

## Baggrundsnotat for medicinsk behandling af psykotiske tilstande

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til RADS. Fagudvalgene udarbejder forslag til behandlingsvejledninger og baggrundsnotater for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige behandlingsvejledninger og baggrundsnotater.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for medicinsk behandling af psykoser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	20. juni 2013	Version: 1.3 Dokument nr.: 133005 Dato: December 2013

Fagudvalgets indstilling bygger i væsentlig grad på metaanalyser, internationale guidelines, regionale vejledninger, samt enkelte RCTs. Vedrørende behandling af patienter under 18 år er indstillingen i væsentlig grad baseret på internationale guidelines, regionale vejledninger samt en metaanalyse udarbejdet i tilknytning til udvalgsarbejdet. Vejledningen omfatter både patienter, som allerede er i antipsykotisk behandling (langt den største gruppe) samt patienter, som skal påbegynde antipsykotisk medikamentel behandling for første gang (udgør dog en væsentlig del af patientgruppen under 18 år).

### **1 Formål**

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler inden for sygehussektoren; herunder at definere hvilke lægemidler i hvilke doser, der anses for ækvieffektive.

Formålet med aktuelle baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for medicinsk behandling af psykoser.

### **2 Baggrund**

#### **2.1 Introduktion**

Hovedindikation for anvendelse af antipsykotika er lidelser indenfor det skizofreniforme spektrum (skizofreni, skizotypisk sindslidelse og skizoaffektiv sindslidelse) og relaterede lidelser (f.eks. akutte og kroniske paranoide tilstande). De senere år er der fremkommet dokumentation for, at visse antipsykotika har effekt ved behandling af affektive tilstande. Antipsykotika har endvidere gennem mange år været anvendt i behandling af angst- og affekttilstande, delir og søvnproblemer. Hos børn og unge er øvrige indikationer Tourettes Syndrom og autismespektrum-lidelser med alvorlige ledsagesymptomer, adfærdsforstyrrelser mv. Disse behandlingsområder, inklusiv behandling af affektive tilstande, er ikke omfattet af aktuelle baggrundsnotat, som afgrænses til det skizofreniforme spektrum og relaterede lidelser (ICD-10 F20-29).

Hovedparten af patienter med diagnoser inden for det skizofreniforme spektrum har diagnosen skizofreni. Skizofreni er en neuropsykiatrisk lidelse, som i langt de fleste tilfælde kræver årelang og ofte livslang medicinsk behandling. Symptombillede og forløb udviser store

individuelle variationer, men er karakteriseret ved såkaldte positive symptomer, negative symptomer, kognitive forstyrrelser og affektive symptomer.

Ætiologi og patogenese ved skizofreni er ikke endeligt afklaret, men der er holdepunkter for, at signalstoffet dopamin i limbiske områder af basalgangliesystemet kan være dyssynkroniseret/forhøjet, hvilket er i overensstemmelse med, at alle anvendte antipsykotika blokerer dopamin D2 receptoren – med en enkelt undtagelse, aripiprazol, som er en såkaldt partiel receptor agonist, dvs. kan både stimulere og blokere dopamin D2 receptoren afhængig af den dopaminerge tonus i et givent hjerneområde.

Skizofreni debuterer ofte i den sene ungdomsalder/tidlig voksenalder – noget senere for kvinder end for mænd – og forudgås ofte af et såkaldt prodromalt forløb, hvor det fulde symptombillede endnu ikke kan observeres. Skizofreni kan også debutere i barne- og ungdomsårene, men dette er forholdsvis sjældent. Antipsykotikas terapeutiske effekter og bivirkninger hos børn og unge (< 18 år) med psykoser vil ofte adskille sig fra effekt og bivirkninger hos voksne (≥ 18 år) med psykoser. Generelt er der en ringere behandlingseffekt og en højere frekvens af bivirkninger hos børn og unge. De registrerede, godkendte indikationer for brug af antipsykotika samt evidensgraden for deres anvendelse er endvidere meget forskellig for de to patientpopulationer, hvorfor de to områder (medicinsk behandling af voksne med psykoser og medicinsk behandling af børn og unge med psykoser) vil blive behandlet separat i dette notat.

Den i baggrundsnotatet refererede litteratur omhandler som udgangspunkt skizofreni (skizofreni, skizotypisk sindslidelse og skizoaffektiv sindslidelse) og relaterede lidelser (f.eks. akutte og kroniske paranoide tilstande). De fleste af de inkluderede studier omhandler dog i praksis kun skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse, hvor de omtalte begreber herunder behandlingsresistens for de øvrige lidelser indenfor F20-29 diagnoserne ikke er så veldefinerede som for skizofreni. Fagudvalget har valgt at lade konklusionerne fra de anvendte studier gælde for hele indikationsområdet F20-29 i mangel af anden evidens.

## **2.2 Patientgrundlag**

Livstidsrisikoen for at udvikle skizofreni anslås at være ca. 1%, og der skønnes at være ca. 30.000 patienter i Danmark, der opfylder kriterierne for denne diagnose. Der diagnosticeres årligt ca. 7-15 nye patienter med skizofreni per 100.000 indbyggere i Danmark. Et noget mindre antal patienter skønnes at være i behandling med diagnosen skizofreni og være i medicinsk behandling med antipsykotika.

Andre relaterede psykoser omfatter hovedsageligt patienter med diagnoserne skizotypisk sindslidelse, skizoaffektiv sindslidelse samt akutte og kroniske paranoide tilstande. Der foreligger ikke retvisende data for størrelsen af denne gruppe. Et meget forsigtigt skøn vil være, at denne gruppe omfatter flere tusinde patienter. For nogle af tilstandenes vedkommende, vil den medicinske behandling i sagens natur være af kortere varighed. Kun 4 % af skizofrenitilfældene debuterer før 18-årsalderen, men i Danmark er der fundet en stigende incidens fra 21 nye tilfælde i 1990 (1,9 per 100.000) til 92 nye tilfælde i 2010 (7,6 per 100.000<sup>1</sup>). Da skizofreni kun udgør en del af de samlede psykotiske tilstande, anslås antallet af patienter med debuterende, bredere defineret psykotiske tilstande før 18-årsalderen til omkring 200-300 nye årlige tilfælde i Danmark.

### **3 Lægemidler**

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med psykotiske tilstande (diagnoserne F20-29).

Fagudvalget har valgt at lade baggrundsnotatet omfatte følgende lægemidler:

<u>Præparat:</u>	<u>Godkendte indikationer indenfor F20-29:</u>
amisulprid (N05AL05)	skizofreni og andre psykotiske tilstande
aripiprazol (N05AX12)	skizofreni hos voksne samt unge > 15 år
clozapin (N05AH02)	skizofreni
haloperidol (N05AD01)	skizofreni og andre psykotiske tilstande
olanzapin (N05AH03)	skizofreni
paliperidon (N05AX13)	skizofreni og andre psykotiske tilstande
perphenazin (N05AB03)	skizofreni og andre psykotiske tilstande
quetiapin (N05AH04)	skizofreni og andre psykotiske tilstande
sertindol (N05AE03)	skizofreni og andre psykotiske tilstande
risperidon (N05AX08)	skizofreni og andre psykotiske tilstande
zuclopenthixol (N05AF05)	psykotiske tilstande
ziprasidon (N05AE04)	skizofreni og andre psykotiske tilstande

Gruppen af registrerede antipsykotika tæller langt flere præparater end anført ovenfor. Fagudvalget har udvalgt de pågældende lægemidler, da de repræsenterer et bredt udvalg af antipsykotiske lægemidler, der hyppigt er anvendt til behandling af psykotiske lidelser i Danmark. Perphenazin i tabletform er ultimo 2012 afregistreret i Danmark, men kan stadig rekvireres ved særlig udleveringstilladelse. Præparatet er medtaget her, fordi det stadig anvendes og det er det antipsykotikum, hvis brug er bedst undersøgt ved graviditet.

Haloperidol, perphenazin og zuclopenthixol tilhører gruppen af såkaldte "First Generation Antipsychotics" (FGAs), mens amisulprid, aripiprazol, clozapin, paliperidon, quetiapin, risperidon, sertindol og ziprasidon tilhører gruppen af såkaldte "Second Generation Antipsychotics" (SGAs). Traditionelt har FGAs været betragtet som behæftet med høj grad af motoriske bivirkninger (de såkaldte ekstrapyramidale bivirkninger, EPS), mens SGAs var karakteriseret ved en lavere grad af disse. Der er efterhånden generel enighed om, at opdelingen i FGA og SGA ikke er særlig anvendelig ud fra en klinisk synsvinkel, idet en række SGAs også medfører betydelige EPS, mens andre bivirkninger, som f.eks. vægtøgning, metaboliske forstyrrelser, seksuelle bivirkninger og sedation, både kan ses ved brug af FGAs og SGAs (omend vægtøgning og metaboliske forstyrrelser er mest udtalte for visse SGAs). Opdelingen har dog betydning i forbindelse med udfærdigelsen af dette baggrundsnotat, idet metaanalyser og Cochrane Reviews ofte har anvendt denne opdeling i FGA og SGA og kun sjældent skelner mellem de enkelte stoffer på tværs af de to grupper.

*Vedrørende behandling af børn og unge < 18 år med F20-29 diagnoser:* Der foreligger relativt få evidensbaserede undersøgelser, som belyser behandlingseffekt og bivirkninger af antipsykotisk medicin til børn og unge med psykose. Behandlingen i dag bygger derfor næsten udelukkende på viden ekstrapoleret fra voksenstudier, hvor de gavnlige og skadelige virkninger af medicin mod psykose er mere velundersøgt. Trods den begrænsede viden om effekt og bivirkninger hos børn og unge har forbruget af antipsykotika til denne aldersgruppe i Danmark været kraftigt stigende gennem de senere år. Forbruget hos de 0-17 årige er næsten 3-doblet i løbet af de sidste 10 år. I 2012 har ca. 3.700 børn og unge under 18 indløst mindst en recept på antipsykotika<sup>2</sup>. Denne stigning ses også i andre lande<sup>3,4</sup>. Den store stigning i Danmark skyldes bl.a. en kraftig stigning i diagnosticering og behandling af ADHD, hvor 7 % (ca. 1.100 børn i 2011) samtidig behandles med antipsykotika<sup>5</sup>. Det skønnes, at op imod et

par hundrede børn og unge med debut af psykose årligt sættes i medikamentel behandling i Danmark. I Danmark er kun et enkelt præparat – aripiprazol, godkendt af European Medicines Agency til indikationen skizofreni hos børn og unge fra 15 år, mens der f.eks. i USA er fem SGA præparater (aripiprazol, olanzapin, paliperidon, risperidon og quetiapin) og syv FGA præparater med registreret indikation (chlorpromazin, loxapin, perphenazin, thiothixen, thioridazin, trifluoperazin og haloperidol)<sup>6,7</sup>. Eftersom en del børn under 15 år har psykoser, og da ikke alle psykoser opfylder kriterier for skizofreni, ligesom aripiprazol ikke er virksomt i alle tilfælde, er en væsentlig del af ordinationerne til børn og unge med psykoser i Danmark "off-label". Dette gør sig også gældende i mange andre lande<sup>8</sup>. Ingen antipsykotika er i Danmark godkendt til behandling af skizofreni hos børn under 15 år. Risperidon er som det eneste antipsykotikum godkendt til behandling af børn, men alene til adfærdsforstyrrelser hos børn og unge mellem 5-18 år. Denne indikation er ikke omfattet af dette baggrundsnotat.

