

Baggrund for
Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende antipsykotika
til behandling af
psykotiske tilstande
hos børn og unge

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	81804
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

Indhold

1	Forkortelser.....	4
2	Medicinrådets anbefalinger	5
2.1	Fra evidens til anbefaling	8
3	Formål	10
4	Baggrund	10
4.1	Skizofreni og andre psykotiske tilstande hos børn og unge	10
4.2	Behandling af skizofrene og andre psykotiske tilstande hos børn og unge	11
4.3	Lægemidlerne	11
5	Metoder	13
5.1	Kliniske spørgsmål	13
5.2	Litteratursøgning	13
5.3	Dataekstraktion.....	14
5.4	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	14
5.4.1	Øvrige forhold	14
6	Resultater	14
6.1	Udvælgelse af litteratur	14
6.2	Hvilke antipsykotika har dokumenteret effekt hos børn og unge?	15
6.2.1	Studie- og populationskarakteristika	16
6.2.2	Resultater pr. effektmål	16
6.3	Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika med dokumenteret effekt hos børn og unge?	17
6.3.1	Studie- og populationskarakteristika	17
6.3.2	Resultater pr. effektmål	18
6.4	Evidensens kvalitet.....	24
6.5	Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler.....	25
6.6	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	26
6.7	Fra evidens til anbefaling	28
7	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	29
8	Referencer.....	30
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	33
10	Versionslog.....	35
11	Bilag	36
11.1	Litteratursøgning og -udvælgelse	36
11.2	Ekskluderede fuldtekstartikler.....	41

11.3 Vurdering af evidens ved AMSTAR og GRADE 42

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

1 Forkortelser

AMSTAR:	Assessing methodological quality of systematic reviews (kvalitetsvurderingsredskab til systematiske litteraturgennemgange)
BAS:	<i>Barnes Akathisia Scale</i>
CAFAS:	<i>Child and Adolescent Functional Assessment Scale</i>
CGAS:	<i>Childrens Global Assessment Scale</i>
CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPS:	Ekstrapyramidale symptomer
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (system til vurdering af evidenskvalitet)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICD:	<i>International Classification of Diseases</i>
NNH:	<i>Number needed to harm</i>
NNT:	<i>Number needed to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PANSS:	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (skala til vurdering af symptombillede ved skizofreni)
PICO:	<i>Population/Patient, Intervention, Comparison, Outcome(s)</i>
PQ-LES-Q:	<i>The Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT:	<i>Randomized controlled trial</i> (randomiseret kontrolleret klinisk forsøg)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized mean difference (effect size)</i>

2 Medicinrådets anbefalinger

Anbefalingerne omfatter behandling med antipsykotika til børn og unge under 18 år, der opfylder de diagnostiske kriterier for psykotiske tilstande inden for skizofrenispektret (ICD-10 diagnoserne F20-29).

Medicinrådets anbefalinger har fokus på valg af antipsykotikum i den kliniske situation, hvor lægen og patienten i samråd med pårørende har besluttet at anvende medicinsk behandling. Herunder:

- Initialt valg af antipsykotika til patienter, der ikke tidligere har været medicineret med et antipsykotikum (1. behandlingsforsøg hos behandlingsnaive patienter).
- Valg af antipsykotika til patienter, som skal skifte til et andet antipsykotikum pga. manglende effekt eller bivirkninger (2.-3. eller evt. yderligere behandlingsforsøg).

Antipsykotisk medikamentel behandling må aldrig stå alene, men skal altid ledsages af psykosociale interventioner. Valg af ikke-farmakologiske interventioner er ikke omfattet af Medicinrådets behandlingsvejledning.

Valg af antipsykotika til børn og unge i forskellige aldre

Effekten af de forskellige antipsykotika er meget ens, hvorfor valg af antipsykotika fortrinsvis afhænger af sikkerhedsprofilen og de godkendte indikationer.

Anbefalingerne er opdelt i aldersgrupperne: 15-17 år, 13-14 år og < 13 år. Baggrunden herfor er, at ingen antipsykotika er godkendt i Danmark til behandling skizofreni hos børn og unge under 13 år (se Tabel 4-1). Kun to er godkendt i Danmark til behandling af skizofreni i alderen 15-17 år. Et er godkendt fra 13 år når andre farmakologiske behandlinger har slået fejl eller ikke tolereres. Flere er godkendt af FDA til behandling af skizofreni i alderen 13-17 år. Fire er godkendt i Danmark på andre indikationer hos børn under 13 år, hvorfor man har kendskab til sikkerhedsprofilen i denne aldersgruppe.

Unge fra 15-17 år: Valg af antipsykotikum

Tabel 2-1. Unge fra 15-17 år: Valg af antipsykotikum

1. behandlingsforsøg Anvend til behandlingsnaive patienter:	2. el. 3. behandlingsforsøg Skift pga. manglende effekt eller bivirkninger til:	3. el. 4. behandlingsforsøg Overvej ved manglende effekt af to antipsykotika skift til:
a. Aripiprazol b. Paliperidon	a. Aripiprazol b. Paliperidon c. Lurasidon c. Quetiapin c. Risperidon	d. Clozapin e. Olanzapin f. Haloperidol

1. behandlingsforsøg: Ved 1. behandlingsforsøg vælges enten aripiprazol eller paliperidon, da begge er godkendt til behandling af skizofreni hos unge fra 15-17 år. Fagudvalget vurderer, at det vil være hensigtsmæssigt at starte med aripiprazol (a), der samlet set er forbundet med den laveste risiko for bivirkninger.

2. behandlingsforsøg: Ved behov for skift pga. manglende effekt af aripiprazol foreslår fagudvalget, at man ved 2. behandlingsforsøg vælger paliperidon (b) fremfor de øvrige antipsykotika, fordi det er godkendt til aldersgruppen.

Hvis behov for skift skyldes bivirkninger af aripiprazol (f.eks. akatysi¹), foreslår fagudvalget, at man om muligt skifter til et antipsykotikum (b eller c-præparat) med en lavere risiko for den pågældende bivirkning (se forskelle i bivirkninger i tabel 2-4).

3. behandlingsforsøg: Ved behov for endnu et skift pga. manglende effekt eller bivirkninger foreslår fagudvalget, at man overvejer skift til ét af de tre tilbageværende antipsykotika (c-præparaterne: lurasidon, quetiapin eller risperidon).

Ved manglende effekt af min. to behandlingsforsøg (behandlingsresistens) foreslår fagudvalget, at man overvejer skift til clozapin (d), hvor der er bedst evidens for effekt. Ved bivirkninger eller kontraindikation til clozapin kan man overveje olanzapin (e) og dernæst haloperidol (f).

Børn 13-14 år: Valg af antipsykotikum

Tabel 2-2. Børn 13-14 år: Valg af antipsykotikum

1. behandlingsforsøg Anvend til behandlingsnaive patienter:	2. el. 3. behandlingsforsøg Skift pga. manglende effekt eller bivirkninger til:	3. el. 4. behandlingsforsøg Overvej ved manglende effekt af to antipsykotika skift til:
a. Aripiprazol b. Lurasidon b. Paliperidon b. Quetiapin b. Risperidon	a. Aripiprazol b. Lurasidon b. Paliperidon b. Quetiapin b. Risperidon	c. Clozapin d. Olanzapin e. Haloperidol

1. behandlingsforsøg: Ingen antipsykotika er godkendt i Danmark til behandling af skizofreni eller andre psykotiske tilstande hos børn under 15 år. Ved 1. behandlingsforsøg vælges ét af de fem nævnte antipsykotika, som alle er godkendt af FDA til behandling af skizofreni fra 13 år og opefter. På trods af, at der ikke er fundet klinisk relevante forskelle på de enkelte effekt- og bivirkningsmål, vurderer fagudvalget, at det vil være hensigtsmæssigt at starte med aripiprazol (a), der samlet set er forbundet med en lav risiko for bivirkninger ift. de fleste andre præparater (se tabel 2-4).

2. behandlingsforsøg: Ved behov for skift pga. manglende effekt eller bivirkninger af aripiprazol foreslår fagudvalget, at man ved 2. behandlingsforsøg om muligt skifter til et antipsykotikum (b-præparat) med en lavere risiko for den pågældende bivirkning (se forskelle i bivirkninger i tabel 2-4).

3. behandlingsforsøg: Ved behov for endnu et skift pga. manglende effekt eller bivirkninger foreslår fagudvalget, at man overvejer skift til ét af de tre tilbageværende antipsykotika i 2. kolonne.

Ved manglende effekt af min. to behandlingsforsøg (behandlingsresistens) foreslår fagudvalget, at man overvejer skift til clozapin (c), hvor der er bedst evidens for effekt. Ved bivirkninger eller kontraindikation til clozapin kan man overveje olanzapin (d) og dernæst haloperidol (e).

¹ indre rastløshed og bevægelsestrang.

Børn under 13 år: Valg af antipsykotikum

Tabel 2-3: Børn under 13 år: Valg af antipsykotikum

1. behandlingsforsøg Anvend til behandlingsnaive patienter:	2. el. 3. behandlingsforsøg Skift pga. manglende effekt eller bivirkninger til:	3. el. 4. behandlingsforsøg Overvej ved manglende effekt af to antipsykotika skift til:
a. Aripiprazol a. Risperidon	a. Aripiprazol a. Risperidon c. Quetiapin	d. Clozapin e. Haloperidol

1. behandlingsforsøg: Ingen antipsykotika er godkendt til behandling af skizofreni eller andre psykotiske tilstande hos børn under 13 år, og effekten i denne aldersgruppe er meget sparsomt belyst i RCTs. Ved indikation for behandling vælges derfor ud fra kendskab til sikkerhedsprofilen i aldersgruppen under 13 år. Fagudvalget lægger herunder vægt på, at lægemidlet er godkendt til aldersgruppen på andre indikationer i Danmark eller af FDA. På denne baggrund foreslår fagudvalget, at man starter med enten aripiprazol (a) eller risperidon (a). Aripiprazol er godkendt af FDA til børn ned til 6 år med indikationerne Tourettes syndrom, samt irritabilitet ved autisme spektrum forstyrrelser og er samlet set forbundet med den laveste risiko for bivirkninger. Risperidon er godkendt i Danmark hos børn ned til 5 år på indikationen aggression ved mental retardering.

2. behandlingsforsøg: Ved behov for skift pga. manglende effekt eller bivirkninger foreslår fagudvalget, at man ved 2. behandlingsforsøg vælger risperidon (hvis første behandling var aripiprazol) eller aripiprazol (hvis første behandling var risperidon).

3. behandlingsforsøg: Ved behov for at skifte til et 3. antipsykotikum pga. bivirkninger (f.eks. akatysi eller prolaktin-relateret bivirkning) kan man overveje at skifte til quetiapin (c), som er godkendt af FDA til børn fra 10 år på indikationen: mani. Ved skift pga. manglende effekt af min. to behandlingsforsøg (behandlingsresistens) foreslår fagudvalget, at man overvejer skift til clozapin (d), hvor der hos de ældre aldersgrupper er bedst evidens for effekt. Endelig kan haloperidol (e) også overvejes til denne aldersgruppe på baggrund af FDA-indikationer hos børn ned til 3 år.

Genoptagelse af antipsykotisk behandling

Ved behov for at genoptage antipsykotisk behandling vælges et antipsykotikum under hensyntagen til patientens tidligere behandlingshistorik. Var der god effekt af tidligere valgte antipsykotikum og acceptabel bivirkningsprofil eller andet, der taler for at vælge det samme antipsykotikum igen? Hvis ikke følges anbefalingerne for præparatskift nedenfor under hensyntagen til, hvad patienten tidligere har prøvet.

Præparatskift

De færreste patienter i antipsykotisk behandling vil opleve fuldstændig symptomfrihed uden bivirkninger, og man bør i hvert enkelt tilfælde vurdere situationen i samarbejde med patienten/familien for at se, om et problem kan mindskes med dosisjustering. Præparatskift bør overvejes, hvis patienten har persisterende væsentlige psykotiske restsymptomer eller væsentlige bivirkninger relateret til det ordinerede lægemiddel.

Ved behov for præparatskifte pga. bivirkninger vælges et antipsykotikum på baggrund af årsagen/årsagerne til behov for skift ved hjælp af nedenstående algoritme. Er der f.eks. behov for at skifte pga. akatysi ved

aripiprazol (lyserød) kan det som udgangspunkt være relevant at prøve quetiapin (grøn). Ved flere årsager til præparatskift (f.eks. både vægtøgning og prolaktin-relaterede bivirkninger af risperidon) vælges om muligt et antipsykotikum, som tilgodeser begge hensyn (f.eks. aripiprazol eller lurasidon).

Hvis farverne i skemaet er ens for den pågældende bivirkning (f.eks. sedation, seksuelle forstyrrelser) er der ikke ud fra frekvensen af bivirkninger grundlag for at skifte til ét bestemt antipsykotikum fremfor de andre, hvorfor valget sker ud fra en individuel klinisk vurdering i samråd med patient og evt. pårørende. For de bivirkninger, der ikke er systematisk belyst i denne behandlingsvejledning (f.eks. kvalme, hovedpine etc.), må klinikerne lade sig vejlede af bivirkningsoplysningerne i produktresuméerne (og/eller promedicin.dk). Clozapin og haloperidol er kun indiceret ved behandlingsresistens og er derfor ikke medtaget i tabellen.

Tabel 2-4: Forskelle i bivirkninger mellem forskellige antipsykotika

	Vægtøgning	EPS/akatisi	Prolaktinstigning	Sedation	Seksuelle forstyrrelser
Aripiprazol					
Lurasidon					
Olanzapin					
Paliperidon					
Quetiapin					
Risperidon					

Farvekoder:

Rød: Signifikant og klinisk relevant flere bivirkninger er påvist.

Lyserød: Mulighed for flere bivirkninger ved skift.

Hvid: Ingen påviste forskelle mellem lægemidlerne.

Grøn: Mulighed for færre bivirkninger ved skift.

2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefalinger.

