for hver kolonne blandt de præparater, der er markeret med grønt, mens præparater markeret med rødt og lyserødt undgås. Markeringer: lyserød/rød; klinisk betydende højere forekomst af den pågældende bivirkninger hhv. \geq MKRF og \geq MKRF x 2. Grøn; klinisk betydende lavere forekomst af den pågældende bivirkning. Bemærk, at markeringerne er baseret på mindst 5 %-point højere forekomst af bivirkninger sammenlignet med placebo eller det præparat med den laveste forekomst, hvis denne er højere end ved placebo. Derfor kan der mellem enkelte præparater markeret med grønt være en forskel på > 5 %-point (f.eks. amisulprid versus clozapin for EPS eller olanzapin versus brexpiprazol for antikolinerge bivirkninger). På tilsvarende vis er der ikke for alle sammenligninger en forskel > 5 %-points for præparater markeret med grønt overfor præparater markeret med lyserødt (se nærmere i baggrundsnotatets afsnit 6.1.6). Kun punktestimatet er vist og afrundet til én decimal. Bemærk, at angivne estimer for QTc-forlængelse ikke er risiko, men den gennemsnitlige ændring i ms. Forkortelser: EPS: ekstrapyramidale symptomer; MKRF: mindste klinisk relevante forskel; ms: millisekunder. Symboler: + Præparaterne giver klinisk betydende QTc-forlængelse ift. placebo. ++ Hele estimatets konfidensinterval ligger over MKRF. * Der foreligger ikke data for den dikotome opgørelse af vægtøgning > 7 %, hvorfor præparaterne er markeret jf. den kontinuerte opgørelse i Huhn et al. 2019 [1] samt data fra [2] (se yderligere i baggrundsnotatets Tabel 6-7). ** Der er ikke fundet data for QTc-forlængelse for disse præparater.

Øvrige forhold vedrørende behandlingen

For en detaljeret beskrivelse af nedenstående emner henvises der til afsnit 6.5 i Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne.

Præparatskift

Præparatskift er mere reglen end undtagelsen ved medicinsk behandling af skizofreni og relaterede psykosetilstande og bør overvejes, hvis patienten har persisterende væsentlige symptomer eller væsentlige bivirkninger som følge af medicinen.

Eftersom de færreste patienter i antipsykotisk behandling vil opleve fuldstændig symptomfrihed uden bivirkninger, bør man i hvert enkelt tilfælde vurdere situationen nøje og i første omgang sammen med patienten se, om problemet kan mindskes ved dosisændring (dosisøgning ved persisterende symptomer og dosisreduktion ved bivirkninger). Man bør desuden sikre sig, at adhærens er tilfredsstillende, og patienten ikke har et pågående misbrug af alkohol eller euforiserende stoffer, eller er blevet sat i behandling med et andet præparat, som interfererer med de farmakokinetiske eller farmakodynamiske forhold. Er de psykiatriske restsymptomer yderst beskedne og bivirkningerne få, vil det ofte være hensigtsmæssigt at fortsætte den pågældende behandling. Det er vigtigt, at behandlingens fordele og ulemper samt mulige alternativer, løbende drøftes med patienten, i den grad det er muligt og ønskeligt for patienten. På den måde kan patienten træffe beslutning om sin behandling på det mest oplyste grundlag.

I tilfælde af vægtøgning og/eller metaboliske forstyrrelser bør livsstilsændringer i form af ændret kost og mere motion forsøges. Ved persisterende symptomer efter 3-6 måneder vil man ofte være nødsaget til præparatskift. En undtagelse herfor er patienter, som har opnået effekt med det antipsykotiske præparat clozapin, hvor man som hovedregel vil afstå fra præparatskift, idet dette ofte vil medføre tilbagefald. Hvis disse patienter f.eks. udvikler metaboliske forstyrrelser, bør man i stedet overveje medikamentel behandling af disse. Afhængigt af symptomerne kan kolesterolsænkende, blodtryksænkende og/eller vægtreducerende medicin være aktuell. Medicinsk behandling af de somatiske problemstillinger vil som oftest foregå mest hensigtsmæssigt i tæt samarbejde med patientens praktiserende læge.