#### **4 Metode**

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg ([www.regioner.dk](http://www.regioner.dk)).

##### **4.1 Litteratursøgning og – udvælgelse**

Der er søgt i PubMed. Embase og Cochrane Library for at finde relevante referencer.

###### *Søgestrengs opbygning*

Der er søgt i PubMed/MEDLINE og Cochrane Library. Der er brugt MesH søgeord (se bilag A). For at lokalisere litteratur er der brugt primært stof navn [MeSH term] og følgende søgeord: *((("schizophrenia, paranoid"[MeSH Terms] OR delusional disorders[Text Word])) OR ("schizotypal personality disorder"[MeSH Terms] OR schizotypal disorder[Text Word])) OR ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR Schizophrenia[Text Word])) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields]))*. Der er søgt i titel, indeks og abstract. Der blev udført en bred søgning, som er udført medio november 2012. I Cochrane Library er der søgt under "schizophrenia".

Ved manuel gennemgang af materialet nåede udvalget frem til følgende konklusion: I oversigten er kun nævnt statistisk signifikante resultater. For at få et sammenligneligt udtryk for størrelsen af de påviste forskelle er der anført den standardiserede effektstørrelse (Cohen's d). Effektstørrelse defineres som forskellen i sample middelværdier divideret med den samlede standard deviation. Traditionelt betragtes effektstørrelser på 0,2-0,49 som små, 0,5-0,79 som moderate og  $\geq 0,8$  som en stor effekt<sup>9</sup>. Effektstørrelsen supplerer således oplysningen om, at et givent fund er statistisk signifikant, idet effektstørrelsen angiver omfanget af den aktuelle forskel og dermed kan anvendes til at sammenligne nedenstående parametre på tværs af hinanden.

Litteratursøgning og udvælgelse for børn og unge, se bilag J for udvælgelse af RCT studier. Herudover er samtlige nyere guidelines og metaanalyser på området for børn og unge gennemgået, se bilag J.

##### **4.2 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål (PICO)**

Relevante patienter opfylder de diagnostiske kriterier for F20-29. Det drejer sig helt overvejende om patienter, som er eller tidligere har været i behandling med antipsykotika, men omhandler også patienter, som ikke tidligere har været medicineret.. Relevante interventioner er vist i tabel 1 nedenfor. Fagudvalget har valgt at lægge præparaternes bivirkningsprofiler til grund for udvælgelse af 1., 2. og 3. linje præparater med særlig fokus på EPS og metaboliske bivirkninger.

**Tabel 1**

<b>Til 1. og 2. behandlingsforsøg vælges blandt følgende lægemidler (præparaterne er nævnt i alfabetisk, ikke-prioriteret rækkefølge)</b>			
<b>Lægemiddel</b>	<b>Vejledende dosisinterval<sup>10</sup></b>	<b>Særlige karakteristika</b>	<b>%-andel af forbruget af antipsykotika til indikationerne F20-F29</b>
<b>SGA:</b>			
amisulprid	100-800 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (særlig udtalt ved doser > ca. 600 mg) Udskilles overvejende renalt	Samlet 70%
aripirazol	15-30 mg	Akatisi	
paliperidon (oral)	3-12 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (især > 6 mg dgl.) Findes som depot-præparat Udskilles overvejende renalt	
quetiapin	300-750 mg	Sedation, ortostatisk hypotension, ringe risiko for EPS Der eksisterer ikke sikker evidens fra head to head studier på, at depottablet quetiapin har superior effekt eller betydende færre bivirkninger i forhold til tablet quetiapin, hvorfor behandling med quetiapin bør initieres med tablet quetiapin. Ved udtalte compliance problemer, hvor patienten f.eks. ikke kan huske at tage quetiapin to gange dagligt, kan det være hensigtsmæssigt at skifte til deportablet quetiapin	
risperidon (oral)	1-10 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (Særlig udtalt ved doser > 4 mg dgl.) Findes som depotpræparat	

<b>I 3. linje kan, ud over ovenstående lægemidler, anvendes ét af følgende lægemidler</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Dosering pr. døgn</b>	<b>Bemærkning/specialpopulation</b>
clozapin	100-900 mg	Har effekt hos en del ellers behandlingsresistente patienter. Bør tilbydes alle patienter som 3. behandlings-forsøg, hvis årsagen til behandlingsskift er manglende effekt af tidligere anvendte lægemidler. Udtalt sedation, metaboliske bivirkninger og risiko for kardielle bivirkninger og knoglemarvs-påvirkning, hvorfor specialmonitorering er påkrævet. Ringe risiko for EPS.
olanzapin	5-20 mg	Høj forekomst af metaboliske bivirkninger og sedation. Findes som depotpræparat. Kan anvendes til gravide.
sertindol	12-24 mg	Risiko for QT-forlængelse, hvorfor kardiell monitorering er påkrævet.
ziprasidon	40-160 mg	Kræver god compliance grundet dosering flere gange dagligt og i forbindelse med fødeindtag. Risiko for QT-forlængelse, hvorfor kardiell monitorering er påkrævet.
<b>FGA:</b>		
haloperidol	1-15 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi Findes som depotpræparat.
perphenazin	6-42 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi Kan anvendes til gravide Tabletter bestilles på særlige vilkår Findes som depotpræparat.
zuclopenthixol	2-50 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi Findes som depotpræparat.

Det er fagudvalgets vurdering, at 70% af patienter, der tidligere har været i behandling med antipsykotika, kan behandles med et af de fem 1. og 2. linje præparater. Har patienterne ikke tidligere været behandlet med antipsykotika, vurderer fagudvalget, at 90% af patienterne kan behandles med et af de fem 1. og 2. linje præparater. Olanzapin vil være indiceret til kortere-varende behandling af akut psykotiske tilstande hos en mindre gruppe patienter (ca. 10%), hvor sedation og evt. intramuskulær administration skønnes nødvendig. Præparatvalget i 3. behandlingsforsøg vil afhænge af den forudgående medicinanamnese.

Hvis årsagen til præparatskift er insufficient effekt eller EPS, bør der gennemføres behandlingsforsøg med clozapin i tilstrækkelig dosering og varighed.  
Hvis årsagen til behandlingsskift er bivirkninger, bør der vælges et præparat med alternativ bivirkningsprofil i forhold til de præparater, der har været forsøgt i de første behandlingsforsøg  
Hvis årsagen til behandlingsskift er dårlig compliance bør præparat med mulighed for depotbehandling vægtes højt (se dog særskilt afsnit om dette).

### **Børn og unge:**

Efter udvælgelsen og gennemgang af litteraturen, udvalgte relevante antipsykotiske præparater til vurdering. Præparaterne blev vurderet efter 5 kriterier og herefter opstilledes anbefalinger for 1., 2. og 3. linje præparater opdelt på aldersgrupper (se Bilag J for detaljer om litteratur gennemgang, samt udvælgelse og vurdering af relevante præparater).

**Tabel 2**

<b>Til behandlingsforsøg vælges blandt følgende lægemidler (præparaterne er nævnt i alfabetisk, ikke prioriteret rækkefølge)</b>		
<b>Der henvises i øvrigt til algoritmen (lægemiddelvalg på side 4)</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Dosisinterval i vedligeholdelsesfasen 13- 17 år <sup>125</sup></b>	<b>Særlige karakteristika ift. børn (se i øvrigt behandlingsvejledning for voksne)</b>
aripirazol	10 – 30 mg	Risiko for akatisi. Lav risiko for metaboliske bivirkninger.
paliperidon (oral)	3 – 12 mg	Risiko for dosisafhængige ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) og hyperprolaktinæmi (især doser på > 6 mg)
quetiapin	400 – 800 mg (200 – 400 mg x 2)	Risiko for sedation, ortostatisk hypotension, ringe risiko for EPS. Hos børn og unge er der risiko for dyslipidæmi og nogen vægtstigning. Depottabletten er ikke testet hos børn og unge.
risperidon (oral)	1 – 6 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (især > 4 mg). Hos børn og unge nogen tendens til blodsukker- og vægtstigning. Depotinjektionspræparat er ikke testet hos børn og unge.
clozapin	225-450 mg*	Har effekt hos en del ellers behandlingsresistente patienter. Bør tilbydes patienter tidligst som 3. behandlingsforsøg, hvis årsagen til behandlingsskift er manglende effekt af tidligere anvendte lægemidler. Risiko for udtalt sedation, metaboliske bivirkninger og knoglemarvs-påvirkning, hvorfor specialmonitorering er påkrævet. Ringe risiko for EPS.
olanzapin	10 – 20 mg	Høj forekomst af metaboliske bivirkninger og sedation. Depotinjektionspræparat er ikke testet hos børn og unge.
haloperidol	2 – 9 mg*	Risiko for dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi. Depotinjektionspræparat er ikke testet hos børn og unge.

\*Der forligger ingen FDA/EMA godkendte dosis intervaller for clozapin og haloperidol. De med \* angivne doser er fra Expert Consensus Guideline, Journal of Clinical Psychiatry 2003, 64, suppl 12 <sup>125</sup>. For detaljer, herunder doser til børn se baggrundsnotat bilag J.

**Anbefalinger vedrørende børn og unge (se også tabel 2):**

Clozapin bør kun anvendes til behandlingsresistent skizofreni.

Ziprazidon bør ikke anvendes til børn og unge, så længe der ikke er evidens for signifikant bedre effekt end placebo. (Sertindol, asenapin og amisulprid kan ikke anbefales til børn og unge, så længe der ikke er evidens for effekt).

**13-17 år:**

1. og 2. valg er, i uprioriteret rækkefølge, aripiprazol, quetiapin eller risperidon, som alle tre er godkendt af FDA til behandling af skizofreni hos børn og unge fra 13 år. Quetiapin og risperidon har indgået i komparative studier hvor de ikke har været inferiore på primære outcomes. Aripiprazol er kun sammenlignet med placebo, men har generelt en lav risiko for bivirkninger bortset fra akathisi. Hos børn som er fyldt 15 år bør aripiprazol forsøges først alene fordi det, som det eneste antipsykotikum, har registreret indikation fra EMA i denne aldersgruppe. 3. valg er olanzapin, som placeres her, trods FDA godkendelse og deltagelse i komparative studier, grundet høj risiko for metaboliske bivirkninger. Haloperidol placeres her, trods FDAs godkendelse og deltagelse i komparative studier, pga. af en relativt høj risiko for EPS. Paliperidon placeres her, trods FDA godkendelse, da der er indtil videre ikke er publicerede data fra komparative studier, og der er sparsom klinisk erfaring med det i Danmark til børn og unge.

**Under 13 år:**

Generelt bør man være meget tilbageholdende og helst undgå antipsykotisk behandling hos børn under 13 år. Der er ingen registrerede præparater til indikationen, dvs. der er ingen evidens for effekt på skizofreni hos børn under 13 år. Her er førstevalg derfor først og fremmest baseret på en vægtning af sikkerhedsprofilerne.

1. valg er risperidon, som har registreret indikation hos både EMA og FDA til børn fra 5 år med andre diagnoser, hvorfor risperidon vurderes at være et mere gennemprøvet og sikkert præparat til aldersgruppen.

2. valg er aripiprazol og quetiapin, som hverken har EMA eller FDA indikation for skizofreni for børn under 13, men som er FDA godkendt til brug ved andre diagnoser hos børn (aripiprazol: Bipolar tilstand fra 10 år og iritabilitet ved autisme fra 6 år, quetiapin: Bipolar tilstand fra 10 år).