<p>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</p>	<p><u>Første behandling (valg mellem antipsykotika til behandlingsnaive patienter)</u></p> <p>Den gavnlige effekt af de forskellige antipsykotika er meget ens, hvorfor valg af antipsykotika fortrinsvis afhænger af sikkerhedsprofilen og de godkendte indikationer.</p> <p>Der er ikke fundet signifikante forskelle i effekt eller bivirkninger imellem aripiprazol, lurasidon, paliperidon, quetiapin og risperidon i studier af børn og unge i alderen 13-17 år. En mulig større risiko for prolaktin-relaterede langtidsbivirkninger af risperidon og paliperidon kan håndteres ved at monitorere plasmaprolaktinniveaue.</p> <p>Der er evidens for, at olanzapin medfører mere vægtøgning end andre antipsykotika hos børn og unge. Overvægt i barn- og ungdommen øger på sigt risikoen for metaboliske komplikationer i form af diabetes og hjertekarsygdom. Erfaringsmæssigt er vægtøgning hos unge også en hyppig årsag til non-adhærens.</p> <p>Der er ikke RCT-data for børn under 12-13 år med skizofreni eller andre psykotiske tilstande. Da aripiprazol og risperidon er godkendt på andre indikationer hos børn</p>
--	---

	<p>ned til 5-årsalderen, bør man fortrinsvis starte med aripirazol eller risperidon til denne aldersgruppe (aripirazol er samlet set forbundet med den laveste risiko for bivirkninger).</p> <p><u>Præparatskift</u></p> <p><i>Manglende behandlingsrespons</i></p> <p>Ved behov for præparatskift pga. manglende respons efter 1. behandlingsforsøg er der ikke evidens for at skifte til et antipsykotikum fremfor et andet. Clozapin er mere effektivt end de øvrige antipsykotika, men må kun anvendes ved behandlingsresistens pga. risiko for alvorlige bivirkninger.</p> <p><i>Bivirkninger</i></p> <p>Ved behov for præparatskift pga. bivirkninger er det klinisk meningsfuldt at skifte til et præparat med en lavere risiko for forekomst af pågældende bivirkning(er), på trods af at der ikke for alle bivirkninger er sikkert dokumenterede forskelle imellem præparaterne hos børn og unge.</p>
Andre overvejelser	<p>Sikkerheden ved depotinjektionspræparater er meget sparsomt belyst hos børn og unge. Der er mest erfaring med risperidon.</p> <p>Prolaktinstigning hos børn og unge monitoreres ved at sikre en baselineværdi og intervenere på forhøjede værdier og kliniske symptomer ud fra en fastlagt algoritme (se figur 6-2).</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Bivirkninger til behandlingen kan sjældent helt undgås. Fagudvalget formoder, at barnet/den unge og forældrene generelt vil foretrække et præparat med bivirkninger, som oftest er forbigående og/eller kan håndteres ved skift af præparat, fremfor et præparat med stor risiko for irreversible langtidsbivirkninger.</p> <p>Ved behov for præparatskift pga. bivirkninger vurderer fagudvalget, at de fleste patienter vil foretrække at skifte til et præparat, hvor der er en vis sandsynlighed for en lavere risiko for de(n) pågældende bivirkning(er).</p>
Evidensens kvalitet	<p>Evidenskvaliteten er generelt 'høj' for antipsykotika sammenlignet med placebo.</p> <p>En undtagelse er evidenskvaliteten for haloperidol, som er 'meget lav' sammenlignet med placebo, hvilket bl.a. skyldes, at der ikke indgår placebokontrollede studier med haloperidol, og patienterne ikke opfylder nutidige diagnostiske kriterier for skizofreni.</p> <p>Evidenskvaliteten er generelt 'moderat' for sammenligningerne af de enkelte antipsykotika.</p> <p>En undtagelse er evidenskvaliteten for lurasidon som er 'lav' sammenlignet med andre antipsykotika, da lurasidon i studier alene er sammenlignet med placebo.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Lægemidlerne anvendes fortrinsvis i primærsektoren, men kan under visse betingelser udleveres vederlagsfrit fra sygehus. De fleste lægemidler er omfattet af</p>

patientudløb og dermed generisk konkurrence, hvorfor priserne (med få undtagelser) er forholdsvis ens.
--

3 Formål

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledning er at udarbejde en evidensbaseret behandlingsalgoritme for behandling med antipsykotika af psykotiske tilstande hos børn og unge under 18 år. Herunder:

- Initialt valg af antipsykotika til patienter, der ikke tidligere har været medicineret.
- Valg af antipsykotika til patienter, som skal skifte behandling pga. manglende effekt eller bivirkninger.

Behandlingsvejledningen vil redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed af antipsykotisk behandling af børn og unge. Herunder klinisk betydende forskelle mellem de forskellige antipsykotika. Evidensgennemgangen skal munde ud i en praktisk anvendelig algoritme for valg imellem lægemidlerne. Behandlingsvejledningen tager afsæt i RADS' vejledning fra 2014. Der er siden kommet ny evidens og/eller indikationsudvidelser for flere antipsykotika. Derfor har Medicinrådet udarbejdet en ny behandlingsvejledning.

4 Baggrund

4.1 Skizofreni og andre psykotiske tilstande hos børn og unge

Behandlingsvejledningen omfatter antipsykotisk behandling af børn og unge under 18 år, der opfylder de diagnostiske kriterier for psykotiske tilstande inden for skizofrenispektret jf. *International Classification of Diseases ICD-10* diagnoserne F20-29.

Skizofreni debuterer ofte i den sene ungdomsalder/tidlig voksenalder men kan også debutere i barne- og ungdomsårene, omend sjældent før 7-årsalderen. Kun 4 % af patienterne debuterer før 18-årsalderen.

Antallet af børn og unge under 18 år, der i Danmark bliver diagnosticeret med en psykose inden for skizofrenispektret, (F20-29) er stigende: Fra 137 nye tilfælde i 2000 til 477 nye tilfælde i 2016 [1]. Et nyligt dansk registerstudie viser, at risikoen for en skizofrenidiagnose er større for piger (0,76 %) end for drenge (0,48 %) [2].

Skizofreni er en alvorlig og kompleks psykiatrisk lidelse, som i almindelighed er karakteriseret ved fundamentale og karakteristiske forstyrrelser af tænkning, perception og affekt [3,4]. Der skelnes imellem positive (psykotiske) symptomer (f.eks. hallucinationer og vrangforestillinger) og negative symptomer (f.eks. passivitet, social tilbagemækning og emotionel afladning). Positive og negative symptomer optræder hyppigt samtidigt, men symptombilledet kan også være domineret af enten positive eller negative symptomer.

4.2 Behandling af skizofrene og andre psykotiske tilstande hos børn og unge

Antipsykotisk medikamentel behandling hos børn og unge er reguleret af Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser 2019 [5]. Medikamentel behandling må aldrig stå alene, men skal altid ledsages af psykosociale interventioner. Behandlingen af børn under 12 år, samt børn og unge med behandlingsresistens skal ift. Sundhedsstyrelsens specialevejledning varetages på specialfunktionsniveau [6].

Målet med den antipsykotiske behandling er at øge patientens funktionsniveau og lindre symptomer og forpinthed. Det sker ved at reducere de psykotiske symptomer med et antipsykotikum med mindst mulig forekomst af bivirkninger. Bivirkningerne ved antipsykotika er hyppige og kan være til så stor gene for patienten, at denne hellere vil leve med psykotiske symptomer (f.eks. at høre stemmer) fremfor bivirkningerne (f.eks. kvalme eller motorisk uro). Hyppige bivirkninger hos børn og unge kan være metaboliske bivirkninger (f.eks. vægtøgning), sedation, prolaktinstigning, akatisi eller andre ekstrapyramidale symptomer (EPS). Mindre hyppigt ses seksuelle bivirkninger (hos unge), antikolinerge bivirkninger (f.eks. synsforstyrrelser og forstoppelse) og kardiovaskulære bivirkninger (f.eks. hypotension og QTc-forlængelse). Særligt for lægemidlet clozapin kan ses agranulocytose, der er en sjælden men alvorlig bivirkning, hvor patienten er i stor risiko for alvorlige og/eller langvarige infektioner. Clozapin anvendes derfor kun ved behandlingsresistens, dvs. at patienten som minimum skal have afprøvet to forskellige antipsykotika uden effekt [4].

Generelt er der en ringere behandlingseffekt og en højere frekvens af bivirkninger (herunder metaboliske bivirkninger) hos børn og unge sammenlignet med voksne [7]. Derfor kan resultater for voksne ikke generelt overføres til børn og unge. Bivirkninger medfører ofte behandlingsophør med deraf risiko for psykotisk tilbagefald, hvorfor der kan være behov for at forsøge behandling med et andet antipsykotikum. Behandlingen af skizofreni er ofte årelang eller livslang. Hos børn og unge er der derfor i endnu højere grad end hos voksne behov for at indtænke langsigtede konsekvenser af bivirkninger, f.eks. vægtøgning og prolaktinstigning.

Siden RADS-vejledningen fra 2014 er der bl.a. publiceret to nye netværksmetaanalyser [8,9] samt et randomiseret studie af lurasidon [7], der har medført, at lurasidon er godkendt til behandling af unge 13-17-årige med skizofreni i USA, men ikke i Europa. Det er derfor relevant at opdatere det videnskabelige datagrundlag.

4.3 Lægemidlerne

Behandlingsvejledningen inkluderer som udgangspunkt de samme lægemidler, som blev vurderet i RADS-vejledningen samt det nyere lægemiddel lurasidon. For de nye lægemidler cariprazin og brexpiprazol, som blev markedsført til behandling af skizofreni hos voksne i hhv. 2017 og 2018, er der igangværende studier med børn og unge, som først forventes afsluttet i 2021-2023². Disse lægemidler vil derfor ikke indgå i vurderingen.

Ved skizofreni og andre psykotiske tilstande hos børn og unge under 15 år anvendes antipsykotika udenfor den godkendte aldersgruppe iht. produktresuméerne ('off-label'). For børn over 15 år er der kun godkendt to antipsykotika. Da der kan være behov for at skifte til andre antipsykotika, inkluderede vejledningen også de

² Brexpiprazol: NCT03198078 (år 2021) samt NCT03238326 (år 2023), Cariprazin: NCT03817502 (år 2022)

antipsykotika, som er godkendt af FDA, og hvor der findes evidens for effekt i form af placebo-kontrollerede RCTs for unge fra 12-13 år og opefter.

Ét ældre antipsykotikum (haloperidol) er for nylig blevet godkendt i Danmark til behandling af skizofreni hos unge ned til 13 år, men kun når andre farmakologiske behandlinger har slået fejl eller ikke tolereres. Det er derfor relevant at tage stilling til, hvilken betydning den nye indikationsudvidelse har for haloperidols fremtidige plads i behandlingen af børn og unge.

I klinikken kan der være behov for at behandle psykoser hos børn under 13 år, hvor der ikke aktuelt er godkendte antipsykotika i hverken USA eller Europa (fraset haloperidol). Derfor finder fagudvalget det også relevant at se på, hvilke antipsykotika der er godkendt til andre diagnoser hos denne aldersgruppe.

Ved behandling udenfor den godkendte EMA-indikation er der pligt til at indberette formodede bivirkninger, som følge af off label-brug til Lægemiddelstyrelsen [10].

Tabel 4-1: Oversigt over antipsykotika, som indgik i RADS-vejledningen (2014) samt nye antipsykotika med FDA-indikation

Lægemiddel	EMA- indikation		FDA-indikation		Kendskab til RCT-data for børn og unge?
	Psykotiske tilstande	Andre diagnoser	Psykotiske tilstande	Andre diagnoser	
Amisulprid	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
Aripiprazol	15-17 år	13-17 år: Mani	13-17 år	10-17 år: Mani 6-17 år: Irritabilitet ved ASF. Tourette	Ja
Clozapin	Nej	Nej	Nej	Nej	Ja
Haloperidol	13-17 år ¹	6-17 år: Aggression ved ASF 10-17 år: Tics/Tourettes syndrom	3-17 år ⁴	3-12 år ⁴ : Adfærdsforstyrrelser Tourette	Ja
Lurasidon	Nej	Nej	13-17 år ²	Nej	Ja
Olanzapin	Nej	Nej	13-17 år	13-17 år: Mani og bipolar depression	Ja
Paliperidon	15-17 år	Nej	12-17 år	Nej	Ja
Quetiapin	Nej	Nej	13-17 år	10-17 år: Mani	Ja
Risperidon	Nej	5-17 år: Aggression ved mental retardering	13-17 år	10-17 år: Mani 5-16 år: Irritabilitet ved ASF	Ja
Ziprasidon	Nej	10-17 år: Mani/blandingstilstand	Nej	Nej	Ja ³

1. Godkendt EMA-indikation fra februar 2019, når andre farmakologiske behandlinger har slået fejl eller ikke tolereres.

2. Godkendt FDA-indikation fra januar 2017.
3. Et tidligere studie af ziprasidon blev stoppet pga. manglende effekt [7].
4. Officiel FDA-indikation (label) er ikke tilgængelig, da det er et gammelt lægemiddel. Angivelserne er baseret på, at der er givet dosisanbefalinger for børn ned til 3-årsalderen i flere officielle kilder f.eks. <https://www.pdr.net/drug-summary/Haldol-haloperidol-942> og <https://www.drugs.com/ppa/haloperidol.html>

5 Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på [protokollen](#), som blev godkendt af Medicinrådet den 23. oktober 2019.

5.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For detaljer henvises til protokollen.

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende kliniske spørgsmål:

1. Hvilke antipsykotika har dokumenteret effekt hos børn og unge?
2. Er der klinisk betydningsfulde forskelle på antipsykotika med dokumenteret effekt hos børn og unge?

Da børn ofte har flere bivirkninger af den medikamentelle behandling end voksne, har fagudvalget valgt flere bivirkningsmål (akatisi, prolaktinstigning, seksuelle forstyrrelser) udover de, der er valgt i behandlingsvejledningen for voksne. QTc forlængelse og antikolinerge bivirkninger indgår til gengæld ikke som vigtige effektmål hos børn og unge, da der er meget få børn og unge med hjertesygdom og antikolinerge bivirkninger primært er et problem hos ældre patienter.

5.2 Litteratursøgning

Der er udført en opdateret systematisk litteratursøgning efter RCTs (fra 8. april 2016 til 5. november 2019) med udgangspunkt i den tidligere netværksmetaanalyse [11], som blev udarbejdet i forbindelse med RADS-vejledningen. Netværksmetaanalysen blev vurderet med AMSTAR til at være af moderat kvalitet. Søgestrengen fra netværksmetaanalysen blev justeret, så kun de antipsykotika, der indgår i Medicinrådets protokol, er medtaget.