Ved væsentlige og persisterende psykosesyntomer på trods af antipsykotisk behandling i sufficente doser i tilstrækkelig lang tid (4-8 uger) bør præparatskift forsøges. Hvis der efter 2-3 ugers antipsykotisk behandling i sufficente doser ikke har været antipsykotisk effekt overhovedet, bør der som udgangspunkt skiftes til andet antipsykotikum.

Dersom der observeres delvis effekt efter et par ugers behandling, bør behandling med dette præparat fortsætte i yderligere 2-4 uger før muligt præparatskift overvejes. Dette er naturligvis under forudsætning af acceptable bivirkninger. Hvis der heller ikke kan opnås tilfredsstillende effekt med præparat B, bør behandling med clozapin drøftes med patienten og om muligt forsøges.

Det er velkendt i dagligt klinisk arbejde, at præparatskift kan være vanskeligt. En række antipsykotika har affinitet til kolinerge og/eller histaminerge receptorer, og de fleste problemer opstår, hvis det første præparat (præparat A) har antikolinerge og/eller antihistaminerge egenskaber, og der skiftes til et antipsykotikum uden disse virkninger. Brat seponering af præparat med antikolinerg effekt kan medføre antikolinerge diskontinueringssymptomer i form af gastrointestinale gener (kvalme, opkastning, diarré), søvnløshed, øget svedtendens, agitation og angst. Clozapin har udtalt antikolinerg virkning, mens olanzapin og quetiapin har relativt mindre udtalt antikolinerg virkning. Brat seponering af præparater med antihistaminerg effekt kan medføre søvnforstyrrelser og øget agitation. Clozapin, olanzapin og quetiapin har alle udtalt antihistaminerg virkning. Ved præparatskift fra et af ovennævnte præparater til et antipsykotikum uden disse virkninger bør skiftet foretages over flere uger til måneder – og for clozapins vedkommende over endnu længere tid.

Præparatskift fra præparat A til præparat B kan foretages på følgende 3 måder:

1. Krydstitrering, hvor præparat A reduceres gradvist, samtidig med at dosis af præparat B øges gradvist. Denne fremgangsmåde for præparatskift vil oftest være den bedste.
2. Plateau-krydstitrering, hvor dosis af præparat A fastholdes, samtidig med at dosis af præparat B øges. Først når fuldt dosisniveau af præparat B er nået, påbegyndes dosisreduktion og efterfølgende seponering af præparat A. Denne form anvendes typisk i tilfælde, hvor selv kortvarig undermedicinering skønnes risikabel, f.eks. ved tidligere svært psykotiske, forpinte, suicidale- eller homicidale tilstande.
3. Øjeblikkeligt præparatskift, hvor præparat A seponeres, samtidig med at præparat B ordineres i fuld dosis. Denne form kan kun yderst sjældent anbefales, da antipsykotika som oftest har forskellige effekt- og bivirkningsprofiler.

Seponering og behandlingsvarighed

Varigheden af den antipsykotiske behandling vil afhænge af det aktuelle symptombillede og evt. tidligere sygdomsforløb. Ved skizofreni har behandling med antipsykotika dokumenteret effekt i den akutte fase og i den vedvarende behandling, hvor antipsykotika i sidstnævnte tilfælde forebygger tilbagefald.

Hos førsteepisode-patienter anbefales 1-2 års behandling. Nogle patienter vil dog opleve remission uden antipsykotisk virkende medicinsk behandling. Ved patienter med ét tidligere tilbagefald anbefales 2-5 års behandling, og for patienter med gentagne tilbagefald anbefales mere end 5 års behandling (og muligvis livslang behandling).