Som 3. valg medtages ikke længere olanzapin eller paliperidon, da de ikke har FDA eller EMA indikationer til nogen diagnoser under 13 år. Haloperidols FDA godkendelse er uklar, hvorfor den heller ikke medtages. Kun clozapin bibeholdes som mulighed ved behandlingsresistent skizofreni (undersøgt fra 7 år).



**Tabel 3** Algoritme for valg af antipsykotisk behandling til børn og unge med skizofreni

	< 13 år	13-17 år
1. valg	risperidon#	aripiprazol* quetiapin risperidon
2. valg	aripiprazol quetiapin	aripiprazol quetiapin risperidon
3. valg	clozapin (kun behandlingsresistent skizofreni)	olanzapin haloperidol paliperidon clozapin (kun behandlingsresistent skizofreni)

Ingen antipsykotika er godkendt til skizofreni hos børn og unge under 15 år.

\* Aripiprazol er godkendt til skizofreni fra 15 år og til mani fra 13 år

# Risperidon er godkendt til børn fra 5 år på andre indikationer.

Ved 1., 2. og 3. behandlingsforsøg vælges fra de tilgængelige præparater i 1. valggruppen, subsidiært 2. valggruppen. Når disse muligheder er udtømte kan der i de følgende behandlingsforsøg anvendes præparater fra 3. valggruppen. Prioriteringer indenfor de enkelte grupper baseres i vidt omfang på risikovurdering af bivirkningsprofil i relation til den individuelle patient. Clozapin kan vælges ved terapiresistens og tidligst fra 3. behandlingsforsøg.

### **Dosering:**

**Tabel 4: Doser til børn og unge med skizofreni godkendt af FDA**

	<i>Alder</i>	<i>Initialdosis</i>	<i>Dosisinterval i vedligeholdelsesfasen</i>
risperidon	13-17 år	0,5 mg	1-6 mg
paliperidon	12-17 år	3 mg	3-12 mg*
quetiapin	13-17 år	50 mg (25 mg x 2)	400-800 mg (200-400 mg x 2)
olanzapin	13-17 år	2,5-5 mg	10-20 mg
aripiprazol	13-17 år	2 mg	10-30 mg

\* Ved vægt < 51 kg. er maxdosis 6 mg

Se nærmere detaljer om dosering til børn og unge i bilag J

### **5 Lægemiddelvurdering**

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, Fagudvalgets vurdering af disse samt compliance-/conveniencemæssige forhold.

### 5.1 Effekt og bivirkninger

I Davis' metaanalyse fra 2003 var effektstørrelserne af clozapin, amisulprid, risperidon og olanzapin hhv. 0,49, 0,29, 0,25 og 0,21 højere end FGAs. De resterende 6 SGAS var ikke signifikant forskellig fra FGAs<sup>11</sup>. Dette mønster genfindes i den seneste metaanalyse af Leucht et al<sup>19</sup>. Fagudvalgets konklusion er derfor, at kun clozapin har en klinisk betydende fordel sammenlignet med andre antipsykotika. Præparatet er imidlertid udelukket som 1. linje præparat (p.g.a. større risiko for agranulocytose, sammenlignet med andre antipsykotika). Fagudvalget finder, at der ikke er evidens for, at andre antipsykotika har en væsentlig, klinisk betydende fordel vedrørende behandlingseffekt, når de sammenlignes med hinanden, eftersom effektstørrelserne er mindre end 0,3. Fokus i fagudvalget mht. valg af 1., 2. og 3. linjepreparater har derfor været bivirkningsprofilerne af de enkelte antipsykotika.

Antipsykotika kan, som andre lægemidler, inducere en række bivirkninger, hvoraf nogle kan være potentielt livstruende (fx arytmier), livslængdeforkortende (fx metaboliske) og/eller medføre blivende symptomer (fx tardive dyskinesier), som har udtalt betydning for patientens velbefindende. Disse bivirkninger skal naturligvis, som for andre lægemidler, sammenholdes med og afvejes overfor det symptombillede, som ønskes behandlet. Fagudvalget har valgt at fokusere på de kardiologiske, metaboliske og motoriske bivirkninger (EPS) af antipsykotika. Der er forskellige risici for disse bivirkninger blandt antipsykotika. Fagudvalget har besluttet, at den øgede (omend lille) risiko for arytmier, og dermed øget risiko for pludselig uventet hjertedød, medfører at ziprasidon og sertindol, ligesom clozapin, udgår som 1. linje antipsykotika. Metaboliske bivirkninger og/eller EPS anses af fagudvalget som værende "ligeværdige" bivirkninger, hvad angår påvirkning af den enkelte patient. EPS kan indtræde akut, mens de metaboliske bivirkninger ofte debuterer mere subakut. Begge typer af bivirkninger kan udvikle sig yderligere ved fortsat behandling. I visse tilfælde, som f.eks. tardive dyskinesier og metaboliske forstyrrelser, kan bivirkningerne persistere til gene for patientens helbred og generel velfærd (selv efter ophør med det lægemiddel der medførte bivirkningen).

Se Bilag J vedr. effekt og bivirkninger hos børn og unge

### 5.2 Motoriske bivirkninger ved antipsykotisk behandling

Til evaluering af den relative risiko for induktion af EPS har fagudvalget benyttet GRADE-metodikken appliceret på meta-analysen af Rummel-Kluge et al. 2012<sup>25</sup>. Meta-analysen af Rummel-Kluge et al. 2012<sup>25</sup> viste følgende: Quetiapin medførte mindre brug af antiparkinson midler i alle tilgængelige sammenligninger (olanzapin, risperidon og ziprasidon). Risperidon resulterede i mere brug af antiparkinson midler end clozapin, olanzapin, quetiapin og ziprasidon med ingen signifikant forskel sammenlignet med amisulprid og aripiprazol. Når studier med daglige doser over 6 mg risperidon blev ekskluderet, var der ikke længere forskel mellem risperidon, olanzapin og ziprasidon. Når risperidon dosis var under 4 mg daglig var det ikke længere en signifikant forskel mellem risperidon og quetiapin, men der var fortsat en signifikant forskel sammenlignet med olanzapin. Aripiprazol var associeret med mere brug af antiparkinson medicin end olanzapin, men der var ingen signifikant forskel sammenlignet med risperidon. Amisulprid udviste ingen signifikant forskel i forhold til tilgængelige sammenligninger (olanzapin, risperidon og ziprasidon). Olanzapin medførte mindre brug af antiparkinson midler end aripiprazol, risperidon og ziprasidon med ingen forskel sammenlignet med amisulprid og clozapin og højere brug sammenlignet med quetiapin. Når studier med brug af højere dosis af olanzapin end 20 mg daglig blev ekskluderet, var der ikke længere statistisk signifikant forskel sammenlignet med quetiapin. Ziprasidon var associeret med statistisk signifikant højere brug af antiparkinson medicin end olanzapin og quetiapin med ingen forskel sammenlignet med clozapin og amisulprid. Clozapin medførte mindre brug af antiparkinson

midler end risperidon og med ingen signifikant forskel sammenlignet med olanzapin og ziprasidon.

Se bilag J vedr. motoriske bivirkninger ved antipsykotisk behandling hos børn og unge.

### **5.2.1 Motoriske bivirkninger ved antipsykotisk behandling med FGA**

Fagudvalget har udvalgt 3 FGA. De 3 udvalgte FGA er haloperidol, perphenazin og zucloperthixol, fordi de efter fagudvalgets vurdering er de 3 mest anvendte FGA i Danmark til behandling af psykotiske tilstande (præparater som primært anvendes i lave doser til behandling af angst- og uro-tilstande er ikke medtaget her). I Danmark behandles psykotiske tilstande som udgangspunkt med et SGA på grund af mindre risiko for udvikling af EPS (se f.eks. Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år (2007) ([www.sst.dk](http://www.sst.dk))). Risikoen for EPS varierer mellem de forskellige grupper af FGAs, således at lavdosis FGA (f.eks. haloperidol) med kraftig dopamin D2 receptor blokade i udtalt grad inducerer EPS. Middeldosis FGA (f.eks. perphenazin og zucloperthixol) med moderat dopamin D2 receptor blokade inducerer EPS i moderat grad, mens højdosis FGA med mere beskedne dopamin D2 blokade i mere beskedne grad inducerer EPS ([www.medicin.dk](http://www.medicin.dk)). Induktion af EPS er dosisafhængig, hvorfor EPS som oftest øges ved stigende dosis.

Flere Cochrane reviews har vurderet EPS bivirkningsprofilerne af de 3 udvalgte FGAs (haloperidol, perphenazin og zucloperthixol)<sup>12, 13, 14, 15, 16, 17, 18</sup>. Det gælder specielt for perphenazins og zucloperthixols vedkommende, at der findes forholdsvis få studier, at mange af studierne er af ældre dato og ikke lever op til de kvalitetskrav, som er gældende nu om dage, og at studierne er af kortere varighed (typisk få måneder). Forfatterne til Cochrane reviewet om haloperidol mener også, at data for dette præparat er mangelfuld, og at det er vanskeligt sikkert at beskrive alle facetter af præparatets effekt og bivirkningsprofil. Haloperidol inducerer EPS med øget risiko for akut dystoni (effektstørrelse = 8,52), parkinsonistiske symptomer (effektstørrelse = 11,65), dyskinesier og tardive dyskinesier (effektstørrelse = 2,87) og akathisi (effektstørrelse = 2,57) og øget forbrug af antiparkinsonmedicin (effektstørrelse = 2,69) sammenlignet med placebo<sup>15</sup>. Perphenazin inducerer EPS med øget risiko for dystoni (effektstørrelse = 1), parkinsonistiske symptomer (effektstørrelse = 7), og øget forbrug af antiparkinsonmedicin (effektstørrelse = 3) sammenlignet med placebo<sup>13</sup> sammenlignet med placebo<sup>13</sup>. Zucloperthixol inducerer EPS med en effektstørrelse = 5,73 sammenlignet med placebo<sup>18</sup>.

Det er fagudvalgets vurdering, at haloperidol p.g.a. præparatets udtalte risiko for at inducere EPS bør placeres som 3. linje præparat. Perphenazin og zucloperthixol inducerer også EPS, men dog mindre udtalt end for haloperidols vedkommende. Der findes kun få head-to-head studier, men de foreliggende kliniske data indikerer risiko for EPS med effektstørrelser  $\geq 1$  for perphenazin og zucloperthixol, hvorfor fagudvalget vurderer, at de ligeledes bør placeres som 3. linje præparater.

Se bilag J vedr. motoriske bivirkninger ved antipsykotisk behandling hos børn og unge.

### **5.3 Metaboliske bivirkninger ved antipsykotisk behandling**

Mortaliteten blandt patienter med skizofreni er 2-3 gange større end blandt baggrundsbefolkningen, hvilket betyder, at levetiden er reduceret med 15-20 år. Størstedelen af den øgede mortalitet skyldes naturlige dødsårsager og menes væsentligst forårsaget af livsstilsfaktorer og komorbid somatisk sygdom, herunder især kardiovaskulær sygdom. Fagudvalget vurderer det derfor vigtigt at inddrage risikoen for metaboliske bivirkninger som grundlag for præparatvalg, da de metaboliske bivirkninger giver en øget risiko for diabetes og kardiovaskulær sygdom. I denne vurdering indgår både risikoen for vægtøgning, lipidforandringer og øget blodsukker.

**Vægtændring:** Resultaterne viser, at olanzapin og clozapin adskiller sig fra de øvrige præparater ved at inducere vægtøgning af moderat størrelse.