Resultatet af de systematiske litteratursøgninger er krydstjekket med studier indsendt af de respektive lægemiddelfirmaer, hvilket ikke bidrog med yderligere studier.

Der blev ikke foretaget en systematisk opdateret søgning efter studier, som kan bidrage til at belyse sikkerheden ved at anvende depotinjektionspræparater hos børn og unge. En oversigtsartikel fundet via den systematiske søgning blev anvendt og krydstjekket med studier indsendt af de respektive lægemiddelfirmaer.

Se bilag 11.1 for detaljer om litteratursøgningen.

5.3 Dataekstraktion

Al dataekstraktion er foretaget af én person fra Medicinrådets sekretariat og uafhængigt valideret af en anden medarbejder i sekretariatet.

5.4 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for de kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret pr. effektmål. Kvaliteten af evidensen er vurderet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer.

(<http://www.gradeworkinggroup.org/>). Kvaliteten af NMA'en blev vurderet med AMSTAR-2 [12].

Effektestimaterne er, hvor det var muligt, taget direkte fra den danske NMA [8]. For clozapin, haloperidol, og lurasidon er der anvendt effektestimaterne fra NMA'en af Krause et al. 2018, da studier af disse lægemidler ikke indgik i den danske metaanalyse [9]. Effektestimaterne for haloperidol anvendes med forbehold for, at de er baseret på flere ældre studier, hvor patienterne ikke opfylder de diagnosekriterier, man anvender i dag, hvilket skaber usikkerhed om validiteten af effektestimaterne.

Bivirkningerne er derimod ikke afhængige af de anvendte diagnosekriterier, hvorfor bivirkningsestimater fra begge NMA'er tæller med i vurderingen. Ved evt. forskelle vil tiltroen til bivirkningsestimaterne fra de to NMA'er blive vurderet iht. kriterierne i GRADE.

5.4.1 Øvrige forhold

Fagudvalget har forholdt sig til anvendelse af depotinjektionspræparater hos børn og unge (se afsnit 5.2).

6 Resultater

I det følgende gennemgås den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede anbefaling. Anbefalingen bygger på en samlet vægtning mellem fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser (se afsnittet "Fra evidens til anbefaling").

6.1 Udvælgelse af litteratur

Der blev, udover den danske netværksmetaanalyse [8], fundet yderligere to relevante netværksmetaanalyser [9,13] samt to nyere RCTs [14,15]. Se Tabel 6-1 nedenfor.

Netværksmetaanalysen af Krause et al. medtager to nyere RCTs [14,15], som ikke indgik i den danske netværksmetaanalyse [8]. Til gengæld medtager Krause et al. en række ældre studier, som er ekskluderet i den danske netværksmetaanalyse, fordi det er patienter med behandlingsresistens (clozapin), eller fordi populationen ikke opfylder de nuværende diagnosekriterier for skizofreni (revideret DSM III, IV og 5 eller ICD-9 og 10) [9]. Validiteten af de diagnostiske kriterier kan have betydning for de estimerede effekter, hvorimod bivirkninger som vægtøgning, EPS mv. er mindre afhængige heraf.

Herudover blev der fundet en netværksmetaanalyse, som alene undersøgte prolaktinstigning. Den bidrager, til forskel fra de andre netværksmetaanalyser, med en opdeling af resultaterne på hhv. drenge og piger.

Tabel 6-1. Referencer anvendt i resultatgennemgangen for klinisk spørgsmål 1 og 2

Meta-analyser			
Reference	Studiedesign	Interventioner	Effekt/bivirkningsmål ²
Pagsberg et al. 2017 [8]	Netværksmetaanalyse 12 RCTs med 2.158 patienter fra 8–19 år AMSTAR-vurdering: Moderat kvalitet	Aripiprazol Olanzapin Paliperidon Quetiapin Risperidon Ziprasidon	Psykosesyntomer Funktionsniveau Vægtøgning EPS Akatisi Behandlingsophør Prolaktinstigning Sedation Alvorlige bivirkninger
Krause et al. 2018 [9]	Netværksmetaanalyse 28 RCTs med 3.003 patienter fra 7,7-18,3 år AMSTAR-vurdering: Høj kvalitet	Aripiprazol Clozapin¹ Haloperidol¹ Lurasidon¹ Olanzapin Paliperidon Quetiapin Risperidon Ziprasidon	Psykosesyntomer Funktionsniveau Vægtøgning EPS Behandlingsophør Prolaktinstigning Sedation Livskvalitet
Balijepalli et al. 2018 [13]	Netværksmetaanalyse AMSTAR-vurdering: Meget lav kvalitet	Aripiprazol Olanzapin Quetiapin Paliperidon Risperidon	Prolaktinstigning (kønsopdelt)
Reference	Studiedesign	Interventioner	Effekt/bivirkningsmål ²
Goldman et al. 2017 [14]	RCT (n = 327)	Lurasidon	Psykosesyntomer
Pagsberg et al. 2017 [15] (Jensen et al. 2019 [16])	RCT (n = 113) (heraf 8 patienter med psykotisk depression eller bipolar lidelse)	Aripiprazol Quetiapin	Psykosesyntomer Vægtøgning EPS Akatisi Behandlingsophør Sedation Seksuelle forstyrrelser Alvorlige bivirkninger

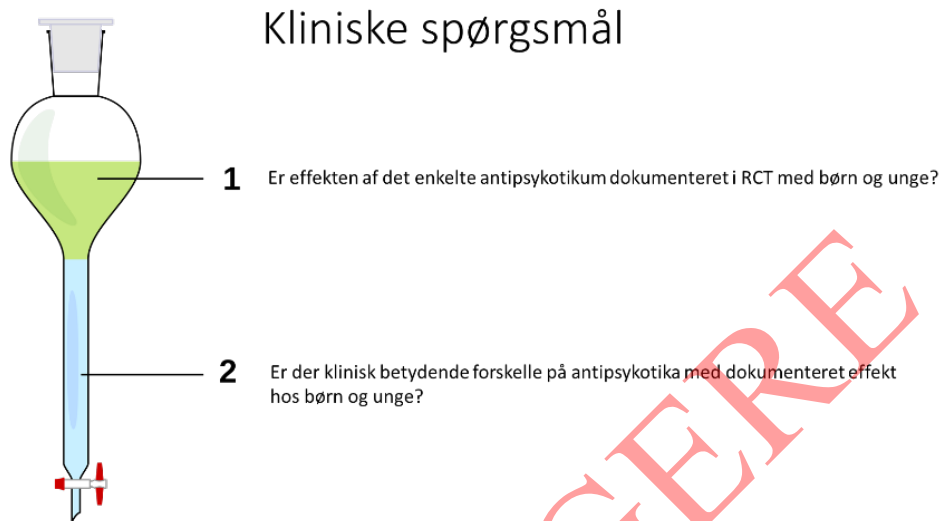
1. Indgår ikke i den danske NMA [8].

2. Kun de effekt-/bivirkningsmål, som er inkluderet i Medicinrådets protokol, er angivet.

6.2 Hvilke antipsykotika har dokumenteret effekt hos børn og unge?

Den grundlæggende forudsætning, for at et givent antipsykotikum kan indgå i anbefalingen, er, at lægemidlet er dokumenteret effektivt i placebokontrollerede RCTs med børn og unge. Formålet med det første kliniske spørgsmål er derfor at undersøge, hvilket antipsykotika der er dokumenteret bedre end placebo, hvilket er kriteriet for at indgå i sammenligningen med de andre antipsykotika i klinisk spørgsmål 2 (se figur 6-1).

Figur 6-1 Oversigt over de kliniske spørgsmål



6.2.1 Studie- og populationskarakteristika

Den danske NMA inkluderede 12 RCTs med i alt 2.158 patienter i alderen 8–19 år [8]. De fleste studier inkluderede patienter fra 13-17 år (enkelte 12-17 år). Kun tre studier (olanzapin, quetiapin, risperidon) inkluderede også børn under 12 år. De fleste patienter havde tidligere været behandlet med et antipsykotikum. Patienterne opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni. Den gennemsnitlige opfølgningstid var 7 uger.

NMA'en af Krause et al. [9] inkluderede i alt 28 RCTs med i alt 3.003 patienter. Ift. den danske NMA blev der inkluderet yderligere 16 studier, herunder studier af lurasidon og clozapin samt en række ældre studier af haloperidol og andre FGA. Den gennemsnitlige opfølgningstid i studierne var 6 uger. Patienter med skizofreniform eller skizoaffektiv lidelse blev inkluderet, herunder også patienter med såkaldt klinisk diagnosticeret skizofreni fra ældre studier, som ikke opfylder de nuværende diagnostiske kriterier.

Herudover blev der i søgningen fundet to nyere RCTs [14,15], som også indgår i NMA'en af Krause et al [9].

6.2.2 Resultater pr. effektmål

Psykotiske symptomer (kritisk)

Angrebspunktet for den antipsykotiske behandling er at reducere forekomsten af psykotiske symptomer. Sværhedsgraden af symptomerne måles i studierne med redskabet *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) og omregnes almindeligvis i metaanalyser til en effektstørrelse (SMD).

Fagudvalget har prædefineret den mindste klinisk relevante forskel i punkttestimatet for SMD på 0,3, hvilket svarer til den effektstørrelse, der opnås med de få antipsykotika, som er godkendt til børn og unge i Danmark.

Effekttestimaterne for effekt på skizofrenisymptomer målt med PANSS-total for de enkelte lægemidler ift. placebo fremgår af tabellen nedenfor.

Tabel 6-2. Effekt på PANSS-total af antipsykotika ift. placebo

Lægemiddel	SMD (95 % CI)			
	Parvis [8]	Parvis [9]	Netværk [8]	Netværk [9]
Amisulprid	-		-	-
Aripiprazol	-0,34 [-0,59; -0,10]	-0,39 [-0,64; -0,15]	-0,41 [-0,74; -0,09]	-0,43 [-0,63; -0,24]
Clozapin	-	-	-	-1,60 [-2,34; -0,86]
Haloperidol	-	-	-	-0,42 [-1,03; 0,19]
Lurasidon	-	-0,48 [-0,71; -0,25]	-	-0,48 [-0,71; -0,25]
Olanzapin	-0,59 [-1,00; -0,18]	-0,59 [-1,00; -0,18]	-0,77 [-1,17; -0,37]	-0,74 [-1,05; -0,44]
Paliperidon	-0,49 [-0,84; -0,15]	-0,45 [-0,79; -0,10]	-0,55 [-0,89; -0,20]	-0,42 [-0,66; -0,18]
Quetiapin	-0,40 [-0,68; -0,12]	-0,40 [-0,68; -0,12]	-0,73 [-1,13; -0,32]	-0,42 [-0,65; -0,19]
Risperidon	-0,57 [-0,77; -0,37]	-0,80 [-1,14; -0,46]	-0,43 [-0,69; -0,16]	-0,62 [-0,89; -0,34]
Ziprasidon	-0,14 [-0,40; 0,12]	-0,14 [-0,40; 0,11]	0,08 [-0,34; 0,51]	-0,14 [-0,40; 0,11]

SMD for aripiprazol, lurasidon, olanzapin, paliperidon, quetiapin, risperidon og clozapin er alle signifikant bedre end placebo, og punkttestimatet overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 0,3 SMD. Disse antipsykotika anses dermed at have dokumenteret effekt hos børn og unge og vil derfor indgå i den efterfølgende sammenligning af lægemidlerne.

Der blev ikke fundet RCTs med amisulprid, og effekten af ziprasidon blev ikke fundet signifikant forskellig fra placebo. Fagudvalget vil dermed ikke anbefale de to antipsykotika til behandling af børn og unge. De to antipsykotika vil derfor ikke indgå i den efterfølgende sammenligning af lægemidlerne (klinisk spørgsmål 2).

Punkttestimatet for haloperidol er klinisk relevant, men ikke statistisk signifikant (SMD -0,42; -1,03; 0,19), og konfidensintervallet spænder fra stor effektstørrelse til ingen effekt [9]. Effekten ift. placebo er dog estimeret via en indirekte sammenligning med placebo via andre antipsykotika ved netværksanalyse. Herudover indgår flere ældre studier med haloperidol inkluderende patienter med usikker indikation for skizofrenidiagnosen, hvilket skaber usikkerhed om validiteten af effekttestimatet. I de parvise analyser af haloperidol sammenlignet med de øvrige antipsykotika var effekten af haloperidol dog hverken signifikant eller klinisk relevant ringere end aripiprazol, lurasidon, paliperidon, quetiapin (forskelle i SMD fra -0,06 til 0,02) eller risperidon (-0,20).

Set i lyset af at haloperidol samtidig er et af de få antipsykotika, der er godkendt til behandling af børn og unge, vil haloperidol også indgå i den efterfølgende sammenligning imellem lægemidlerne.

6.3 Er der klinisk betydnende forskelle på antipsykotika med dokumenteret effekt hos børn og unge?

I det følgende undersøges, om der er klinisk relevante forskelle i effekt og bivirkninger mellem de forskellige antipsykotika i studier med børn og unge. Forskelle defineres iht. de prædefinerede mindste klinisk relevante forskelle, som fagudvalget har specificeret i protokollen, og vil fremgå under de enkelte effektmål.

Fagudvalget vil herudover kommentere, hvordan resultaterne stemmer overens med resultaterne for voksne, da datagrundlaget for børn og unge er spinkelt ift. datagrundlaget for voksne.

6.3.1 Studie- og populationskarakteristika

Der henvises til beskrivelsen af studierne i afsnit 6.2.1.

6.3.2 Resultater pr. effektmål

Psykotiske symptomer (kritisk/vigtig)

Fagudvalget har prædefineret den mindste klinisk relevante forskel i psykotiske symptomer som en forskel i SMD på 0,3 mellem lægemidlerne (se evt. afsnit 6.2.2 for yderligere beskrivelse). PANSS-total medregner både positive og negative symptomer og er her defineret som et kritisk effektmål. De negative symptomer er generelt sværere at behandle end de positive, hvorfor fagudvalget har defineret PANSS negative symptomer som et vigtigt effektmål.