Der eksisterer ikke solid dokumentation for, hvorledes en evt. forsøgsmæssig udtrapning af antipsykotisk medicinsk behandling skal foretages. Dog er nye studier undervejs. Hovedreglen må være, at udtrapning kun er relevant ved remission af psykosesyntomerne, og at det i så fald foregår langsomt (måneder til år) med øget opmærksomhed fra patientens, pårørendes og behandlerens side på kliniske tegn på psykosetilbagefald. Dette kan f.eks. være dårligere nattesøvn, tiltagende isolation og øget angstniveau. Patient og pårørende bør før en evt. nedtrapning inddrages, med særlig fokus på tidlige tegn på forværring af tilstanden.

Polyfarmaci

Polyfarmaci omfatter både kombination af flere forskellige antipsykotika (antipsykotisk polyfarmaci) og kombinationsbehandling med antipsykotika og andre lægemidler, hvoraf der hyppigst kombineres med benzodiazepiner, antidepressiva og antiepileptika. Risikoen for farmakodynamiske og farmakokinetiske interaktioner skal altid vurderes ved ordination af kombinationsbehandling og evt. behov for dosisjustering og/eller plasmamonitorering.

Nedenfor opsummeres fagudvalgets anbefalinger vedr. polyfarmaci. Der henvises til afsnit 6.5.2 i Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne.

- Antipsykotisk polyfarmaci kan som hovedregel ikke anbefales.
- Antipsykotisk polyfarmaci kan dog overvejes hos patienter med partielt clozapin-respons, hvor især kombinationen clozapin-aripiprazol ser ud til at være forbundet med behandlingsmæssige fordele.
- Tillæg af aripiprazol med henblik på at revertere antipsykotika-induceret hyperprolaktinæmi kan forsøges, hvor dosisreduktion eller præparatskift ikke er muligt.

- Kombination af antipsykotikum og benzodiazepin kan være indiceret i den akutte fase af psykotiske lidelser, mens længerevarende kombinationsbehandling på fast daglig basis bør undgås.¹
- Tillæg af antidepressivum (fortrinsvis af SSRI) til antipsykotisk basisbehandling kan have en vis lindrende effekt på vedvarende negative symptomer.
- Tillæg af stemningsstabiliserende lægemiddel til antipsykotisk behandling bør ikke anvendes rutinemæssigt, men kan overvejes ved særlige patientprofiler.

Terapeutisk monitorering af lægemiddelkoncentrationer ('TDM')

TDM er særlig meningsfuldt ved behandling med lægemidler med et smalt terapeutisk indeks og god korrelation mellem plasmakoncentration og klinisk effekt. Ideelt bør der foreligge et veldefineret terapeutisk interval, dvs. et interval, der afgrænser den mindste effektive plasmakoncentration fra den maksimale tolerable plasmakoncentration. Med undtagelse af perfenazin er der for de undersøgte antipsykotika ikke veldefinerede terapeutiske intervaller, men nærmere vejledende intervaller, dvs. et interval som flertallet af patienter, der behandles med standarddoser, ligger i, med kun begrænset korrelationen til effekt eller bivirkninger (se Tabel 6-21 samt Figur 4 i baggrundsnotatet). Et vejledende interval kan ikke anvendes isoleret som pejlemærke til at optimere lægemiddeldoseringen. Dosisoptimeringen baseres her fortrinsvis på patientens kliniske respons på behandlingen. Et vejledende interval kan dog være nyttigt i udvalgte situationer, som f.eks. mistanke om manglende adhærens, mistanke om overdosering eller vurdering af kinetiske interaktioners betydning.

Der henvises til afsnit 6.5.4 i Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne.

Referencer

1. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;6736(19):1–13.
2. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209–23.
3. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til patienter over 18 år. 2014;(9276).

Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Se Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne.

¹ Der henvises til Sundhedsstyrelsens *Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser* [3] (<https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2014/9276>)

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	3. juli 2020	Godkendt af Medicinrådet.