**Kolesterolændring:** Resultaterne viser, at olanzapin og quetiapin påvirker kolesterolniveauet mest negativt, mens aripiprazol og ziprasidon påvirker det mindst.

**Glukoseændring:** Resultaterne viser, at olanzapin påvirker blodglukose-værdien negativt, men effektstørrelsen er mindre end for vægtøgning og kolesterolændring.

Se Bilag J vedr. metaboliske bivirkninger ved antipsykotisk behandling hos børn og unge

### **5.3.1 Samlet vurdering af de metaboliske bivirkninger for de undersøgte SGAs**

Blandt de undersøgte antipsykotiske præparater er der således samlet set kun ét af de undersøgte antipsykotiske lægemidler, olanzapin, der på alle 3 metaboliske effektmål adskiller sig fra de øvrige. Clozapin producerer også en vægtøgning af moderat effektstørrelse, men er på forhånd ekskluderet som førstevalgs-præparat grundet risikoen for knoglemarvspåvirkning. Fagudvalget vurderer, at forskellen mellem olanzapin og de øvrige nævnte lægemidler er af en størrelse med klinisk betydning for risikoen for at udvikle diabetes eller kardiovaskulær sygdom. Da påvirkningerne imidlertid kumuleres over en årelang behandling har fagudvalget vurderet, at selv påvirkninger af relativ beskeden effektstørrelse må forventes at øge risikoen for kardiovaskulær morbiditet og tidlig død. Da det overordnede princip i forbindelse med behandling med antipsykotiske lægemidler er "no harm" finder fagudvalget det relevant på bivirkningssiden at tillægge små til moderate effektstørrelser betydning.

Se bilag B for yderligere information.

Se bilag J vedr. metaboliske bivirkninger ved antipsykotisk behandling af børn og unge.

### **5.3.2 Samlet vurdering af metaboliske bivirkninger ved behandling med FGAs sammenlignet med SGAs**

I forhold til SGAs (fraset olanzapin og clozapin, som må betragtes som en særlig kategori) er der (ud fra de foreliggende data) ikke grund til at antage, at de tre nævnte FGAs, og specielt middeldosis præparaterne adskiller sig væsentligt mht. metaboliske bivirkninger

Se bilag B for yderligere information.

Se bilag J vedr. metaboliske bivirkninger ved antipsykotisk behandling af børn og unge.

### **5.4 Bivirkninger relateret til prolaktinstigninger ved antipsykotisk behandling**

Blokade af dopamin-D2 receptorer i hypofysen medfører en øget sekretion af prolaktin. Mange FGAs, samt visse SGAs angives hyppigt at medføre prolaktinstigning. Prolaktinstigning ses hyppigere hos kvinder, og prolaktin supprimerer her ovulationen med risiko for menstruationsforstyrrelser, amenoré og på sigt en øget risiko for osteoporose pga. lavt østrogenniveau.

Amisulprid, risperidon, paliperidon og i en vis grad olanzapin medfører hyppigere prolaktinstigning sammenlignet med andre SGAs. Prolaktinstigning er her dosisafhængig og det forhøjede prolaktinniveau medfører en højere forekomst af bivirkninger som amenore, galaktore og gynækomasti. Seksuel dysfunktion ses ikke hyppigere end for andre antipsykotika. Der er ikke entydig evidens for, at risperidon og paliperidon i lavere doser er forbundet med flere prolaktinrelaterede bivirkninger end andre SGAs, men påvirkning af en normal pubertetsudvikling hos børn eller øget risiko for osteoporose hos kvinder på lang sigt kan ikke udelukkes.

Se Bilag J vedr. prolaktinstigning ved antipsykotisk behandling hos børn og unge.

### **5.5 Værdier og præferencer**

Fagudvalget har arbejdet ud fra den forudsætning, at der ikke eksisterer klinisk betydelige fordele i effekt mellem eksisterende antipsykotika (fraset clozapin). Fagudvalget har derfor som 1. linje præparater valgt de fem antipsykotika, som vurderes at have den mest gunstige bivirkningsprofil.

Se bilag J vedr. værdier og præferencer ved antipsykotisk behandling af børn og unge.

### **5.6 Compliance/convenience/praktiske forhold**

Tablet quetiapine skal p.g.a. kort halveringstid administreres to gange i døgnet. Hvis dette har været forsøgt og ikke er mulig, f.eks. p.g.a. kognitive problemstillinger, kan ekstenderet release formulering (depottabletter) overvejes. Depottabletten skal indtages på tom mave (1 time før måltid), hvilket kan svække den ellers tilsyneladende compliancemæssige fordel ved éngangsdosering. Da quetiapin virker sederende er der erfaring for, at det i nogle tilfælde kan være en fordel at give en lidt højere dosis om aftenen og en lidt lavere dosis om dagen. Der henvises til Bilag F om Depotbehandling.

Hvis der generelt viser sig at være compliance problemer, specielt hvis dette skyldes ambivalens eller cognitive problemstillinger bør antipsykotika depotbehandling overvejes.

### **5.7 Patientsikkerhed**

Ved systematisk gennemgang af patientsikkerhedsmæssige aspekter ved behandling med nuværende registrerede præparater, som er omfattet af dette baggrundsnotat, mener fagudvalget ikke, at der er tilstrækkelige faglige dokumenterede forskelle, der kan begrunde præferencer for et (eller flere) af præparaterne.

Ved individuelle forhold med væsentlig indflydelse på patientsikkerheden, kan valg af lægemiddel ud fra prioriteret rækkefølge fraviges. Det kan eks. være som følge af compliancemæssige forhold, da behandlingssvigt er forbundet med alvorlige risici.

Klinikerne skal uanset valg af præparat sikre patientsikkerheden gennem en systematisk vurdering af patientsikkerhedsmæssige aspekter, herunder:

- Monitorering af udvalgte parametre ex. glykæmisk monitorering og EKG-undersøgelse
- Risiko for fejdosering ved præparat/dosis-skift samt overgang til depotformulering
- Dosisjustering for særlige patientgrupper ex. ældre
- Grundig instruktion i korrekt administration (ex. korrekt indgiftstidspunkt, +/- samtidig fødeindtagelse, glemt dosis)
- Korrekt lægemiddelhåndtering og indgift ex. rekonstituering
- Information om korrekt opbevaring

Ved skift af præparat skal patienten altid instrueres om alle relevante forhold oplistet ovenfor på ny.

### **5.8 Konklusion vedr. lægemidlerne**

Fagudvalget rekommanderer, at lægemidlerne amisulprid (450 mg p.o.pr. døgn), aripiprazol (20 mg p.o. pr. døgn), paliperidon (6 mg p.o. pr. døgn), quetiapin (ikke retard, 500 mg p.o. pr. døgn) og risperidon (4 mg p.o. pr. døgn) som ligestillede lægemidler i ækvieffektive doser ved valget til 1.- eller 2. linje præparater.

Se punkt 4.2 for konklusion vedr. lægemidlerne til børn og unge.

## **6 Behandlingskriterier**

Medicinsk behandling af psykotiske tilstande indenfor F20-29 området vil som hovedregel være indiceret. Patienter med diagnosen skizotypisk sindslidelse (F21) vil højst opleve korte perioder med psykoser, men vil alligevel ofte profitere af længerevarende antipsykotisk medicinsk behandling.

### **6.1 Behandling af ældre (+65-årige)**

Afsnittet omhandler antipsykotisk behandling af ældre med paranoid psykose og skizofreni, herunder ældre patienter med tidlig debut (før 40-års alder), sen debut (40-60 år) eller meget sen debut (efter 60-års alder) af skizofreni.

Der er sparsom evidens for antipsykotisk behandling af ældre patienter med skizofreni eller paranoid psykose. Overordnet set forekommer risperidon og olanzapin at være bedst

undersøgt hos ældre med skizofreni, og risperidon anbefales som førstevalgspræparat i de amerikanske Expert Consensus Guidelines til behandling af både paranoid psykose og skizofreni hos ældre.

Ældre patienter er generelt mere følsomme overfor bivirkninger af antipsykotiske præparater. Dette beror på farmakokinetiske og især farmakodynamiske forhold. På grund af den øgede følsomhed overfor bivirkninger, eksempelvis EPS, antikolinerge effekter, ortostatisme, kardiotoxicitet, vil risk-benefit ratio for antipsykotisk behandling af ældre ofte være mere ugunstig end hos yngre. Antipsykotisk behandling af ældre er i nogle undersøgelser forbundet med øget mortalitet og øget forekomst af cerebrovaskulære episoder. Risikoen synes særligt at være forbundet med behandling af ældre med demenssygdom, og det er endnu uafklaret, om der også er øget risiko ved behandling af ældre med skizofreni og paranoide psykoser. Se bilag D for yderligere information.

## **6.2 Behandling af gravide og ammende**

### **6.2.1 Behandling af gravide kvinder med antipsykotiske lægemidler**

Behandling af gravide kvinder med antipsykotiske lægemidler er i mange tilfælde nødvendig for, at kvinden kan gennemføre graviditeten og ikke mindst efterfølgende kan være i stand til at tage vare på barnet. Dog bør der udvises tilbageholdenhed med behandling af antipsykotiske lægemidler, da det ikke kan udelukkes, at der er en øget risiko for teratogen effekt. Det er derfor vigtigt, at lægen rådgiver kvinder i den fertile alder, som er i behandling med antipsykotiske lægemidler, om prævention og om mulige problemer og risici ved at gennemføre en graviditet. Såfremt kvinden alligevel ønsker at blive gravid, er mængden af data størst for perfenazin og olanzapin med mindst 500 gravide eksponerede for hvert af de to lægemidler uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning. En lille øget risiko kan ikke udelukkes. Oftest er situationen dog den, at kvinden allerede er 6-10 uger henne i graviditeten, inden hun henvender sig, hvorved en eventuel skade på fosteret allerede kan være sket. Om der herefter skal ske et eventuelt behandlingsskift, afhænger af risikoen ved det aktuelle præparat anvendt i 2. og 3. trimester samt den skønnede risiko for recidiv af sindslidelsen. I alle tilfælde tilstræbes behandling med den lavest mulige effektive dosis - eventuelt monitoreret med måling af plasmakoncentrationer. Opstart af depotpræparater bør undgås, da det er vanskeligt at foretage hurtige dosisjusteringer. Man kan i det enkelte tilfælde kontakte de regionale klinisk farmakologiske enheder med henblik på råd og vejledning.

Se bilag E for yderligere information.

### **6.2.2 Behandling af ammende med antipsykotika**

Såvel fordele som ulemper ved amning bør indgå i overvejelserne om, hvorvidt amning skal etableres, da en mulig risiko for påvirkning af barnet ikke kan udelukkes, selv om de fleste antipsykotiske lægemidler kun i ringe grad passerer over i modermælken. Hvis ønsket om amning fastholdes, vil monoterapi med (i ikke prioriteret rækkefølge) perfenazin, olanzapin, quetiapin eller risperidon være anset som det sikreste lægemiddelvalg under amning.

Se bilag E for yderligere information.

## **6.3 Depotbehandling**

Flere antipsykotiske præparater tilbydes formuleret således, at de kan indgives parenteralt som depot, sædvanligvis dybt intramuskulært glutealt eller i deltoideus. En væsentlig forlængelse af den effektive virkningstid muliggøres ved en gradvis frigivelse af det aktive molekyle til blodbanen, hvorved en tilsigtet protraheret antipsykotisk effekt opnås. Effekten kan klinisk opretholdes i omkring 2-4 uger, hvorefter ny injektion gives.