Der blev med undtagelse af clozapin ikke fundet signifikante forskelle i PANSS-total score mellem de enkelte antipsykotika i hverken den ene eller den anden NMA [8,9].

I NMA'en af Krause et al. blev clozapin, som det eneste antipsykotikum, fundet både signifikant og klinisk relevant bedre end de øvrige antipsykotika (SMD fra -0,88 til -1,24 SMD ift. de øvrige antipsykotika) [9]. Estimerne er baseret på to studier af clozapin hos patienter med behandlingsresistens.

For de negative symptomer alene blev der heller ikke fundet signifikante eller klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne i den danske NMA.

I NMA'en af Krause et al. var clozapin også markant mere effektivt end de øvrige antipsykotika målt på negative symptomer (effektstørrelse fra 1,16-1,61). Herudover fandt Krause (som har inkluderet yderligere fire studier af risperidon og/eller quetiapin) bedre effekt af risperidon sammenlignet med quetiapin (SMD 0,41 [0,05; 0,78]) [9]. To af disse studier var dog ikke dobbeltblindede, og der var uklart risiko for selektionsbias, hvilket svækker tiltroen til, at quetiapin reelt skulle være ringere. Derfor vil dette resultat ikke tillægges nogen større betydning ift. anbefalingen.

Resultaterne er samlet set i overensstemmelse med det, man finder, for voksne [17].

- Der er ikke belæg for at skelne mellem forskellige antipsykotika mht. effekt på psykosesyntomerne (fraset clozapin).
- Hos patienter med behandlingsresistens er clozapin mere effektivt end de øvrige antipsykotika til at reducere både de negative symptomer og de psykotiske symptomer.

Funktionsniveau (kritisk)

Funktionsniveau er barnets/den unges evne til at deltage i almindelige alderssvarende dagligdags aktiviteter som skole, fritidsaktiviteter og socialt samvær med venner og lignende. Fagudvalget har prædefineret den mindste klinisk relevante forskel for punkttestimatet som en SMD på 0,3.

Der blev ikke fundet signifikante eller klinisk relevante forskelle i patientfunktionsniveau i den danske NMA mellem aripiprazol, olanzapin, paliperidon, quetiapin og risperidon [8].

Krause et al. 2018 har kun foretaget en parvis metaanalyse for dette effektmål [9]. Heraf fremgår, at der i et direkte sammenlignende RCT ikke var forskel på aripiprazol og paliperidon, samt at effekttestimatet for lurasidon ift. placebo (SMD 0,34) ikke adskiller sig fra aripiprazol ift. placebo (SMD 0,36). Effekten af clozapin og haloperidol er ikke opgjort for dette effektmål.

Resultaterne er samlet set i overensstemmelse med det, man finder, for voksne [17].

- Der er ikke belæg for at skelne mellem forskellige antipsykotika mht. effekt på patientens funktionsniveau.

Vægtøgning (kritisk)

Vægtøgning er en risikofaktor for senere udvikling af diabetes og hjertekarsygdom. Vægtøgningen kommer hurtigt efter start af antipsykotika og er derfor både et velegnet og klinisk relevant effektmål i korttidsstudier. Fagudvalget har prædefineret den klinisk relevante forskel til 5 % målt som andel patienter, som opnår en vægtøgning på min 7 % (svarer til ca. 3 kg for et barn, som vejer 45 kg).

Der blev ikke fundet signifikante forskelle mellem lægemidlerne for det valgte effektmål, på nær sammenligningen mellem aripiprazol og olanzapin (OR 0,14 CI 0,02; 0,83) [8].

Den absolutte forskel ift. placebo er vist i tabel 6-3, hvor den absolutte forskel i kg også er angivet [8].

Tabel 6-3. Andel patienter med klinisk relevant vægtøgning¹

Lægemiddel	Andel patienter med > 7 % vægtøgning ift. placebo [8,14]	Vægtøgning efter 6 uger ift. placebo (kg) [8,14]
Aripiprazol	8 %	0,9
Lurasidon	2 %	0,3
Olanzapin	22 %	4,2
Paliperidon	11 %	1,2
Quetiapin	14 %	2,4
Risperidon	12 %	1,3

1. Vægtøgning for clozapin og haloperidol er kun opgjort som SMD.

Olanzapin overstiger således den absolutte mindste klinisk relevante forskel (5 %) ift. både aripiprazol og øvrige antipsykotika [14].

I NMA'en af Krause et al. 2018 indgår også lurasidon, clozapin og haloperidol, men effektmålet er her opgjort som SMD. Lurasidon gav her signifikant lavere vægtøgning end risperidon, paliperidon, quetiapin, clozapin og olanzapin, men var ikke signifikant forskellig fra aripiprazol. Clozapin medførte generelt en klinisk relevant større vægtøgning end de fleste andre antipsykotika, men forskellen var kun signifikant ift. lurasidon. SMD for haloperidol var ikke signifikant forskellig fra andre antipsykotika [9]. SMD data fra den danske NMA viste en signifikant lavere vægtøgning for aripiprazol end for olanzapin, paliperidon og quetiapin [8].

Resultaterne for børn og unge er samlet set i overensstemmelse med det, man finder, for voksne. Dog er vægtøgningen ved behandling med olanzapin mere udtalt for børn og unge end hos voksne. Andelen af patienter med > 7 % vægtøgning på olanzapin var således 22 % for børn og unge og 18 % for voksne. Samtidig var vægtøgningen ved behandling med quetiapin en smule lavere hos børn end hos voksne (14 vs. 15 %) [17].

- Olanzapin bør kun undtagelsesvist anvendes til behandlingsnaive patienter pga. signifikant og klinisk relevant større risiko for vægtøgning. Behandlingen bør pågå i kortest mulig tid.
- Patienter med behov for præparatskift, som følge af vægtøgning ved antipsykotisk behandling (f.eks. med quetiapin, paliperidon, risperidon eller olanzapin), kan forsøge at skifte til aripiprazol eller lurasidon, som synes at give mindst vægtøgning.

Ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) (kritisk)

EPS omfatter akutte og kroniske bivirkninger, som i værste fald er irreversible, og kan være til stor gene for patienten. Fagudvalget har prædefineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 % målt som andel patienter, der oplever mindst en EPS i behandlingsforløbet. Dette opgøres i nogle studier som 'patienter, der oplever EPS eller mindst et tilfælde med brug af antiparkinsonmedicin' og i andre studier alene som 'patienter med EPS' eller 'patienter, der har anvendt antiparkinsonmedicin'.

I den danske NMA, hvor man ikke har opdelt effektmålet i to, blev der ikke fundet signifikante forskelle i 'patienter, der oplever EPS eller mindst et tilfælde med brug af antiparkinsonmedicin' mellem de forskellige antipsykotika (se tabel 6-4). OR er dog baseret på få og relativt små studier og deraf meget brede konfidensintervaller. Lurasidon, haloperidol og clozapin indgik ikke i denne sammenligning.

Tabel 6-4: Sammenligninger af OR for EPS

Sammenligning i netværksmetaanalyse	OR [95 % CI] [8]
Aripiprazol vs. olanzapin	2,13 [0,60; 7,56]
Aripiprazol vs. quetiapin	2,28 [0,58; 8,98]
Paliperidon vs. quetiapin	2,72 [0,67; 11,10]
Paliperidon vs. risperidon	1,12 [0,37; 3,37]
Olanzapin vs. quetiapin	1,07 [0,27; 4,30]
Aripiprazol vs. risperidon	0,94 [0,32; 2,71]
Aripiprazol vs. paliperidon	0,84 [0,40; 1,76]
Olanzapin vs. risperidon	0,44 [0,17; 1,12]
Quetiapin vs. risperidon	0,41 [0,12; 1,38]
Olanzapin vs. paliperidon	0,39 [0,11; 1,45]

I NMA'en af Krause et al. 2018, hvor man har opdelt effektmålet i to, blev der for 'brug af antiparkinsonmedicin' fundet signifikant flere EPS ved aripiprazol ift. quetiapin (logOR 1,40 [0,22; 2,58]) [9]. Tilsvarende resultat blev fundet i et RCT med direkte sammenligning af aripiprazol og quetiapin [15].

Der blev ikke fundet forskelle mellem de øvrige antipsykotika [9]. Det bemærkes dog, at paliperidon var det eneste antipsykotikum, som medfører signifikant mere brug af antiparkinsonmedicin ift. placebo (logOR 3,39 [0,57; 6,22]).

Det er også værd at bemærke, at haloperidol ikke blev fundet ringere end placebo, da haloperidol generelt er forbundet med en højere risiko for EPS. Men det kan muligvis skyldes, at studierne opgør effektmålene forskelligt.

I den analyse, hvor Krause et al. opgør 'EPS rapporteret som bivirkning', var haloperidol, risperidon og quetiapin signifikant forskellige fra placebo (logOR -4,1, -1,1 og -1,5), og den relative risiko var størst for haloperidol. Denne analyse er alene lavet som en parvis analyse ift. placebo, fordi der var kun fem placebokontrollerede studier, der havde opgørt 'EPS som rapporteret bivirkning'.

NMA'erne rapporterer ingen EPS-data for lurasidon. I det placekontrollerede studie af lurasidon, blev EPS opgørt uden at inkludere akatysi, hvilket kan være inkluderet i de øvrige studiers definition af EPS. Tallene kan derfor ikke umiddelbart sammenlignes med resultaterne fra NMA'erne.

I data fra voksne giver lurasidon hyppigere EPS end både risperidon og paliperidon, aripiprazol og quetiapin, men den relative forskel er kun signifikant ift. quetiapin. På den absolutte forskel adskiller lurasidon sig klinisk relevant fra quetiapin (16 vs. 9 %). Herudover stemmer resten nogenlunde overens med resultaterne for voksne [17].

- For behandlingsnaive patienter er der ikke belæg for at skelne mellem forskellige antipsykotika mht. risiko for EPS.
- Patienter med behov for præparatskift, som følge af EPS ved behandling med især aripiprazol, lurasidon eller paliperidon, kan forsøge at skifte til quetiapin.

Akatisi (kritisk)

Akatisi (indre rastløshed og bevægelsestrang) er en oftest forbigående men meget ubehagelig bivirkning for patienten. Da bivirkningen hyppigt er forbigående og i øvrigt kan håndteres ved dosisjustering eller præparatskift, har fagudvalget prædefineret den mindste klinisk relevante forskel forholdsvis højt (20 %).

I den danske NMA blev der, som for EPS, ikke fundet signifikante forskelle i akatisi mellem de forskellige antipsykotika. Frekvensen varierede i studiearme med mere end 10 patienter fra 0-17 % uden nogen tydelig forskel mellem de enkelte antipsykotika. For aripiprazol varierede forekomsten fra 5-12 % i de enkelte studiearme [8]. For quetiapin, som hos voksne er forbundet med lav grad af akatisi, er dette effektmål kun rapporteret i et ud af tre studier og fra en studiearm med kun 10 patienter.

Tabel 6-5: Sammenligninger af OR for akatisi

Sammenligning netværksmetaanalyse	OR [95 % CI] [8]
Paliperidon vs. quetiapin	3,18 [0,62; 16,36]
Olanzapin vs. quetiapin	2,09 [0,40; 10,91]
Aripiprazol vs. quetiapin	1,73 [0,34; 8,74]
paliperidon vs. risperidon	1,43 [0,42; 4,83]
Olanzapin vs. risperidon	0,94 [0,29; 2,99]
Aripiprazol vs. olanzapin	0,83 [0,21; 3,21]
Aripiprazol vs. risperidon	0,78 [0,23; 2,57]
Olanzapin vs. paliperidon	0,66 [0,17; 2,59]
Aripiprazol vs. paliperidon	0,54 [0,19; 1,59]
Quetiapin vs. risperidon	0,45 [0,10; 2,08]

Akatisi er ikke opgjort i metaanalysen af Krause et al. 2018 [9]. I det direkte sammenlignende studie af aripiprazol og quetiapin, som ikke indgik i den danske NMA, medførte aripiprazol markant flere observerede tilfælde af akatisi de første 2-4 uger af behandlingen. Den absolutte forskel var 30 % ved 2 uger og 15 % ved 4 uger. Efter 6 uger var forekomsten af akatisi i aripiprazol-gruppen (31 %, når der medtælles patienter, som ophørte pga. akatisi) faldet til samme niveau som i quetiapin-gruppen (32 %) [15]. I det placebo-kontrollerede studie af lurasidon synes forekomsten af akatisi efter 6 uger forholdsvis lavt (ca. 9 % vs. 2 % i placebo-gruppen), men der er som sagt ingen sammenligning med de øvrige antipsykotika.

Effektmålet indgår ikke i behandlingsvejledningen for voksne.

- For behandlingsnaive patienter er der ikke belæg for at skelne mellem forskellige antipsykotika mht. risiko for akatisi.
- Patienter med behov for præparatskift, som følge af akatisi ved behandling med især aripiprazol eller paliperidon, kan forsøge at skifte til quetiapin.

Bivirkninger pga. prolaktinstigning (vigtig)

Hyperprolaktinæmi er en kendt bivirkning ved flere antipsykotika grundet deres dopamin D2-receptorblokerende effekt, som medfører øget udskillelse af prolaktin fra hypofysen. Præparater med høj affinitet til D2-receptoren – såsom risperidon og paliperidon – øger prolaktinniveauet mest.

Hyperprolaktinæmi er hyppigere hos børn og unge end hos voksne, og kan hos børn og unge forekomme ved de fleste præparater [18]. Aripiprazol kan pga. en partiel dopaminagonisme medføre hypoprolaktinæmi [19].

Hypoprolaktinæmi kan opstå ved anvendelse af partielle dopamin agonister som f.eks. aripiprazol: Effekten på pubertetsudviklingen er ikke tilstrækkeligt belyst, men endokrinologiske case reports rapporterer ingen symptomer i barndommen hos patienter med medfødt hypoprolaktinæmi [20].

Hyperprolaktinæmi: Viden om effekten af hyperprolaktinæmi hos børn og unge stammer primært fra pædiatriske patienter med endokrinologiske lidelser samt fra voksenpsykiatriske patienter:

Hyperprolaktinæmi kan udløse gynækomasti og galaktoré hos begge køn grundet prolaktins direkte effekt i brystvævet. Hos børn og unge kan svær hyperprolaktinæmi desuden, via suppression af kønshormonerne, stoppe eller forsinke pubertetsudviklingen med underudvikling af testikler hos drenge og primær amenoré hos piger, mens der ved moderat hyperprolaktinæmi kan ses oligomenoré, amenoré, infertilitet, nedsat seksuel lyst og nedsat seksuel funktionsevne [21–25]. For børn og unge i behandling med antipsykotika viser ét studie af mild hyperprolaktinæmi hos drenge en signifikant negativ korrelation mellem prolaktin og testosteron [26].

På baggrund af resultater fra epidemiologiske studier har der været rejst bekymring om mulige langtidseffekter af hyperprolaktinæmi såsom øget risiko for osteoporose og øget risiko for udvikling af hormonafhængige kræftformer. Resultaterne fra langtidsstudier er ikke entydige og kræver som minimum en selvstændig, systematisk litteraturgennemgang med inddragelse af øvrige relevante specialer, hvilket ligger udenfor rammen for det nærværende arbejde³. Usikkerheden om langtidseffekter understreger vigtigheden af, at der sker en monitorering af plasmaprolaktinniveauet (se afsnit 6.6).

Fagudvalget har på denne baggrund prædefineret, at en forskel under 0,3 SMD ikke er klinisk relevant, men grænsen burde muligvis være højere.

Resultater

I de to NMA var risperidon forbundet med signifikant større prolaktinstigning, sammenlignet med de øvrige antipsykotika, på nær haloperidol. Aripiprazol medførte omvendt et fald i prolaktin sammenlignet med både placebo og de øvrige antipsykotika [8,9]. I en NMA af Balijepalli et al. 2018 [13], der til forskel fra de to andre NMA'er har opdelt resultaterne for drenge og piger, viste risperidon 2-3 gange større prolaktinstigning hos piger end hos drenge. For begge køn medførte både risperidon og paliperidon en større prolaktinstigning end andre antipsykotika. For quetiapin sås en signifikant gennemsnitlig prolaktinstigning for piger men ikke for drenge.

Bivirkninger relaterede til hyperprolaktinæmi er ikke opgjort.

- For behandlingsnaive patienter er der ikke belæg for at fravælge risperidon og paliperidon, men pga. øget risiko for langtidseffekter (suppression af kønshormoner og mistanke om osteoporose og hormonafhængige cancerformer) skal der foregå en monitorering (se afsnit 6.6).
- Patienter med behov for præparatskift, som følge af hyperprolaktinæmi, kan forsøge at skifte til aripiprazol, lurasidon eller quetiapin.

³ Dansk Psykiatrisk Selskab har derfor taget initiativ til en grundig gennemgang af området sammen med Dansk Endokrinologisk Selskab og Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab.

Sedation (vigtig)

Sedation har negativ påvirkning på skolegang og indlæring og er derfor generelt uønsket i vedligeholdelsesbehandlingen. Dog kan sedation være tilsigtet i f.eks. den akutte behandling eller ved søvnbesvær. Fagudvalget har prædefineret den mindste klinisk relevant forskel til 10 %.

Quetiapin vælges ofte til voksne, hvis der er ønske om samtidig sederende effekt. Set i lyset heraf virker det paradoksalt, at quetiapin i begge NMA var blandt de få antipsykotika, som ikke medførte signifikant mere sedation end placebo. Resultatet understøttes dog af det nyere RCT, hvor quetiapin medførte en lavere grad af sedation sammenlignet med aripiprazol (absolut risiko ved 2 uger 6 %, 4 uger 13 % og 12 uger 20 %), men forekomsten af sedation i dette studie var i det hele taget ekstremt højere end i andre studier af de samme lægemidler, idet man også har inkluderet mild sedation i definitionen. Begge lægemidler blev givet om aftenen. Hvis man ser på andre bivirkninger, hvor der typisk er en sammenhæng med den sederende effekt, fandt man, at flere i quetiapin-gruppen fik øget længden af deres nattesøvn (absolut forskel 21 %), hvorimod flere i aripiprazol-gruppen fik reduceret længde af deres nattesøvn (absolut forskel 33 %) [15]. Forklaringen på, at der er færre, der rapporterer sedation som bivirkning ved quetiapin, kan være, at børnene/de unge sover bedre om natten, og dermed er mindre trætte om dagen. Der er desuden stor forskel i halveringstiderne. Quetiapin har en kort halveringstid (ca. 7 timer), hvorfor den sederende effekt aftager relativt hurtigt. Aripiprazol har en meget lang halveringstid (ca. 75 timer), hvorfor den sederende effekt vil være relativt konstant over døgnet uanset indtagelsestidspunktet.

I NMA'en af Krause et al. 2018 var clozapin, paliperidon og olanzapin de antipsykotika, der hyppigst var forbundet med sedation, men kun forskellen mellem clozapin og quetiapin var signifikant [9]. Clozapin er dog kun relevant ved behandlingsresistens.

- For behandlingsnaive patienter er der ikke belæg for at skelne mellem forskellige antipsykotika mht. risiko for uønsket sedation.
- Ved behov for sedation med henblik på bedre nattesøvn hos børn og unge med psykose kan man overveje at vælge quetiapin fremfor at tillægge benzodiazepin eller andre sederende lægemidler.
- For patienter med behov for præparatskift, som følge af uønsket dagsedation, er der ikke evidens for at anbefale skift til nogle antipsykotika fremfor andre.

Seksuelle forstyrrelser (vigtig)

Seksuelle forstyrrelser dækker over både dysfunktion (anorgasme, manglende sexlyst, impotens) og hyperseksualitet. Fagudvalget anser det som et vigtigt effektmål hos unge.

Effektmålet er dog generelt ikke rapporteret i studier af børn og unge, og der kan derfor ikke konkluderes noget om forskelle på lægemidlerne. Dette understreger vigtigheden af systematisk monitorering.

Alvorlige bivirkninger (vigtig)

I den danske NMA var der ikke signifikante forskelle i alvorlige bivirkninger mellem lægemidlerne [8], hvilket heller ikke var forventet, set i lyset af studierne størrelse og den kortvarige opfølgningstid. Effektmålet er ikke opgjort i NMA'en af Krause et al. I det nyere RCT, der ikke indgår i den danske NMA, fandt man heller ikke forskel i alvorlige bivirkninger mellem aripiprazol og quetiapin [15]. Haloperidol og clozapin indgår ikke i den danske NMA. Haloperidol er ikke førstelinjebehandling og clozapin må kun anvendes ved behandlingsresistens, pga. risiko for alvorlige bivirkninger (agranulocytose, myokarditis og

kardiomyopati).

Livskvalitet (vigtig)

Helbredsrelateret livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan give information om, i hvilket omfang bivirkningerne ved et givent lægemiddel er til gene for patienten. Fagudvalget har prædefineret en forskel på SMD på 0,3 som klinisk relevant.

Effekten på livskvalitet er ikke sammenlignet mellem lægemidlerne. Krause et al. 2018 fandt kun tre studier, hvor hhv. aripiprazol, lurasidon og quetiapin er sammenlignet med placebo. Der var signifikant og klinisk relevant bedre livskvalitet ved behandling med lurasidon (0,41 SMD) og quetiapin (0,31 SMD) ift. placebo, hvorimod livskvaliteten ved behandling med aripiprazol ikke var forskellig fra placebo (0,18 SMD) [9].

Der er ikke belæg for at skelne mellem forskellige antipsykotika, hvad angår livskvalitet.

Behandlingsophør (vigtig)

Behandlingsophør er et klinisk relevant mål, som afvejer både effekt og bivirkninger. Fagudvalget har prædefineret den mindste klinisk relevante forskel for punktestimatet til 10 %.

Der blev ikke fundet signifikante forskelle i behandlingsophør mellem de forskellige antipsykotika i den danske metaanalyse. I de parvise analyser medførte olanzapin, paliperidon, quetiapin og risperidon alle signifikant og klinisk relevant (ARR < 10 %) færre tilfælde af behandlingsophør ift. placebo. Aripiprazol medførte en tendens til flere tilfælde af behandlingsophør end placebo, men forskellen var ikke signifikant [8]. Lurasidon medførte en tendens til færre behandlingsophør end placebo [14].

I Krause et al. 2018 var der signifikant flere tilfælde af behandlingsophør ved behandling med aripiprazol end med paliperidon, risperidon og olanzapin, hvilket ud fra ovenstående gennemgang formentlig skyldes en højere forekomst af akatisi. Risperidon medførte desuden færre behandlingsophør end quetiapin.

- Der er ikke belæg for at skelne mellem forskellige antipsykotika mht. risiko for behandlingsophør.

6.4 Evidensens kvalitet

AMSTAR-2-vurderingen konkluderede, at den danske NMA af Pagsberg et al. er af moderat kvalitet, NMA'en af Krause et al. er af høj kvalitet, NMA'en af Baljipalli et al. er af meget lav kvalitet (anvendes alene til at se på kønsopdelte estimater af prolaktinstigning). Se detaljer i bilag 11.3.

Risiko for bias i de inkluderede RCTs i Pagsberg og Krause et al. blev generelt vurderet som lav (se bilag 11.3). En sensitivitetanalyse, som udelukkede ublindede studier, ændrede ikke væsentligt ved effektestimaterne. Fagudvalget finder derfor ikke grundlag for at nedgradere evidensens kvalitet for risiko for bias.

Evidensens kvalitet iht. de øvrige GRADE-kriterier blev vurderet i den danske NMA for det primære effektmål PANSS total score (se bilag 11.3). Kvaliteten af sammenligninger med placebo blev vurderet som 'høj', mens kvaliteten af sammenligningerne mellem de enkelte antipsykotika blev vurderet som 'moderat', idet der er nedgraderet et niveau pga. *imprecision*. På grund af de relativt få og små studier er det ikke muligt at vurdere *inconsistency* og risiko for publikationsbias. I NMA'en har man ikke nedgraderet yderligere for dette, hvilket fagudvalget er enige i.

For lurasidon og haloperidol, som ikke indgik i den danske NMA, bemærker fagudvalget følgende:

For haloperidol indgår ingen placebo-kontrollerede studier, hvorfor effekttestimatet ift. placebo (som besvarer klinisk spørgsmål 1) er estimeret via en indirekte sammenligning med øvrige antipsykotika. Heri indgår flere ældre studier af haloperidol, hvor det er usikkert, hvorvidt patienterne opfylder de diagnostiske kriterier for skizofreni. Fagudvalget vurderer derfor, at tiltroen til effekttestimatet for haloperidol ift. placebo skal nedgraderes to niveauer for *indirectness*. Herudover er der basis for at nedgradere tiltroen til effekttestimatet for *imprecision* (konfidensinterval spænder fra stor effektstørrelse til ingen effekt), hvorfor evidensens kvalitet samlet set er meget lav.

Lurasidon er udelukkende sammenlignet med placebo, hvorimod effekten af alle de øvrige antipsykotika også er direkte sammenlignet med mindst ét andet antipsykotikum. Fagudvalget vurderer derfor, at den indirekte sammenligning mellem lurasidon og øvrige antipsykotika (som besvarer klinisk spørgsmål 2) skal nedgraderes med ét niveau for *indirectness*. Herudover er der som for de øvrige sammenligninger basis for at nedgradere tiltroen til effekttestimatet for *imprecision*, hvorfor evidensens kvalitet samlet set er lav.

6.5 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Anvendelse af depotinjektionspræparater hos børn

Formålet med det følgende afsnit er at belyse sikkerheden ved at anvende depotinjektionspræparater hos børn og unge. Da spørgsmålet er sparsomt belyst hos børn og unge med skizofreni, blev det jf. protokollen besluttet også at medtage studier af børn og unge med andre psykiatriske diagnoser.

Den systematiske litteratursøgning fandt ingen RCTs af depotinjektionspræparater hos børn og unge. Der er fundet flere observationelle studier. Herunder et systematisk review fra 2017, som inkluderede syv studier/cases med en blandet population af 6 børn og unge med skizofreni eller bipolar lidelse (n = 1-19 per studie), som var skiftet til et depotinjektionspræparat pga. non-adhærens til oral behandling (fortrinsvis risperidon og paliperidon) [27]. Det største studie var et ukontrolleret studie af 19 unge (gennemsnitlig 12 år) med bipolar lidelse, der blev behandlet med risperidon depotinjektion i 6 mdr. Patienterne skulle tidligere have vist tolerabilitet overfor risperidon. Patienterne tog i gennemsnit 5,7 kg (SD ± 4,1) på, hvilket svarede til en gennemsnitlig vægtøgning på ca. 10 %. 11 patienter havde prolaktinstigning, hvilket i et tilfælde resulterede i galaktoré [28]. Da patienterne i studiet tidligere var non-adhærente til oral behandling med risperidon, kan stigningen i bivirkninger i nogen grad skyldes, at patienterne reelt får medicinen. De øvrige studier i det systematiske review er meget små, og det er ikke muligt at udlede noget generelt.

I et studie skiftede 31 unge med skizofreni i alderen 13-18 år fra stabil oral behandling til risperidon depotinjektion (25-50 mg hver 14 dag i 24 uger). Heraf ophørte de 6 med behandlingen, heraf 1 patient pga. bivirkninger. For de 13 af de 31 patienter, som tidligere fik oral risperidon faldt prolaktin til ca. det halve efter skift til depotinjektion. Der var også et signifikant fald i sværhedsgraden af motoriske bivirkninger (ESRS score)[29]. Dosis af tidligere oral risperidon er ikke oplyst, så det er ikke muligt at vurdere, om reduktionen kan forklares med en dosisreduktion.

I et studie, hvor 42 patienter med primært bipolar lidelse eller adfærdsforstyrrelser (conduct disorder) i alderen 12-17 år skiftede til depotinjektion med 25 mg risperidon hver 2. uge pga. manglende adhærens til oral behandling, ophørte 26 % af patienterne med behandlingen grundet bivirkninger som vægtøgning, dystoni og galaktoré. Menstruationsproblemer var hyppige blandt pigerne. Desuden ophørte 17 % pga. manglende adhærens til depotinjektionsbehandlingen [30].