Vigtigheden af kontinuerlig antipsykotisk behandling ved skizofreni er veldokumenteret. Leucht<sup>19</sup> har i en nyere metaanalyse fundet, at risikoen for tilbagefald er omkring 25 % ved antipsykotisk behandling, sammenlignet med 69 % i en tilsvarende placebo gruppe. I samme metaanalyse anføres at 10 % af de medicinerede blev genindlagt sammenlignet med 25 % af de som modtog placebo.

Ophør med antipsykotisk behandling er derfor et generelt problem i skizofrenibehandling og kan iagttages både i randomiserede kliniske studier og i naturalistiske observationsstudier. Sammenfattende peger undersøgelser entydigt på en betydelig tilbagefaldsrisiko ved ophør af antipsykotisk medicinering. Naturalistiske forløbsundersøgelser finder at genindlæggelsesrisikoen nedsættes betydeligt ved antipsykotisk depotbehandling. Depotbehandling har samme kliniske effekt som tilsvarende perorale behandling og kan for den enkelte patient derfor overvejes, især som hjælp til at fastholde den medicinske behandling over længere tid, og derved mindske tilbagefalds- og genindlæggelsesrisikoen. Der er ikke evidensgrundlag for behandling af børn og unge med depotpræparater. Se bilag F for yderligere information.

### **7 Monitorering af effekten**

Monitorering af psykosesyntomer finder sted ved en klinisk vurdering. Der findes endnu ikke såkaldte endofænotyper, som på mere kvantitativ vis kan anvendes som monitoreringsinstrument. Graden af psykopatologi kan med fordel kvantificeres i daglig klinik ved anvendelse af psykopatologi-ratingskalaer.

Monitorering af bivirkninger afhænger af, hvilken bivirkning der undersøges. Motoriske bivirkninger til antipsykotisk behandling monitoreres ved klinisk vurdering, evt. ved brug af ratingskalaer. Metaboliske og kardiovaskulære bivirkninger til antipsykotisk behandling vurderes ved EKG, blodprøvesvar, blodtryksmåling, og måling af livvidde i.h.t. Sundhedsstyrelsens vejledning. Gælder også børn og unge.

### **8 Individualiseret behandling**

De antipsykotiske lægemidler udviser stor interindividuel variation i deres dosis-effekt relation. De fleste antipsykotika elimineres ved hepatisk metabolisme via cytokrom P450-enzymet (CYP), mens enkelte antipsykotika (amisulprid, paliperidon) overvejende elimineres ved renal ekskretion. For de førstnævnte antipsykotika gælder det således, at aktiviteten af de involverede CYP-enzymet bliver afgørende for den enkelte patients evne til at eliminere det pågældende lægemiddel.

Den ordinerede dosis er ofte en usikker prædiktør for klinisk effekt, og dette er rationalet for anvendelse af plasmamonitorering (TDM), hvor bestemmelse af lægemiddelkoncentrationen i plasma eller serum tillader en dosisoptimering med henblik på at opnå bedst mulig klinisk effekt og tolerabilitet. TDM gør det muligt at kompensere for den farmakokinetiske variation og afdække problemer med compliance. Imidlertid er koncentrations-effekt relationen ikke kortlagt tilstrækkeligt for alle antipsykotika. I skrivende stund er evidensen for TDM bedst for amisulprid, clozapin, haloperidol, olanzapin og perfenazin.

CYP2C19 eller CYP2D6 genotypebestemmelse kan ikke anbefales som rutine, idet disse CYP-enzymet kun i relativt beskedent omfang har betydning for de antipsykotiske lægemidlers farmakokinetik. Kendskabet til patientens genotype vil derfor sjældent være vejledende for dosering. Gælder også børn og unge.

Se bilag G for yderligere information.

### **9 Skiftekræterier**

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

patienter i antipsykotisk behandling vil opleve fuldstændig symptomfrihed uden bivirkninger, bør man i hvert enkelt tilfælde vurdere situationen nøje og i første omgang sammen med patienten se, om problemet kan mindskes ved dosisændring (dosisøgning ved persisterende symptomer og dosisreduktion ved bivirkninger). Man bør endvidere sikre sig, at compliance er tilfredsstillende, og patienten ikke har et pågående misbrug af alkohol eller euforiserende stoffer, eller er blevet sat i behandling med et andet præparat, som interfererer med de farmakokinetiske forhold. Er de psykiatriske restsymptomer yderst beskedne og bivirkningerne få, vil det ofte være hensigtsmæssigt at fortsætte den pågældende behandling. Hvis problemerne er betydelige og persisterer, bør præparatskift diskuteres med patienten, i hvilken forbindelse, der bør informeres om mulige alternative antipsykotiske præparater og deres effekter.

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

Ved væsentlige og persisterende psykiatriske symptomer på trods af antipsykotisk behandling i sufficente doser i tilstrækkelig lang tid (4-8 uger), bør præparatskift forsøges. Hvis der efter et par ugers antipsykotisk behandling i sufficente doser ikke har været antipsykotisk effekt bør der skiftes til andet antipsykotikum. Dersom der observeres delvis effekt efter et par ugers behandling bør behandling med dette præparat fortsætte i yderligere 2-4 uger før muligt præparatskift overvejes. Dette er naturligvis under forudsætning af acceptable bivirkninger. Hvis der heller ikke kan opnås tilfredsstillende effekt med præparat B, bør behandling med clozapin diskuteres med patienten og om muligt forsøges.

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

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

- Øjeblikkeligt præparatskift, hvor præparat A seponeres samtidig med, at præparat B ordineres i fuld dosis,
- Krydstitrering, hvor præparat A reduceres gradvist samtidig med, at dosis af præparat B øges gradvist
- Plateau krydstitrering, hvor dosis af præparat A fastholdes samtidig med at dosis af præparat B øges. Først når fuldt dosisniveau af præparat B er nået, påbegyndes dosisreduktion og efterfølgende seponering af præparat A.

Gælder også børn og unge.



Se bilag H for yderligere information.

### **10 Seponeringskriterier/Behandlingsvarighed**

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

Hos førsteepisode patienter anbefales 1-2 års behandling. Ved patienter med ét tidligere tilbagefald anbefales 2-5 års behandling og for patienter med gentagne tilbagefald anbefales mere end 5 års behandling (og muligvis livslang behandling)<sup>20</sup>.

Der eksisterer ikke solid dokumentation for, hvorledes en evt. forsøgsmæssig udtrapning af antipsykotisk medicinsk behandling skal foretages. Hovedreglen må være, at udtrapning kun er relevant ved remission af psykosesymptomerne, og at det i så fald foregår langsomt (måneder til år) med øget opmærksomhed fra patientens, pårørendes og behandlerens side på klinisk tegn på psykotisk tilbagefald. Dette kan f.eks. være dårligere nattesøvn, tiltagende isolation og øget angstniveau. Patient og pårørende skal før evt. udtrapning naturligvis nøje informeres om disse tegn på tilbagefald.

For børn og unge er der for få langtidsstudier til at danne grundlag for konkrete anbefalinger vedrørende behandlingsvarighed, men det bør tages i betragtning at der er høj risiko for tilbagefald i 1-2 år efter en akut psykotisk episode<sup>89</sup>.

### **11 Polyfarmaci i behandlingen af psykotiske lidelser i det skizofrene spektrum**

Antipsykotisk polyfarmaci er generelt forbundet med en højere samlet dosis og flere bivirkninger end antipsykotisk monoterapi, mens der overordnet set ikke er dokumentation for en bedre behandlingsmæssig effekt. Derfor må antipsykotisk polyfarmaci generelt frarådes, men det kan være indiceret at anvende kombinationsbehandling hos patienter med behandlingsresistent skizofreni, hvor også monoterapi med clozapin har vist sig insufficient. Gælder også børn og unge.

Se bilag I for yderligere information.

## 12 Algoritme

### Valg af behandling - 1. og 2. linje præparater

Præparaterne er listet i alfabetisk rækkefølge. Gælder voksne over 18 år.

	Lægemiddel	Særlige karakteristika, der anvendes som kriterier for udvælgelse af lægemiddel	% -andel
<p><i>1. linje: Ved rekommandation anføres ét af de anførte lægemidler ud fra den opnåede lægemiddelpris (jvf. Sammenligningsgrundlag)</i></p> <p><i>2. linje: Ved rekommandation anføres i prioriteret rækkefølge de anførte lægemidler, som ikke er 1. valg ud fra den opnåede lægemiddelpris (jvf. Sammenligningsgrundlag)</i></p>	amisulprid	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (særlig udtalt ved doser > 600 mg dgl., men ses også ved lavere dosering) Udskilles overvejende renalt (obs nyrefunktion)	Debuterende patienter (1. linje): 90%
	aripirazol	Akatisi	
	paliperidon	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (især ved doser > 6 mg dgl.) Findes som depotinjektionspræparat Udskilles overvejende renalt (obs nyrefunktion)	
	quetiapin	Sedation, ortostatisk hypotension, antikolinerge bivirkninger, beskedent risiko for EPS	
	risperidon	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (særlig udtalt ved doser > 4 mg dgl.) Findes som depotinjektionspræparat	

Efter 2. behandlingsforsøg anvendes clozapin eller evt. andet 2. linjepræparat. Hvis clozapin eller resterende 2. linje præparater ikke anvendes, går man videre til 3. linjepræparater.

**B. Behandling af patienter som er eller har været i medicinsk behandling for psykoser – MEN som har behov for at skifte lægemiddel pga. utilfredsstillende respons.**

	Lægemiddel	Særlige karakteristika, der anvendes som kriterier for udvælgelse af lægemiddel	% -andel
<p><i>Ved rekommandation anføres lægemidlerne ud fra den opnåede lægemiddelpris (jvf. Sammenligningsgrundlag)</i></p> <p><i>2. linje:</i> <i>Ved rekommandation anføres i prioriteret rækkefølge de anførte lægemidler, som ikke er 1. valg ud fra den opnåede lægemiddelpris (jvf. Sammenligningsgrundlag)</i></p>	amisulprid	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (særlig udtalt ved doser > 600 mg dgl., men ses også ved lavere dosering) Udskilles overvejende renalt (obs nyrefunktion)	Samlet 70% for de 5 anførte lægemidler
	aripirazol	Akatisi	
	paliperidon	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (især ved doser > 6 mg dgl.) Findes som depotinjektionspræparat Udskilles overvejende renalt (obs nyrefunktion)	
	quetiapin	Sedation, ortostatisk hypotension, beskednen risiko for EPS	
	risperidon	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (særlig udtalt ved doser > 4 mg dgl.) Findes som depotinjektionspræparat	

Efter 2. behandlingsforsøg anvendes clozapin eller evt. andet 2. linjepræparat. Hvis clozapin eller resterende 2. linje præparater ikke anvendes går man videre til 3. linjepræparater, som udgøres af følgende lægemidler (valget træffes i overensstemmelse med de patientspecifikke forhold, der er angivet under bemærkninger).