De øvrige fundne studier indeholder 1-15 patienter med diagnoser udenfor skizofrenispektret, hvor dosis er lavere og/eller opfølgningstiden kort.

Sikkerheden af depotinjektionspræparater er sparsomt belyst hos børn og unge med skizofreni og andre psykiatriske indikationer.

Data for voksne viste en bedre adhærens og en reduktion i relaps af psykosen ved behandling med LAI ift. oral behandling. Der var generelt ikke forskelle i bivirkninger mellem oral og LAI med samme antipsykotikum. Prolaktinstigning indgik dog ikke som effektmål, hvorfor der ikke kan konkluderes noget herom.

På denne baggrund kan LAI overvejes til unge, hvor der er problemer med adhærens til den orale behandling. Adhærens er i mindre grad et problem hos de yngre børn, da det ofte vil være forældrene, der søger for, at barnet tager medicinen.

6.6 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Dosering

Tabel 6-6: Anbefalede doser til børn og unge.

Aripiprazol 10-30 mg (EMA fra 15-17 år) Paliperidon vægt < 51 kg: 3-6 mg Vægt > 51 kg: max 12 mg (EMA fra 15-17 år)
Lurasidon 40-80 mg (FDA fra 13-17 år) Quetiapin 400-800 mg (FDA fra 13-17 år) Risperidon 1-6 mg (FDA fra 13-17 år)
Clozapin 225-450 mg* Haloperidol 0,5-5 mg (Lægemiddelstyrelsen fra 13-17 år) Olanzapin 10-20 mg (FDA fra 13-17 år)

*Expert Consensus Guideline, 2003 [31].

Dosisoptimering baseres på patientens kliniske respons på behandlingen. Der findes vejledende intervaller for plasmakoncentrationer af antipsykotika, men de kan ikke anvendes til at optimere dosis. TDM anbefales derfor ikke til at styre behandlingen, men kan være relevant i udvalgte situationer så som mistanke om manglende adhærens, mistanke om overdosering eller vurdering af kinetiske interaktioners betydning. For yderligere oplysninger henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. behandling af psykotiske tilstande hos voksne.

Monitorering af prolaktinstigning

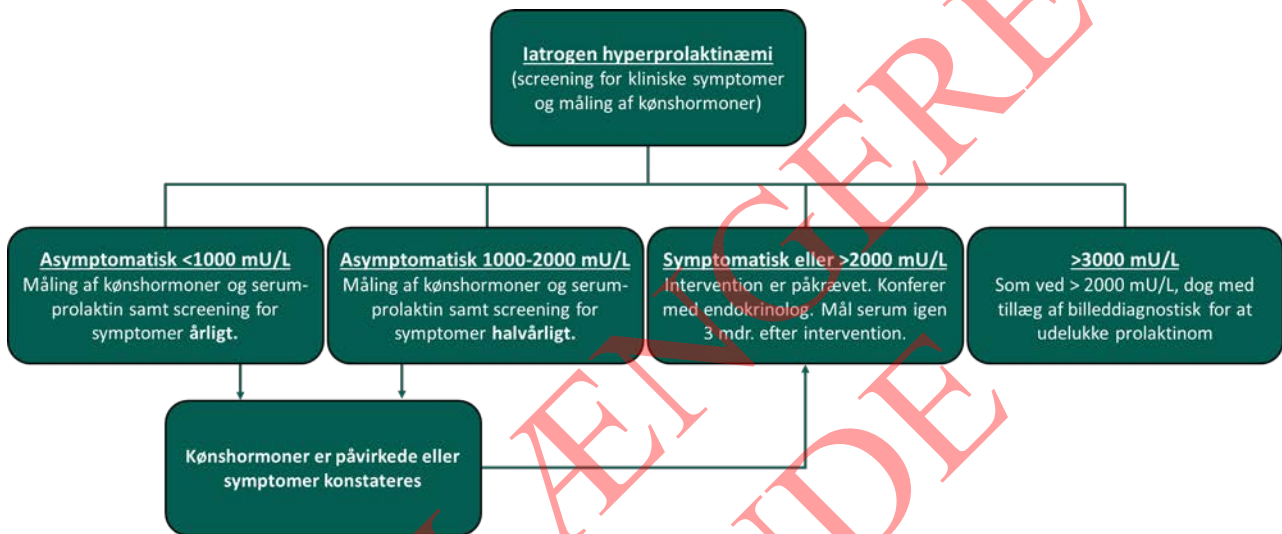
Produktresuméerne for risperidon og paliperidon anbefaler monitorering af endokrin status hos børn og unge [19,32]. Der er ikke fundet nyere guidelines, som adresserer håndteringen af prolaktinstigning specifikt hos børn og unge. Den amerikanske guideline (AACAP) fra 2011 anbefalede ikke monitorering af prolaktin grundet manglende evidens på daværende tidspunkt [33]. NICE-guidelinen fra 2012 anbefalede til gengæld monitorering af prolaktin på linje med lipider, blodsukker etc., men det fremgår ikke, hvordan en forhøjet værdi skal håndteres i praksis [34].

En nyere australsk systematisk guideline for voksne [35] anbefaler generelt systematisk monitorering af prolaktin ud fra en konkret algoritme. Herudover anbefaler guidelinen forsigtighed med at anvende plasma-

prolaktinøgende lægemidler hos personer < 25 år og andre udvalgte grupper (f.eks. gravide) og særlig omhu og forsigtighed hos børn og unge. Det skal dog understreges, at anbefalingerne i høj grad hviler på international konsensus, da der mangler solid evidens, f.eks. for præcist hvilke serum-niveauer der tilsiger intervention.

Fagudvalget anbefaler, at man, indtil området er bedre belyst, håndterer hyperprolaktinæmi hos børn og unge via nedenstående algoritme og anbefalinger, som fagudvalget har udarbejdet og forenklet på baggrund af den australske guideline for voksne [35].

Figur 6-2. Håndtering af prolaktinstigning hos børn og unge



Iatrogen hyperprolaktinæmi: Målt fastende, om morgenen, med klar tidsmæssig sammenhæng med opstart af præparat med D2-receptorblokering, hvor anden tilstand ikke bedre forklarer det (graviditet/amning/nyresygdom/stofskiftelidelse).

Kønshormoner: Hos mænd/drenge måles testosteron + seksualhormonbindende globulin (SHBG). Hos kvinder/piger som ikke menstruerer regelmæssigt (inklusive præpubertære piger og kvinder med menstruationsforstyrrelser) måles østrogen + seksualhormonbindende globulin (SHBG).

Screening for kliniske symptomer: Nedsat libido, nedsat seksuel funktionsevne, uregelmæssig menstruationscyklus, gynækomasti, galaktoré, hirsutisme, akne og hos børn desuden monitorering af højdevækst og pubertetsudvikling.

Som hovedregel bør man sikre sig en baselinescreening af både prolaktinværdi og kliniske symptomer inden opstart af antipsykotika. Interventioner ved hyperprolaktinæmi kan være: dosisreduktion/skift af antipsykotikum/tillæg af kønshormon i form af f.eks. p-piller, testosteron eller tillæg af 2,5-5 mg aripiprazol [35]. Valg af intervention må bero på en samlet vurdering og patientens præferencer. Endokrinologer kan hjælpe med evaluering af graden af kønshormon-suppression og indikation for intervention, men det er fagudvalgets opfattelse, at den samlede vurdering og valg af intervention varetages bedst i psykiatrisk regi, med fortsat fokus på effektiv og sikker psykosebehandling som højeste prioritet. Hyperprolaktinæmi (og andre bivirkninger) skal håndteres, men må ikke stå i vejen for god psykosebehandling, da ubehandlet psykose alt andet lige giver større morbiditet og mortalitet på både kort og langt sigt.

Seponeringskriterier 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 relaps. Nogle patienter vil dog opleve remission uden antipsykotisk virkende medicinsk behandling [36].

Hos førsteepisode-patienter anbefales 1-2 års behandling med antipsykotikum. Hvis der herefter fortsat er remission af psykosesyntomerne, kan udtrapning foregå 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.

Ved patienter med ét tidligere tilbagefald anbefales 2-5 års behandling, og for patienter med gentagne tilbagefald anbefales mere end 5 års behandling (og eventuelt livslang behandling).

6.7 Fra evidens til anbefaling

Første behandling

Effekten af de forskellige antipsykotika er meget ens, hvorfor valg af antipsykotika fortrinsvis afhænger af sikkerhedsprofilen og de godkendte indikationer.

Bivirkninger til behandlingen kan sjældent helt undgås. Fagudvalget vurderer, at barnet/den unge og evt. dennes forældre generelt vil foretrække et præparat med bivirkninger, som oftest er forbigående og/eller kan håndteres ved skift af præparat, fremfor et præparat med stor risiko for irreversible langtidsbivirkninger.

Der er ikke fundet signifikante forskelle i effekt eller bivirkninger imellem aripiprazol, lurasidon, paliperidon, quetiapin og risperidon i studier af børn og unge i alderen 13-17 år. En mulig større risiko for prolaktin-relaterede langtidsbivirkninger af risperidon og paliperidon kan håndteres ved at monitorere prolaktinniveauet. Der er derfor ikke grundlag for at fravælge risperidon og paliperidon som mulige 1. valgspæparater.

Alle fem antipsykotika kan derfor, klinisk set, anvendes som mulige 1. valg. Ved debuterende skizofreni hos unge fra 15-17 år bør man fortrinsvis starte med aripiprazol eller paliperidon, som har godkendt indikation til denne aldersgruppe.

Der er ikke RCT-data for børn under 12-13 år med skizofreni eller andre psykotiske tilstande. Da risperidon er godkendt på andre indikationer hos børn ned til 5-årsalderen, bør man fortrinsvis starte med risperidon til denne aldersgruppe.

Der er evidens for, at olanzapin medfører mere vægtøgning end andre antipsykotika hos børn og unge. Overvægt i barn- og ungdommen øger på sigt risikoen for metaboliske komplikationer i form af diabetes og hjertekarsygdom. Erfaringsmæssigt er vægtøgning hos unge en hyppig årsag til non-adhærens. Fagudvalget finder derfor, at olanzapin ikke bør anvendes som 1. valg til børn og unge, men kan overvejes som muligt 3. valgspæparat efter manglende respons på mindst to forskellige antipsykotika.

Præparatskift

Manglende behandlingsrespons

Ved behov for præparatskift pga. manglende respons er der ikke evidens for at skifte til ét antipsykotikum fremfor et andet, med undtagelse af clozapin, som til gengæld har risiko for alvorlige bivirkninger.

Fagudvalget formoder derfor, at de fleste patienter og evt. forældre vil foretrække, at man ved manglende behandlingsrespons først forsøger et af de øvrige 1. valgspræparater (aripirazol, lurasidon, paliperidon, quetiapin og risperidon). Ved manglende behandlingsrespons på mindst to 1. valgspræparater kan man overveje at skifte til olanzapin, haloperidol eller clozapin.

Der er ikke evidens for at anvende polyfarmaci hos børn og unge, men øget risiko for bivirkninger. Samtidig behandling med flere forskellige antipsykotiske lægemidler hos børn og unge skal derfor undgås [5].

Bivirkninger

Ved behov for præparatskift pga. bivirkninger vurderer fagudvalget, at de fleste patienter vil foretrække at skifte til et præparat, hvor der er en vis sandsynlighed for en lavere risiko for de(n) pågældende bivirkning(er), på trods af at der ikke er sikkert dokumenterede forskelle imellem præparaterne.

Sikkerheden ved depotinjektionspræparater er meget sparsomt belyst. Der er mest erfaring med risperidon. For større børn og unge, hvor der er udtalte problemer med adhærens til den orale behandling, kan man efter nøje overvejelse skifte til et depotinjektionspræparat under tæt monitorering af effekt og bivirkninger.

7 Klinisk sammenligningsgrundlag

Ved ønske om at sammenligne omkostninger (priser) mellem de mulige 1. valgspræparater anvendes følgende sammenligningsdosis:

Tabel 7-1: Klinisk sammenligningsgrundlag

Lægemiddel	Sammenligningsdosis
Aripirazol	15 mg
lurasidon	74 mg*
paliperidon	6 mg
quetiapin	450 mg
risperidon	4 mg

* Stor usikkerhed. Den ækvivalente dosis er muligvis lavere. Prisen for 37 og 74 mg er dog aktuelt på samme niveau, og begge doser er dyrere end de øvrige lægemidler.

Fagudvalget vurderer, at de lægemiddelrelaterede omkostninger udover lægemiddelprisen ikke er væsentlige forskellige imellem de mulige 1. valgspræparater. Der udarbejdes derfor ikke et udvidet sammenligningsgrundlag. Børn og unge med nydiagnosticeret skizofreni får udleveret medicinen vederlagsfrit på sygehuset de første 2 år. Indkøbspriserne på sygehusapoteker og apoteker i primærsektoren er ikke markant forskellige.