Lægemiddel	Dosering pr. døgn	Bemærkning/specialpopulation
clozapin	100-900 mg	Har effekt hos en del ellers behandlingsresistente patienter. Bør tilbydes alle patienter som 3. behandlings-forsøg, hvis årsagen til behandlingsskift er manglende effekt af tidligere anvendte lægemidler. Udtalt sedation, metaboliske bivirkninger og risiko for knoglemarvs-påvirkning, hvorfor specialmonitorering er påkrævet. Ringe risiko for EPS.
olanzapin	5-20 mg	Høj forekomst af metaboliske bivirkninger og sedation. Findes som depotpræparat. Kan anvendes til gravide.
sertindol	12-24 mg	Kardiel monitorering påkrævet grundet risiko for QT-forlængelse
ziprasidon	40-160	Kræver god compliance grundet dosering flere gange dagligt og i forbindelse med fødeindtag. Kardiel monitorering grundet risiko for QT-forlængelse
<b>FGA:</b>		
haloperidol	1-15 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi Findes som depotpræparat
perphenazin	6-42 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi Kan anvendes til gravide Tabletter bestilles på særlige vilkår Findes som depotpræparat
zuclopenthixol	2-50 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi Findes som depotpræparat

Se punkt 4.2 for behandlingsalgoritme for børn og unge.

### **13 Monitorering af lægemiddelforbruget**

Fagudvalget vurderer, at 70% af patienter, som er i behandling med antipsykotika eller tidligere har været behandlet med antipsykotika, kan behandles med de fem 1. og 2. linjepræparater (for børn og unge de tre valgte præparater). Dette skyldes bl.a., at skizofrene patienter udgør en meget heterogen patientpopulation med meget forskellig følsomhed for antipsykotikas potentielle bivirkninger (således er f.eks. nogle patienter er meget følsomme overfor EPS bivirkninger, mens andre er meget følsomme overfor metaboliske bivirkninger). Under halvdelen af patienter skønnes at have tilfredsstillende terapeutisk effekt af et givent præparat med samtidig acceptabel bivirkningsprofil, hvorfor præparatskift mere vil være reglen end undtagelsen som tidligere anført. Fagudvalget vurderer endvidere, at 90% af debuterende patienter kan behandles med 1. og 2. linjepræparat.

Retspsykiatriske patienter med psykoser er komplekse og udgør en helt særlig problematik, hvor man oftere vil ende i 3. linie præparater såsom clozapin eller FGA. Opfølgningen kompliceres yderligere af, at en del af de retspsykiatriske patienter behandles med antipsykotika på indikationer (fx uro og udadreagerende adfærd), som ligger udenfor denne behandlingsvejledning. Fagudvalget har derfor valgt ikke at opstille mål for monitorering af

lægemiddelforbrug for de retspsykiatriske afdelinger.

#### **14 Revurderingskriterier**

Fagudvalget anbefaler, at der sker en revurdering, når der er indtrådt ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, herunder når relevante nye præparater er godkendt eller når nye indikationer for kendte antipsykotika foreligger, f.eks. indenfor behandling af børn og unge med psykoser.

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Anders Fink-Jensen, Formand</b>, Professor, dr. med, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab</p> <p><b>Ib Rasmussen</b>, overlæge, udpeget af Region Nordjylland</p> <p><b>Anne Grethe Viuff</b>, overlæge, udpeget af Region Midtjylland</p> <p><b>John Teilmann Larsen</b>, overlæge, klinisk lektor, ph.d., udpeget af Region Syddanmark</p> <p><b>Michael Schmidt</b>, ledende overlæge, udpeget af Region Sjælland</p> <p><b>Linda Peacock</b>, overlæge, udpeget af Region Hovedstaden</p> <p><b>Anne Dorte Stenstrøm</b>, Afdelingslæge, speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri, klinisk lektor, ph.d., udpeget af Dansk Selskab for Børne- og Ungdomspsykiatri</p> <p><b>Dorte Glintborg</b>, farmaceut, udpeget af Sundhedsstyrelsen (indtil 1. september 2013)</p> <p><b>Kim Brøsen</b>, overlæge, professor, dr. med, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)</p> <p><b>Marianne Lund Gudik-Sørensen</b>, Klinisk farmaceut, udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)</p> <p><b>Birte Yding Glenthøj</b>, professor, overlæge, dr. med, udpeget af formanden</p> <p><b>Anne Katrine Pagsberg</b>, overlæge, speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri, lektor, ph.d., udpeget af formanden</p> <p><b>Lone Baandrup</b>, læge, ph.d., udpeget af formanden</p>
-----------------------------------	--

#### **Ændringslog:**

<b>Version:</b>	<b>Dato:</b>	<b>Ændring:</b>
1.0	Juni 2013	
1.1	August 2013	Bilag J udfærdiget og tilføjet
1.2	Oktober 2013	Ændring af markering for aripiprazol vedr. indikation hos børn og indsat bemærkning vedr. retspsykiatriske pt i afsnit 13
1.3	November 2013	Rettet fejl i dosis bilag J s. 46

## **15 Bilag**

**Bilag A: Motoriske bivirkninger ved antipsykotisk behandling**

**Bilag B: Metaboliske bivirkninger ved antipsykotisk behandling**

**Bilag C: Bivirkninger relateret til prolaktinstigninger ved antipsykotisk behandling**

**Bilag D: Behandling af ældre (+65-årige)**

**Bilag E: Behandling af gravide og ammende**

**Bilag F: Depotbehandling**

**Bilag G: Individualiseret behandling**

**Bilag H: Skiftekrævier**

**Bilag I: Polyfarmaci i behandlingen af psykotiske lidelser i det skizofrene spektrum**

**Bilag J: Børn og unge**

**Bilag K: Metaanalyse**

**Bilag L: Valg af lægemiddel**

**Bilag M: Referencer**

## **Bilag A: Motoriske bivirkninger ved antipsykotisk behandling**

Neurologiske bivirkninger ved antipsykotisk behandling beror på blokade af D2 receptorerne relateret til de nigrostriatale nervebaner i CNS og kan ofte udgøre en stor subjektiv belastning for patienten. Der skal derfor altid i forløbet foretages en løbende og systematisk evaluering af neurologiske bivirkninger, ideelt ved anvendelse af et objektivi scoringsinstrument som UKU (Udvalget for Kliniske Undersøgelser), BAS (Barnes Akathisia Scale) eller SAS (Simpson Angus Scale).

EPS opdeles i *akutte* og *kroniske*. De akutte EPS omfatter akathisi, dystoni og parkinsonisme. De kroniske EPS omfatter tardiv dyskinesi, som kan udvikles efter længere tids antipsykotisk behandling med især FGAs, men ses også efter behandling med SGAs. Undersøgelser hvor SGA sammenlignes med et FGA som f.eks. haloperidol har vist, at FGA medfører en betydeligt højere risiko for udvikling af EPS. Undersøgelserne, der ofte blev indledt med en meget kort udvaskningsperiode efter tidligere antipsykotisk behandling med FGA, har ikke været tilstrækkeligt sensitive til at vurdere SGAs potentiale i forhold til udvikling af EPS. De har desuden ikke gjort det muligt at vurdere de enkelte SGAs relative risiko for udvikling af EPS.

Der er publiceret head-to-head studier, som direkte sammenligner SGA, og derved muliggøres en prioritering mellem de mest anvendte SGA i forhold til risikoen for udvikling af neurologiske bivirkninger. Denne faktor kan således indgå som en af flere parametre ved den individuelle udvælgelse af medicinsk behandling til den enkelte patient. Til evaluering af den relative risiko for induktion af EPS har fagudvalget benyttet GRADE-metodikken appliceret på en større metaanalyse fra 2012 (37). Meta-analysen omfatter søgning af Cochrane Schizophrenia Group (CSG) registret for klinisk kontrollerede lægemiddelforsøg, der sammenligner peroralt administreret *amisulprid*, *aripirazol*, *clozapin*, *olanzapin*, *quetiapin*, *risperidon*, *sertindol*, *ziprasidon* og *zotepin* head-to-head i behandling af patienter med diagnoser indenfor ICD10 spektret F20-F29. Ud af oprindeligt 642 udvalgte studier fandt man 54 klinisk kontrollerede studier med tilstrækkelige data til, at de kunne indgå i metaanalysen.

**Primære effektmål** defineres i metaanalysen som:

*Administration af et antiparkinson lægemiddel mindst én gang i behandlingsforløbet.*

Det primære effektmål er valgt som udtryk for det bedst opnåelige globale mål for tilstedeværelsen af uønskede EPS i de indgående randomiserede kliniske undersøgelser, da monitorering af EPS ved brug af ratingskalaer ofte har vist sig vanskeligt at gennemføre. Systematisk registrering af EPS i et struktureret scoringsinstrument (UKU, BAS, SAS) fandtes kun i et mindretal af undersøgelserne.

**Sekundære effektmål** er defineret som:

*Ændring fra baseline til slutpunkt i Barnes Akathisia Scale eller i Simpson Angus Scale.*

**Sensitivitets analyse** er foretaget for at ekskludere studier med doseringer udenfor det anbefalede dosisinterval.

Her gennemgås de mest relevante fund for de lægemidler udvalget anbefaler i den aktuelle sammenhæng:

### Primære effektmål

Relativt forbrug af antiparkinson medicin (AP):

*Quetiapin* medførte signifikant lavere forbrug af AP end de 3 SGA quetiapin blev sammenlignet med:

Risk Ratio (RR) i forhold til olanzapin: 0,49	Number Needed to Treat (NNT): 25
Risk Ratio (RR) i forhold til risperidon: 0,50	Number Needed to Treat (NNT): 20
Risk Ratio (RR) i forhold til ziprasidon: 0,43	Number Needed to Treat (NNT): 25

*Olanzapin\** medførte signifikant lavere forbrug af AP end 3 af de 5 SGA olanzapin blev sammenlignet med:

Risk Ratio (RR) i forhold til aripiprazol: 0,55	Number Needed to Treat (NNT): 14
Risk Ratio (RR) i forhold til risperidon: 0,78	Number Needed to Treat (NNT): 17
Risk Ratio (RR) i forhold til ziprasidon: 0,70	Number Needed to Treat (NNT): 20
Risk Ratio (RR) i forhold til amisulprid: 0,66	(manglende signifikans)
Risk Ratio (RR) i forhold til clozapin: 1,14	(manglende signifikans)

*Clozapin* medførte signifikant lavere forbrug af AP end 1 af de 3 SGA clozapin blev sammenlignet med:

Risk Ratio (RR) i forhold til risperidon: 0,39	Number Needed to Treat (NNT): 6
Risk Ratio (RR) i forhold til ziprasidon: 0,90	(manglende signifikans)
Risk Ratio (RR) i forhold til olanzapin: 0,87	(manglende signifikans)

*Amisulprid* udviste ingen signifikant forskel i forhold til de 3 SGA amisulprid blev sammenlignet med:

Risk Ratio (RR) i forhold til olanzapin: 1,52	(manglende signifikans)
Risk Ratio (RR) i forhold til risperidon: 0,94	(manglende signifikans)
Risk Ratio (RR) i forhold til ziprasidon: 0,59	(manglende signifikans)

*Aripiprazol* medførte signifikant højere forbrug af AP end 1 af de 2 SGA aripiprazol blev sammenlignet med:

Risk Ratio (RR) i forhold til olanzapin: 1,80	Number Needed to Harm (NNH): 14
Risk Ratio (RR) i forhold til risperidon: 0,59	(manglende signifikans)

*Ziprasidon\** medførte signifikant højere forbrug af AP end 2 af de 4 SGA ziprasidon blev sammenlignet med:

Risk Ratio (RR) i forhold til quetiapin: 2,32	Number Needed to Harm (NNH): 25
Risk Ratio (RR) i forhold til olanzapin: 1,43	Number Needed to Harm (NNH): 20
Risk Ratio (RR) i forhold til amisulprid: 1,70	(manglende signifikans)
Risk Ratio (RR) i forhold til clozapin: 1,11	(manglende signifikans)



*Risperidon* \* medførte højere forbrug af AP end 4 af de 6 SGA risperidon er sammenlignet med:

Risk Ratio (RR) i forhold til clozapin:	2,57	Number Needed to Harm (NNH):	6
Risk Ratio (RR) i forhold til olanzapin:	1,28	Number Needed to Harm (NNH):	17
Risk Ratio (RR) i forhold til quetiapin:	1,98	Number Needed to Harm (NNH):	20
Risk Ratio (RR) i forhold til ziprasidon:	1,42	Number Needed to Harm (NNH):	17
Risk Ratio (RR) i forhold til amisulprid:	1,07		(manglende signifikans)
Risk Ratio (RR) i forhold til aripiprazol:	1,68		(manglende signifikans)

\*Se sensitivitetsanalysen for dosis/resultat sammenhæng.