8 Referencer

1. Flere unge under 18 diagnosticeres med psykoser: Nu skal BUC afprøve en specialiseret og helhedsorienteret behandling [internet]. Pressemeddelelse. 2019 [cited 1 October 2019]. Available at: <https://www.psykiatri-regionh.dk/presse-og-nyt/pressemeddelelser-og-nyheder/Nyheder-og-pressemeddelelser/Sider/Flere-unge-under-18-diagnosticeres-med-psykoser-Nu-skal-BUC-afprøve-en-specialiseret-og-helhedsorienteret-behandling.aspx>
2. Dalsgaard S, Thorsteinsson E, Trabjerg BB, Schullehner J, Plana-Ripoll O, Brikell I, et al. Incidence Rates and Cumulative Incidences of the Full Spectrum of Diagnosed Mental Disorders in Childhood and Adolescence. *JAMA Psychiatry*. 2020;
3. Albus M. Clinical courses of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45 Suppl 1:31–5.
4. Glenthøj B, Gerlach J, Licht R, Gulmann N, Jørgensen OS. Behandling med antipsykotika. Klaringsrapport - Dansk Psykiatisk Selsk. 1998;(5).
5. Retsinformation.dk. Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser [internet]. 2019 [cited 5 March 2020]. Available at: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2019/vejledning-om-medikamentel-behandling-af-boern-og-unge-med-psykiske-lidelser>
6. Sundhedsstyrelsen. Specialevejledning for Børne- og ungdomspsykiatri. Sundhedsstyrelsen. 2019;(april).
7. [RADS]. RADS Baggrundsnotat - Medicinsk behandling af psykotiske lidelser hos voksne. RADS. 2013;1–67.
8. Pagsberg AK, Tarp S, Glinborg D, Stenstrøm AD, Fink-Jensen A, Correll CU, et al. Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(3):191–202.
9. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani A, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(6):659–74.
10. Sundhedsstyrelsen. Overvågning af sikkerheden ved off label-brug af medicin i Danmark [internet]. 2015. Available at: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/overvaagning-af-off-label-brug-af-medicin-i-danmark/~/_media/CCA319CD33BB4C27B0CCC60BF22E4BF0.ashx
11. Pagsberg AK, Tarp S, Glinborg D, Stenstrøm AD, Fink-Jensen A, Correll CU, et al. Antipsychotic treatment for children and adolescents with schizophrenia spectrum disorders: protocol for a network meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*. 2014;4(10):e005708.
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358.
13. Balijepalli C, Druyts E, Zoratti MJ, Wu P, Kanji S, Rabheru K, et al. Change in Prolactin Levels in Pediatric Patients Given Antipsychotics for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Network Meta-Analysis. *Schizophrenia Research and Treatment*. 2018.
14. Goldman R, Loebel A, Cucchiaro J, Deng L, Findling RL. Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;

15. Pagsberg AK, Jeppesen P, Klauber DG, Jensen KG, Rudå D, Stentebjerg-Olesen M, et al. Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *The Lancet Psychiatry*. 2017;
16. Jensen KG, Correll CU, Rudå D, Klauber DG, Decara MS, Fagerlund B, et al. Cardiometabolic Adverse Effects and Its Predictors in Children and Adolescents With First-Episode Psychosis During Treatment With Quetiapine-Extended Release Versus Aripiprazole: 12-Week Results From the Tolerance and Effect of Antipsychotics in Children . *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019;
17. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne - Medicinrådets fagudvalg vedr. psykotiske tilstande. 2020.
18. Correll C, Kishimoto T, Carlson H. Review: Most antipsychotic drugs more than double the prolactin levels in children and adolescents. *Evid Based Ment Health*. 2010;13(2):54.
19. EMA - European Medicines Agency. Aripiprazol - produktresumé [internet]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abilify-epar-product-information_da.pdf
20. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin — a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(June).
21. Howlett TA, Wass JAH, Grossman A, Plowman PN, Charlesworth M, Touzel R, et al. Prolactinomas presenting as primary amenorrhoea and delayed or arrested puberty: Response to medical therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;
22. Matalliotakis M, Koliarakis I, Matalliotaki C, Trivli A, Hatzidaki E. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: A brief review. *Acta Biomed*. 2019;90(1):149–57.
23. Corell CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;
24. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;
25. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O’Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;
26. Roke Y, Van Harten PN, Buitelaar JK, Tenback DE, De Rijke YB, Boot AM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and testosterone levels in boys. *Horm Res Paediatr*. 2012;
27. Lytle S, McVoy M, Sajatovic M. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Children and Adolescents. In: *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2017.
28. Boarati MA, Wang Y-P, Ferreira-Maia AP, Cavalcanti ARS, Fu-I L. Six-month open-label follow-up of risperidone long-acting injection use in pediatric bipolar disorder. *Prim care companion CNS Disord*. 2013;15(3).
29. Ruan L, Hu S, Huang M, Hu J, Cai W. Efficacy and safety of long-acting risperidone on early onset schizophrenia in adolescent patients. *African J Pharm Pharmacol*. 2010;
30. Ceylan MF, Erdogan B, Tural Hesapcioglu S, Cop E. Effectiveness, Adverse Effects and Drug Compliance of Long-Acting Injectable Risperidone in Children and Adolescents. *Clin Drug Investig*. 2017;

31. J.M. K, S. L, D. C, Kane JM, Leucht S, Carpenter D, et al. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. J Clin Psychiatry. 2003;
32. EMA - European Medicines Agency. Paliperidon - produktresumé [internet]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xepilion-epar-product-information_da.pdf
33. Findling RL, Drury SS, Jensen PS, Rapoport JL and the AC on QI. Practice Parameter for the use of Atypical Antipsychotic Medications in Children and Adolescents. Acad Psychiatry. 2012;31(2):119–21.
34. NICE for guideline. Psychosis and schizophrenia in children and young people. Nice. 2013;2013(January):1–24.
35. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. Psychopharmacology (Berl). 2017;234(22):3279–97.
36. Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthøj C, Austin SF, Albert N, Secher RG, et al. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10 years after a first-episode psychosis. Schizophr Res. 2017;

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende psykotiske tilstande

Formand	Indstillet af
Anders Fink-Jensen Professor, overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Peter Uggerby Overlæge i psykiatri	Region Nordjylland
Ulla Schierup Nielsen Afdelingslæge i børne- og ungdomspsykiatri	Region Nordjylland
David Dines Jørgensen Overlæge i psykiatri	Region Midtjylland
Camilla Blegvad-Nissen Speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri	Region Midtjylland
Anne Dorte Stenstrøm Overlæge i børne- og ungdomspsykiatri, ph.d., klinisk lektor	Region Syddanmark
Annette Gosvig Christensen Overlæge i psykiatri	Region Syddanmark
Per Balling Ledende overlæge i psykiatri	Region Sjælland
Charlotte Greisen Overlæge i børne- og ungdomspsykiatri	Region Sjælland
Lone Baandrup Overlæge i psykiatri, ph.d., dr.med.	Region Hovedstaden
Anne Katrine Pagsberg Professor, overlæge i børne- og ungdomspsykiatri, ph.d.	Region Hovedstaden
Karsten Gjessing Jensen Speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri, ekstern lektor, ph.d.	Børne og Ungdomspsykiatrisk Selskab
Gesche Jürgens Overlæge i klinisk farmakologi, forskningslektor, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Marianne Lund Gudik-Sørensen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jimmi Nielsen Professor, overlæge i psykiatri, dr.med.	Inviteret af formanden
Phuong Le Reisia Lægefaglig direktør (psykiatri)	Inviteret af formanden
Birte Yding Glenthøj Professor, overlæge i psykiatri, dr.med.	Inviteret af formanden
Erik Mønsted Pedersen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet	Udpeget af

Susan Anette Feldskov Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
--	------------------

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig) Hjalte Holm Andersen (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder) Jan Odgaard Jensen (biostatistiker) Jesper Neergaard (informationsspecialist)

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

10 Versionslog

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

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

11 Bilag

11.1 Litteratursøgning og -udvælgelse

Søgningerne er foretaget den 5. november 2019

Antal resultater inden dublettsortering: 334. Dubletter: 99

Der er i Medline og Embase søgt fra og med april 2016 og frem. I Cochrane Reviews er der søgt fra og med marts 2016 og frem, og i Central er der søgt fra og med 2016 og frem.

Embase <1974 to 2019 November 04>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 04, 2019> (multifile search)

#	Søgetermer	Resultater
1	exp *"Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"/ use medall	118265
2	*Schizotypal Personality Disorder/ use medall	1926
3	exp Schizophrenia, Childhood/ use medall	1547
4	(schizo* or psychos?s or paranoi* or psychotic* or delusion*).mp. use medall	229354
5	or/1-4	229427
6	(Antipsychotic Agents/ or (antipsychotic? or anti-psychotic? or neuroleptic?).ti.) use medall	58165
7	(amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*).mp. use medall	1446
8	(aripiprazol? or Abilify* or Abilify Maintena* or Aristada*).mp. use medall	4106
9	(clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclo* or Leponex*).mp. use medall	12537
10	(haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase*).mp. use medall	22229
11	(lurasidon? or Latuda*).mp. use medall	424
12	(olanzapin? or zyprexa* or zolafren or Zypadhera* or Zalasta*).mp. use medall	9019
13	(paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*).mp. use medall	1449
14	(risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*).mp. use medall	153
15	(zipra#idon? or Geodon* or Zeld?ox*).mp. use medall	1978
16	or/6-15	79706
17	(201604* or 201605* or 200616* or 201607* or 201608* or 201609* or 201610* or 201611* or 201612* or 2017* or 2018* or 2019* or 2020*).dt. use medall	4343653
18	5 and 16 and 17	4430
19	(exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw.) use medall	4380816
20	18 and 19	643

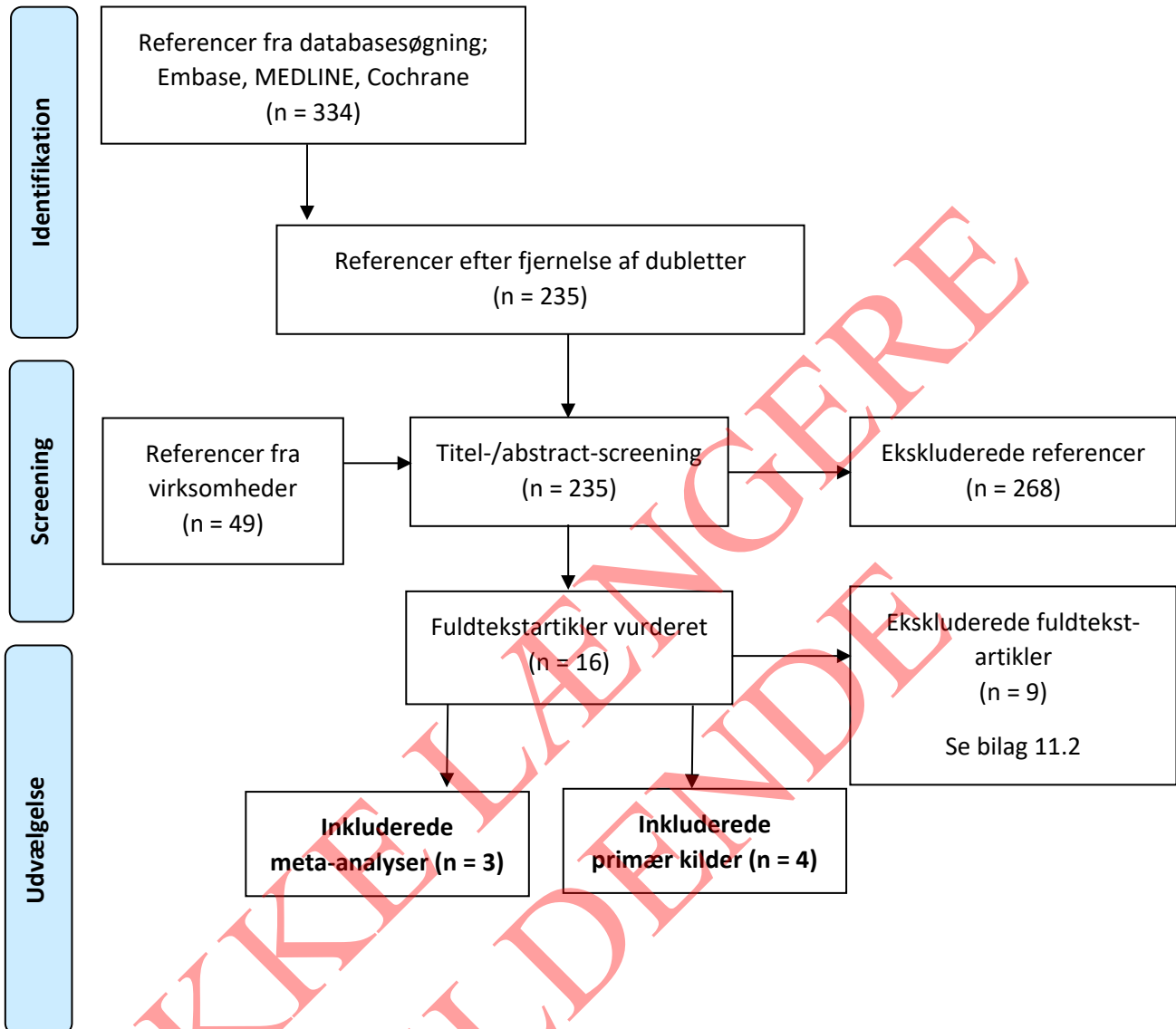
21	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use medall	170872
22	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use medall	69254
23	systematic review.pt. use medall	116248
24	Meta-Analysis.pt. use medall	107434
25	Network Meta-Analysis/ use medall	1113
26	(data adj2 extract*).ab. use medall	54712
27	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. use medall	42897
28	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab. use medall	31202
29	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use medall	16276
30	or/21-29	271886
31	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.) use medall	1283739
32	review.pt. use medall	2576175
33	31 not 32	1113443
34	20 and (30 or 33)	135
35	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use medall	1500544
36	(exp Animals/ not Humans/) use medall	4640032
37	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt. use medall	3838111
38	case report.ti. use medall	226812
39	or/35-38	8736342
40	34 not 39	130
41	exp *schizophrenia spectrum disorder/ use oomezd	115248
42	*schizotypal personality disorder/ use oomezd	1087
43	exp *psychosis/ use oomezd	163196
44	(schizo* or psychos?s or paranoi* or psychotic* or delusion*).mp. use oomezd	313118
45	or/41-44	317623
46	(*neuroleptic agent/ or (antipsychotic? or anti-psychotic? or neuroleptic?).ti.) use oomezd	43690
47	(amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*).mp. use oomezd	6217
48	(aripiprazol? or Abilify* or Abilify Maintena* or Aristada*).mp. use oomezd	15187
49	(clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclor* or Leponex*).mp. use oomezd	33573
50	(haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase*).mp. use oomezd	58962
51	(lurasidon? or Latuda*).mp. use oomezd	1547
52	(olanzapin? or zyprexa* or zolafren or Zypadhera* or Zalasta*).mp. use oomezd	33889
53	(paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*).mp. use oomezd	4523

54	(risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*).mp. use oomezd	2550
55	(zipra#idon? or Geodon* or Zeld?ox*).mp. use oomezd	9023
56	or/46-55	127090
57	(201604* or 201605* or 200616* or 201607* or 201608* or 201609* or 201610* or 201611* or 201612* or 2017* or 2018* or 2019* or 2020*).dc. use oomezd	6015091
58	45 and 56 and 57	9081
59	(exp adolescence/ or exp adolescent/ or exp child/ or exp childhood disease/ or exp infant disease/ or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or neonat* or neo-nat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw.) use oomezd	5105580
60	58 and 59	1301
61	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use oomezd	212071
62	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use oomezd	60323
63	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/) use oomezd	315310
64	(data adj2 extract*).ab. use oomezd	75241
65	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*).ab. use oomezd	53196
66	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab. use oomezd	40644
67	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use oomezd	15266
68	or/61-67	423178
69	(crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.) use oomezd	2243748
70	review.pt. use oomezd	2500004
71	69 not 70	2087141
72	60 and (68 or 71)	248
73	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use oomezd	1650857
74	((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oomezd	6320035
75	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st. use oomezd	6902359
76	(practice guideline/ or case report/ or case report.ti.) use oomezd	2816563
77	or/73-76	14971605

78	72 not 77	102
79	40 or 78	232
80	remove duplicates from 79	196

Cochrane Database of Systematic Review og CENTRAL, via Cochrane Library, Wiley platform

#	Søgetermer	Resultater
1	(schizo* or psychosis or psychoses or psychotic or delusion* or paranoi*):ti,ab,kw	22464
2	[mh "Antipsychotic Agents"]	4462
3	(antipsychotic? or "anti psychotic?" or neuroleptic?):ti	2915
4	(amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*):ti,ab,kw	487
5	(aripiprazol? or Abilify* or Aristada*):ti,ab,kw	1529
6	(clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclo* or Leponex*):ti,ab,kw	1468
7	(haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase):ti,ab,kw	3158
8	(lurasidon? or Latuda*):ti,ab,kw	404
9	(olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*):ti,ab,kw	3376
10	("Paliperidone Palmitate" or paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*):ti,ab,kw	608
11	(risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*):ti,ab,kw	168
12	(ziprasidon? or ziprazidon? or Geodon* or Zeldox*):ti,ab,kw	765
13	{or #2-#12}	12173
14	#1 and #13	7733
15	(adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or "neo nat*" or newborn* or "new born*" or paediatric* or peadiatric* or pediatric*):ti,ab,kw	276327
16	(perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or "under age*" or youth*):ti,ab,kw	76869
17	(pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young):so	42053
18	#15 or #16 or #17	290063
19	#14 and #18 with Cochrane Library publication date from Mar 2016 to present, in Cochrane Reviews	3
20	("conference abstract" or review):pt	180209
21	NCT*.au	145578
22	("clinicaltrial gov" or trialsearch):so	126808
23	#20 or #21 or #22	452587
24	(#14 and #18) not #23 with Publication Year from 2016 to present, in Trials	135

Flowdiagram for litteraturudvælgelse, systematiske reviews og RCTs


11.2 Ekskluderede fuldtekstartikler

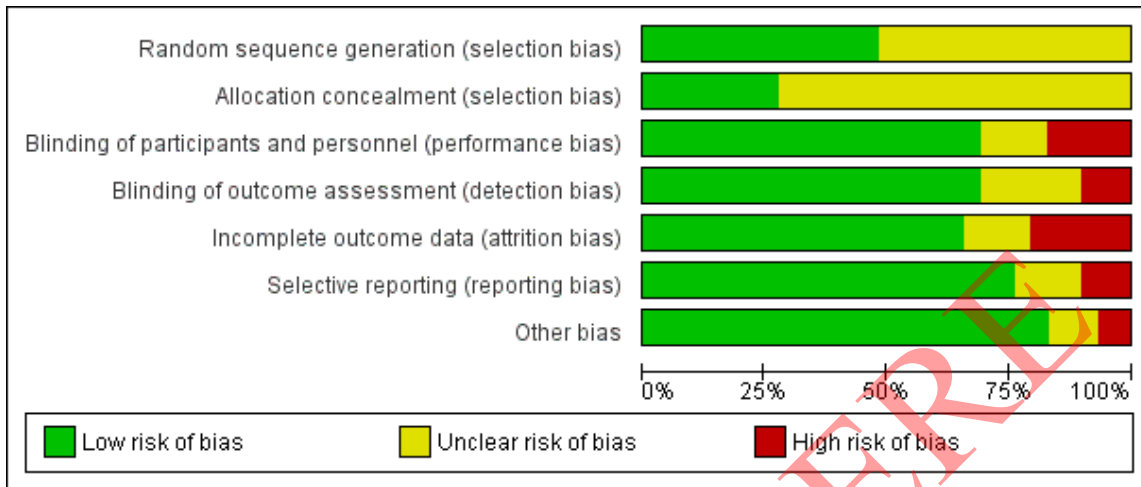
Correll CU, Kohegyi E, Zhao C, Baker R, McQuade R, Salzman PM et al. Oral Aripiprazole as Maintenance Treatment in Adolescent Schizophrenia: Results From a 52-Week, Randomized, Placebo-Controlled Withdrawal Study. JAACAP 2017; 56: 784-792	ikke O
Druyts E, Zoratti MJ, Toor K, Wu P, Kanji S, Rabheru K et al. Prolactin-related adverse events and change in prolactin levels in pediatric patients given antipsychotics for schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. BMC pediatrics 2016; 16: 181	ikke RCT
Frazier JA, Giuliano AJ, Johnson JL, Yakutis L, Youngstrom EA, Breiger D et al. Neurocognitive outcomes in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders study. JAACAP 2012; 52: 496-505	ikke O
Gabriel D, Jakubovski E, Taylor JH, Artukoglu BB, Bloch MH. Predictors of treatment response and drop out in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) study. Psychiatry research 2017; 255: 248-255	ikke O
Gopal S, Lane R, Nuamah I, Copenhaver M, Singh J, Hough D, Bach M et al. Evaluation of Potentially Prolactin-Related Adverse Events and Sexual Maturation in Adolescents with Schizophrenia Treated with Paliperidone Extended-Release (ER) for 2 Years: a Post Hoc Analysis of an Open-Label Multicenter Study. CNS drugs 2017: 1-12	ikke RCT
Jensen KG, Gartner S, Correll CU, Ruda D, Klauber DG, Stentebjerg-Olesen M et al. Change and dispersion of QT interval during treatment with quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: results from the TEA trial. Psychopharmacology 2018; 235: 681-693	ikke O
Lee ES, Vidal C, Findling RL. A focused review on the treatment of pediatric patients with atypical antipsychotics. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2018; 28: 582-605	ikke P
Rachamalla V, Elberson BW, Vutam E, Aligeti M. Off-Label Use of Clozapine in Children and Adolescents-A Literature Review. American journal of therapeutics 2019; 26: e406-e416	ikke O (relevante O, men ingen effektestimater)
Taylor Jerome H; Jakubovski Ewgeni ; Gabriel Daniel ; Bloch Michael H; Predictors and Moderators of Antipsychotic-Related Weight Gain in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2018; 28: 474-484	ikke RCT (sekundær analyse af tidligere RCT)

11.3 Vurdering af evidens ved AMSTAR og GRADE

AMSTAR-vurderinger af meta-analyser af randomiserede studier

Domain / reference	Klinisk spg. 1 og 2		
	Pagsberg et al. 2017	Krause et al. 2017	Baljipalli et al. 2019
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	No
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	Yes	No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No	No	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	Yes	No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	No
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes	No
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes	Yes	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	Yes	No
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes	Yes	No
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes	Yes	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes	Yes	No
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	Yes	No
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes	Yes	No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	No	No
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No	Yes	No
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	Yes
Level of confidence in results of meta-analysis	Moderate	High	Very low

Risiko for bias vurdering



Kilde: Krause et al. [9].

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bagadia 1980	?	?	+	+	-	+	+
Claghorn 1972	?	?	+	+	?	+	+
Engelhardt 1973	?	?	+	+	+	+	?
Faretra 1970	?	?	+	+	-	+	+
Findling 2008	?	?	+	+	+	-	+
Findling 2012	+	?	+	+	+	+	+
Findling 2013	?	?	+	+	+	+	-
Findling 2015	+	+	+	+	+	+	+
Haas 2009	+	?	+	+	+	+	+
Jensen 2008	+	?	-	-	+	+	+
Kaleda 2000	?	?	-	-	?	?	?
Kryzhanovskaya 2009	+	+	+	+	+	+	+
Kumra 1996	+	?	?	?	+	+	+
Kumra 2007	+	+	?	?	+	+	+
Malik 1980	?	?	+	+	?	+	+
Mozes 2006	?	?	-	-	+	+	+
NCT01911429	+	+	+	+	+	+	+
Pagsberg 2017	+	+	+	+	+	+	+
Pool 1976	?	?	+	+	-	-	+
Realmuto 1984	?	?	-	?	-	-	+
Savitz 2015_8weeks	+	?	?	?	+	+	+
Shaw 2006	+	+	+	+	+	+	+
Sikich 2004	+	?	?	?	+	+	-
Sikich 2008	+	+	+	+	+	?	?
Singh 2011	+	+	+	+	?	+	+
Spencer 1992	?	?	+	+	-	+	+
Swadi 2010	?	?	-	?	+	+	+
Versiani 1978	?	?	+	+	-	?	+
Wolpert 1967	?	?	+	+	+	?	+

Kilde: Krause et al. [9].

GRADE vurdering
Table S5. Quality of the evidence by GRADE. Estimates of effects and quality ratings for comparisons of antipsychotic drugs to treat schizophrenia-spectrum disorders in youth

Drug 1	Drug 2	Direct evidence				Indirect evidence				Network meta-analysis				Network meta-analysis converted to mean difference		
		SMD	LCL	UCL	Quality of evidence	SMD	LCL	UCL	Quality of evidence	SMD	LCL	UCL	Quality of evidence	MD	LCL	UCL
aripiprazole	olanzapine	NA				0.25	-0.23	0.73	Moderate ^{a,b}	0.36	-0.16	0.87	Moderate	5.24	-2.36	12.85
aripiprazole	paliperidone	-0.04	-0.30	0.23	Moderate ^a	0.15	-0.27	0.57	Moderate ^{a,b}	0.13	-0.22	0.48	Moderate	1.94	-3.19	7.07
aripiprazole	quetiapine	NA				0.06	-0.31	0.43	Moderate ^{a,b}	0.31	-0.21	0.83	Moderate	4.59	-3.06	12.24
aripiprazole	risperidone	NA				0.23	-0.08	0.54	Moderate ^{a,b}	0.02	-0.40	0.43	Moderate	0.22	-5.95	6.39
aripiprazole	Placebo	-0.34	-0.59	-0.10	High	NE				-0.41	-0.74	-0.09	High	-6.08	-10.88	-1.28
aripiprazole	ziprasidone	NA				-0.20	-0.55	0.15	Very low ^{a,d}	-0.50	-1.03	0.04	Very low	-7.28	-15.16	0.59
olanzapine	paliperidone	NA				-0.10	-0.63	0.43	Moderate ^{a,b}	-0.22	-0.76	0.31	Moderate	-3.31	-11.11	4.49

olanzapine	quetiapine	NR				-0.19	-0.69	0.31	Moderate ^{a,b}	-0.04	-0.62	0.53	Moderate	-0.66	-9.04	7.73
olanzapine	risperidone	-0.29	-0.78	0.20	Moderate ^a	-0.02	-0.48	0.44	Moderate ^{a,b}	-0.34	-0.76	0.07	Moderate	-5.02	-11.13	1.08
olanzapine	Placebo	-0.59	-1.00	-0.18	High	NE				-0.77	-1.17	-0.37	High	-11.32	-17.23	-5.42
olanzapine	ziprasidone	NA				-0.45	-0.94	0.04	Very low ^{a,d}	-0.85	-1.44	-0.27	Low ^e	-12.53	-21.12	-3.94
paliperidone	quetiapine	NA				-0.09	-0.53	0.35	Moderate ^{a,b}	0.18	-0.35	0.71	Moderate	2.65	-5.19	10.49
paliperidone	risperidone	NA				0.08	-0.31	0.47	Moderate ^{a,b}	-0.12	-0.55	0.32	Moderate	-1.72	-8.12	4.69
paliperidone	Placebo	-0.49	-0.84	-0.15	High	NE				-0.55	-0.89	-0.20	High	-8.02	-13.11	-2.92
paliperidone	ziprasidone	NA				-0.35	-0.78	0.08	Very low ^{a,d}	-0.63	-1.18	-0.08	Low ^e	-9.22	-17.28	-1.17
quetiapine	risperidone	NR				0.17	-0.17	0.51	Moderate ^{a,b}	-0.30	-0.78	0.19	Moderate	-4.37	-11.47	2.74
quetiapine	Placebo	-0.40	-0.68	-0.12	High	NE				-0.73	-1.13	-0.32	High	-10.66	-16.62	-4.71
quetiapine	ziprasidone	NA				-0.26	-0.64	0.12	Very low ^{a,d}	-0.81	-1.39	-0.22	Low ^e	-11.87	-20.50	-3.25
risperidone	Placebo	-0.57	-0.77	-0.37	High	NE				-0.43	-0.69	-0.16	High	-6.30	-10.18	-2.42
risperidone	ziprasidone	NA				-0.43	-0.76	-0.10	Low ^d	-0.51	-1.01	-0.01	Low	-7.51	-14.86	-0.16

ziprasidone	Placebo	-0.14	-0.40	0.12	Low ^{a,g}	NE				0.08	-0.34	0.51	Low	1.21	-5.03	7.45
-------------	---------	-------	-------	------	--------------------	----	--	--	--	------	-------	------	-----	------	-------	------

Note: NE: Cannot be estimated because the drug was not connected in a loop in the evidence network. NA: Not available. SMD: Standardized Mean Difference; MD: Mean Difference; LCL: Lower Confidence Interval Limit; UCL: Upper Confidence Interval Limit.

^a: Imprecision;

^b: Contributing direct evidence of high quality;

^c: Contributing direct evidence of moderate quality;

^d: Contributing direct evidence of low quality;

^e: Greater precision;

^f: Risk of bias due to incomplete outcome reporting;

^g: Inconsistency because the difference in efficacy between ziprasidone and placebo was found to be significant across the United States and European/Eastern European regions. Whereas the placebo response was similar across United States and European/Eastern European regions, the placebo response was markedly higher in Asia and South/Central America.

Kilde: Pagsberg et al [8].

IKKE LÆNGER
GÆLDENDE