### **Sekundære effektmål**

Relative ændringer på BAS eller SAS fra start til slut:

De relativt få undersøgelser hvor et struktureret scoringskema er benyttet viser at:

Aripiprazol medfører mere akathisi end olanzapin, målt på BAS (vist i 3 studier).

Risperidon medfører mere akathisi end sertindol (vist i 2 studier) og ziprasidon (vist i 1 studie) målt på BAS, samt flere ekstrapyramidale symptomer end quetiapin (vist i 5 studier) og ziprasidon (vist i 1 studie) målt på SAS.

### **Sensitivitetsanalyse \***

**Risperidon:** Ved eksklusion af studier med daglige risperidondoser > 6 mg findes uændrede resultater i forhold til aripiprazol (1 studie), clozapin (1 studie) og quetiapin (5 studier), men ikke signifikant forskel til olanzapin (9 studier) og ziprasidon (1 studie).

Ved eksklusion af studier med daglige risperidondoser < 4 mg findes uændrede resultater i forhold til olanzapin (9 studier), men ikke signifikant forskel til quetiapin (4 studier).

**Olanzapin:** Ved eksklusion af studier med olanzapindoser > 20 mg findes uændrede resultater i forhold til risperidon (11 studier), clozapin (3 studier) og ziprasidon (3 studier), men ikke signifikant forskel til quetiapin (5 studier).

**Ziprasidon:** Ved eksklusion af studier med en ziprasidondosis < 120 mg er der ikke signifikant forskel til olanzapin (vist i 2 studier).

\*I forhold til primære effektmål

### **Diskussion og konklusion:**

Neurologiske bivirkninger i form af EPS kan i varierende grad optræde ved antipsykotisk medicinering, både ved anvendelse af FGA og SGA. Det er veldokumenteret bl.a. i registreringsstudier for SGA at FGA som gruppe betragtet har en større tendens til at udløse EPS end SGA.

På baggrund af nyere randomiserede kliniske studier hvor de enkelte SGA er testet head-to-head er signifikante forskelle mellem de enkelte SGA præparaters tendens til at udløse EPS iagttaget. Denne parameter kan derfor indgå i det individualiserede præparatvalg, på lige fod med overvejelser omkring den ønskede antipsykotiske effekt og øvrige bivirkninger ved de enkelte præparater, som f.eks. metaboliske og hæmatologiske bivirkninger.

Det er fortsat et problem at registreringen af neurologiske bivirkninger ikke foretages systematisk efter et valideret scoringsinstrument, men ofte bedømmes summarisk og "globalt" i både den kliniske hverdag og i randomiserede kliniske studier. En større metaanalyse omfattende 54 randomiserede kliniske studier (37), har derfor som primært effektmål anvendt det indirekte mål "ordination af antiparkinsonmedicin", som bedste tilgængelige mål på forekomsten af EPS. Der er behov for yderligere undersøgelser af SGA-induceret EPS, hvor man anvender validerede scoringsinstrumenter som UKU, SAS og BAS.

Nogle af forskellene, som iagttages i metaanalysen, og som er nævnt under omtalen af de enkelte præparater i denne tekst, opnår ikke længere et tilstrækkeligt signifikansniveau, når vurderingen korrigeres for anvendelse af enten relativt høje eller relativt lave doseringer i forhold til anbefalinger og klinisk praksis i dag. For flere præparaters vedkommende kan man derfor tale om en dosisafhængig tendens til EPS, måske bedst dokumenteret for risperidons vedkommende. Selv hvor signifikans opnås uden korrektion for dosis iagttages det at NNT/NNH ofte ligger højt, hvilket betyder, at der skal behandles et relativt stort antal patienter for at en forskel mellem to præparater kan registreres.

Clozapin indtager en særstatus med et NNT/NNH på 6 i forhold til risperidon.

Risikoen for udvikling af EPS for de enkelte præparater kan på baggrund af aktuelt tilgængelige data, og under hensyn til aktuelle doseringsintervaller herefter opstilles:

Clozapin < quetiapin < olanzapin, aripiprazol, amisulprid, risperidon < ziprasidon < FGA

Det bemærkes, at der på nuværende tidspunkt næppe er tilstrækkelig evidens til at foretage en sikker opdeling af de præparater, som optræder i den store mellemgruppe (olanzapin, aripiprazol, amisulprid, risperidon). Flere præparaters dosisafhængige tendens til EPS bør indgå i de endelige overvejelser om præparatvalg, således at man hvis tilstrækkelig antipsykotisk effekt opnås ved anvendelse af lave doser, reelt har en større frihed i forhold til præparatvalg end hvis højere doser er nødvendig for tilfredsstillende antipsykotisk effekt.

Se Bilag J for specifik evidens vedr. børn og unge

## Bilag B:

### Metaboliske bivirkninger ved antipsykotisk behandling

Mortaliteten blandt patienter med skizofreni er 2-3 gange større end blandt baggrundsbefolkningen, hvilket betyder, at levetiden er reduceret med 20-25 år<sup>21,22</sup>. Størstedelen af den øgede mortalitet skyldes naturlige dødsårsager og menes væsentligst forårsaget af livsstilsfaktorer og komorbid somatisk sygdom, herunder især kardiovaskulær sygdom<sup>23</sup>. Fagudvalget vurderer det derfor vigtigt at inddrage risikoen for metaboliske bivirkninger som grundlag for præparatvalg, da de metaboliske bivirkninger giver en øget risiko for kardiovaskulær sygdom<sup>24</sup>. I denne vurdering indgår både risikoen for vægtøgning, lipidforandringer og øget blodsukker.

Til grund for prioritering af præparaterne i forhold til metaboliske bivirkninger er anvendt en nyere metaanalyse<sup>25</sup>. Denne metaanalyse samler den foreliggende evidens vedrørende resultater fra head-to-head studier af SGAs, der vurderer omfanget af metaboliske bivirkninger. Metaanalysen omfatter søgning af Cochrane Schizophrenia Group Registret suppleret med søgninger i MEDLINE og EMBASE for randomiserede, blinde lægemiddelforsøg, der sammenligner peroralt administreret SGA (amisulprid, aripirazol, clozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon og zotepin) head-to-head i behandlingen af diagnoser inden for det skizofrene spektrum. Ud af oprindeligt 631 udvalgte studier fandt man 48 klinisk kontrollerede studier med tilstrækkelige data til at kunne indgå i metaanalysen.

Nedenfor gennemgås resultaterne fra meta-analysen, der ligger til grund for fagudvalgets gradering af de antipsykotiske præparater i forhold til risikoen for udvikling af metaboliske bivirkninger.

I oversigten er kun nævnt statistisk signifikante resultater, og for at få et sammenligneligt udtryk for størrelsen af de påviste forskelle er anført den standardiserede effektstørrelse (Cohen's d). Traditionelt betragtes effektstørrelser på 0,2-0,49 som små 0,5-0,79 som moderate og  $\geq 0,8$  som en stor effekt<sup>8</sup>. Effektstørrelsen er således en overbygning på oplysningen om, at et givent fund er statistisk signifikant, idet effektstørrelsen angiver omfanget af den aktuelle forskel, og dermed kan anvendes til at sammenligne nedenstående parametre på tværs af hinanden.

**Effekt mål: Vægtændring:** Det fremgår af resultaterne af meta-analysen, at der er statistisk forskel i gennemsnitlig vægtøgning ved sammenligning af følgende præparater:

Olanzapin producerer en ca. 2-4 kg. større vægtøgning end amisulprid, aripirazol, quetiapin, risperidon og ziprasidon i studier med en varighed på mellem 2 måneder og over 1 år. Dette svarer til en moderat effektstørrelse (Cohen's d 0,4-0,7).

Clozapin producerer en knap 3 kg. større vægtøgning end risperidon i studier af 6-14 ugers varighed (moderat effektstørrelse 0,7).

Risperidon producerer en ca. 1 kg. større vægtøgning end amisulprid i studier af 6-28 ugers varighed (lille effektstørrelse 0,2).

Sertindol producerer en ca. 1 kg. større vægtøgning end risperidon i et studie af 12 ugers varighed (lille effektstørrelse 0,2).

Ved følgende parvise sammenligninger blev ikke fundet statistisk signifikant forskel: Clozapin vs. olanzapin og quetiapin - quetiapin vs. risperidon og ziprasidon - risperidon vs. ziprasidon og aripirazol.

Vægtstigningen er mest udtalt i de første uger af behandlingen, hvorefter vægtilvæksten aftager gradvist, og når et plateau efter flere måneder (4-9 måneder for olanzapin)<sup>18</sup>. Den

påviste vægtændring er afhængig af studievarigheden, idet man så en større vægtøgning i længere sammenlignet med kortere studier. Fx fandt man i korttids-studier ( $\leq 12$  uger), at olanzapin producerede 2,5 kg. større vægtøgning end ziprasidon, mens forskellen var 4 kg. i langtids-studier.

**Resultaterne viser, at olanzapin og clozapin adskiller sig fra de øvrige præparater ved at inducere vægtøgning af moderat størrelse.**

#### **Effektmål: Kolesterolændring:**

Det fremgår af resultaterne af meta-analysen, at der er statistisk signifikant forskel i gennemsnitlig kolesterolændring (totalcholesterol) ved sammenligning af følgende præparater: Olanzapin producerer en ca. 0,3-0,4 mmol/L større kolesterolstigning end aripiprazol, risperidon og ziprasidon (lille effektstørrelse 0,3-0,4, for sammenligningen med risperidon dog stor effektstørrelse 1,1).

Quetiapin producerer en ca. 0,2-0,4 mmol/L større kolesterolstigning end ziprasidon og risperidon (lille effektstørrelse 0,2- 0,3).

Risperidon producerer en ca. 0,2-0,6 mmol/L større kolesterolstigning end aripiprazol og ziprasidon (lille effektstørrelse 0,2-0,5).

Ved følgende parvise sammenligninger blev ikke fundet statistisk signifikant forskel: olanzapin vs. amisulprid, clozapin og quetiapin - risperidon vs. clozapin og sertindol.

**Resultaterne demonstrerer således, at aripiprazol og ziprasidon påvirker kolesterolniveauet mindst negativt, mens olanzapin og quetiapin påvirker det mest negativt.**

#### **Effektmål: Glukoseændring:**

Det fremgår af resultaterne fra meta-analysen, at der er statistisk signifikant forskel i gennemsnitlig blodglukose-ændring ved sammenligning af følgende præparater:

Olanzapin producerer en ca. 0,2-0,5 mmol/L større stigning i blodglukose end aripiprazol, ziprasidon, risperidon, amisulprid og quetiapin (lille effektstørrelse 0,2).

Ved følgende parvise sammenligninger blev ikke fundet statistisk signifikant forskel: olanzapin vs. clozapin - risperidon vs. aripiprazol, clozapin, quetiapin, sertindol, ziprasidon - quetiapin vs. ziprasidon.

Resultaterne viser således, at olanzapin påvirker blodglukose-værdien, men effektstørrelsen er mindre end for vægtøgning og kolesterolændring.

#### **Samlet vurdering af de metaboliske bivirkninger for de undersøgte SGAs**

Der er således samlet set kun ét af de undersøgte antipsykotiske lægemidler, der på alle 3 metaboliske effektmål adskiller sig fra de øvrige: Olanzapin. Clozapin producerer også en vægtøgning af moderat effektstørrelse, men er på forhånd ekskluderet som førstevalgs-præparat grundet risikoen for knoglemarvspåvirkning. *Fagudvalget vurderer, at forskellen mellem olanzapin og de øvrige nævnte lægemidler er af en størrelse med klinisk betydning for risikoen for at udvikle diabetes eller kardiovaskulær sygdom.* Det er solidt dokumenteret, at disse metaboliske parametre sammen med flere andre faktorer udgør betydende risikofaktorer for udvikling af diabetes eller kardiovaskulær sygdom og dermed på længere sigt øget mortalitet<sup>26,27</sup>. Da relationen mellem påvirkning af de metaboliske parametre og fremtidig udvikling af diabetes eller kardiovaskulær sygdom ikke er tilstrækkeligt belyst, kan fagudvalget ikke angive eksakte grænseværdier eller såkaldte mindste relevante kliniske forskelle (MIREDF) for de 3 metaboliske effektmål hver for sig. Da påvirkningerne imidlertid kumuleres over en årelang behandling har fagudvalget vurderet, at selv påvirkninger af relativ beskeden effektstørrelse må forventes at øge risikoen for kardiovaskulær morbiditet og tidlig død. Da det overordnede princip i forbindelse med behandling med antipsykotiske lægemidler er "no harm"

finder fagudvalget det relevant på bivirkningssiden at tillægge små-moderate effektstørrelser betydning.

### **Samlet vurdering af metaboliske bivirkninger ved behandling med FGAs sammenlignet med SGAs**

Ovenstående meta-analyse inddrager ikke FGAs, hvorfor oplysninger om metaboliske bivirkninger i head-to-head studier mellem FGAs og SGAs er indhentet i separate meta-analyser<sup>28,29</sup>. En meta-analyse udelukkende omfattende første-episode patienter<sup>26</sup> viser, at olanzapin påvirker især vægten, når sammenlignet med haloperidol (moderat effektstørrelse) og sulpirid (stor effektstørrelse). Det samme gør sig gældende for risperidon over for haloperidol (lille effektstørrelse) og clozapin over for sulpirid (stor effektstørrelse), mens vægtøgningen var størst for sulpirid sammenlignet med risperidon (stor effektstørrelse). Meta-analysen<sup>26</sup> er begrænset af, at kun et fåtal af FGAs vs. SGAs er undersøgt i head-to-head studier, herunder ingen sammenligninger af middeldosis førstegenerationsantipsykotika og andengenerationsantipsykotika mht. metaboliske bivirkninger.

I en anden meta-analyse af head-to-head studier<sup>24</sup> fandt man ingen forskel i forekomsten af vægtøgning ved sammenligning af SGAs og undersøgte non-haloperidol FGAs (primært chlorpromazin, perphenazin og flupenthixol)<sup>24</sup>. Derimod producerede alle undersøgte SGAs fraset aripiprazol og ziprasidon en større vægtøgning end haloperidol<sup>24</sup>. En ældre oversigtsartikel fandt, at den gennemsnitlige vægtøgning efter 10 ugers behandling med de undersøgte FGAs (bl.a. fluphenazin, haloperidol, chlorpromazin) var på niveau med de undersøgte SGAs, fraset olanzapin og clozapin, der skilte sig ud med en større grad af vægtøgning<sup>30</sup>.

Ud fra de foreliggende data er der således ikke grund til at antage, at middeldosis FGAs adskiller sig væsentligt mht. metaboliske bivirkninger i forhold til SGAs fraset olanzapin og clozapin, som må betragtes som en særlig kategori.

Samlet vurdering af metaboliske bivirkninger ved behandling med paliperidon sammenlignet med andre SGAs.

En Cochrane oversigt fra 2012 fandt meget få head-to-head studier, hvor paliperidon sammenlignes med andre SGAs, men de tilgængelige data tyder på, at vægtøgning er på niveau med risperidon<sup>31,32</sup>.

Se Bilag J for specifik evidens vedr. børn og unge

## **Bilag C:**

### **Bivirkninger relateret til prolaktinstigninger ved antipsykotisk behandling**

Antipsykotika blokerer i forskellig grad dopamin-receptorerne. Blokaden medfører en øget sekretion af prolaktin. Mange 1. generationsantipsykotika, samt visse 2. generationsantipsykotika angives hyppigt at medføre prolaktinstigning. Prolaktinstigning ses langt hyppigere hos kvinder, og prolaktin supprimerer her ovulationen med risiko for menstruationsforstyrrelser, amenoré og på sigt en øget risiko for osteoporose pga. lavt østrogenniveau. Hos begge køn kan forhøjet prolaktin medføre infertilitet, galaktore (mælkesekretion), mastalgi (ømhed/spændinger i brystvævet) og gynækomasti. Hos begge køn kan ses seksuelle bivirkninger som nedsat sexlyst og anorgasme, og hos mænd erektil dysfunktion. Seksuelle bivirkninger kan dog også skyldes andre virkningsmekanismer (fx sedation, antikolinerg, antiadrenerg eller antidopaminerg effekt).

Hos større børn kan ses forstyrrelser i forhold til at gennemgå en normal pubertet. Prolaktin er dog nødvendig for udviklingen af brystkirtlen i puberteten hos piger.

Lægemidlets evne til at påvirke dannelsen af prolaktin anvendes ofte som en surrogatmarkør for prolaktinrelaterede bivirkninger. Spørgsmålene er:

- Hvor god er prolaktinstigning som surrogatparameter for disse bivirkninger?
- Er der klinisk relevante forskelle mellem 2. generationspræparaterne på de bivirkninger man normalt forbinder med prolaktinstigning, og dermed bør føre til fravalg af nogle præparater?
- Er der antipsykotika som skal undgås til børn pga. risiko for forstyrrelser ift. puberteten?

### **Sammenhæng mellem prolaktinstigning og bivirkninger**

Blandt SGAs er det velkendt, at amisulprid, paliperidon, risperidon, sulpirid kan medføre prolaktinstigning<sup>33</sup>, hvorimod aripiprazol omvendt kan medføre et fald i prolaktin. Ser man på hyppigheden af prolaktinæmi og mulige bivirkninger forbundet hermed findes man følgende. For amisulprid og sulpirid ses ifølge produktresuméerne en klar sammenhæng mellem prolaktinæmi og bivirkninger som amenore, galaktore og mastalgi, der alle angives som almindelige bivirkninger (1-10%), men der er mangel på kliniske sammenlignende studier med andre antipsykotika. I et cochrane-review fandt man ikke flere prolaktinrelaterede bivirkninger for amisulprid end for olanzapin og risperidon. Sammenlignet med risperidon fandtes færre tilfælde af seksuel dysfunktion<sup>34</sup>. I EUFESS-studiet var der en lavere forekomst af seksuel dysfunktion hos kvinder for amisulprid sammenlignet med quetiapin, mens der ikke var forskel i seksuel dysfunktion hos mænd<sup>35</sup>. Der er derfor ikke evidens for at fravælge amisulprid på baggrund af seksuelle bivirkninger.

For risperidon og paliperidon ses en mindre klar sammenhæng mellem prolaktinstigning og bivirkninger, idet bivirkninger heraf generelt angives som sjældne (<1%). Undtaget er paliperidon i tabletform (Invega), hvor amenore angives som en almindelige bivirkning (1-10%). I et randomiseret studie resulterede risperidon i mere prolaktinstigning end quetiapin efter både 12 og 52 uger, hvilket medførte væsentlig flere tilfælde af gynækomasti (9,8 vs. 2%), men ingen forskel i behandlingsophør pga. bivirkninger. For paliperidon findes ingen sammenlignende studier, men forekomsten må antages at være den samme som for risperidon.

For olanzapin angives prolaktinstigning som en meget almindelig bivirkning (>10%). I kliniske forsøg af op til 12 ugers varighed oversteg prolaktinkoncentrationen den øvre normalgrænseværdi hos ca. 30% af de olanzapinbehandlede patienter, men selve koncentrationsøgningen var generelt lille, og forblev under den dobbelte værdi af normalområdet øvre grænse. I et Cochrane-review er prolaktinstigning hyppigere rapporteret for olanzapin end for clozapin og quetiapin, men mindre end for risperidon<sup>36</sup>. Forekomsten af

bivirkninger som galaktore og amenore er da også sjældent (<1 %), hvorimod seksuelle bivirkninger, såsom erektil dysfunktion hos mænd og nedsat libido hos både mænd og kvinder angives som almindelige bivirkninger (1-10%), hvilket formentlig også skyldes andre virkningsmekanismer en prolaktinstigning.

For quetiapin og ziprazidon angives lav risiko for prolaktinstigning, og bivirkninger i form af menstruationsforstyrrelser, galaktore, gynækomasti eller seksuelle bivirkninger ses ligeledes sjældent (<1%) eller meget sjældent (<0,1%).

### Børn og unge

Hos børn og unge ses ligeledes en dosisafhængig prolaktinstigning for både risperidon og paliperidon, men bivirkninger heraf er oftest ikke angivet. I et studie med risperidon sås prolaktinstigning efter 8 uger. På trods af, at der herefter skete et fald, var prolaktin fortsat forhøjet efter 52 uger<sup>29</sup>.

I placebokontrollerede studier fandt man i et studie med paliperidon kun signifikant prolaktinstigning ved medium (3-6 mg vægtjusteret) og høj dosis (6-12 mg vægtjusteret). I disse to grupper (i alt 95 patienter) var det tilsammen 3 tilfælde (3%) af akut behandlingskrævende prolaktin relaterede tilfælde. I en sekundær publikation fremgår det imidlertid, at forekomsten af ikke akut behandlingskrævende prolaktinrelaterede bivirkninger er højt med amenoré hos 6 ud af 16 behandlet med 3 mg; galaktore hos 4 ud af 45 behandlet med 6 mg og gynækomasti hos 3 ud af 34 behandlet med 12 mg<sup>31,32</sup>.

I et studie med olanzapin angives, at signifikant flere unge udviklede akut behandlingskrævende prolaktinstigning sammenlignet med placebo (81 % vs. 17%)<sup>33</sup>.

Generelt er der en større klinisk betydning af prolaktinstigninger for pubertære i forhold til præ-pubertære.

### **Konklusion**

Amisulpride, risperidon, paliperidon og i en vis grad olanzapin medfører hyppigere prolaktinstigning sammenlignet med andre antipsykotika. Prolaktinstigning er dosisafhængig. Amisulpride anbefales ikke i dosis over 600 mg/dag, da det medfører en højere forekomst af prolaktinstigning og deraf bivirkninger som amenore, galaktore, gynækomasti og mastalgi. Seksuel dysfunktion ses ikke hyppigere end for andre antipsykotika.

Der er ikke entydig evidens for, at risperidon og paliperidon er forbundet med flere prolaktinrelaterede bivirkninger end andre SGA, men påvirkning af en normal pubertetsudvikling hos børn eller øget risiko for osteoporose hos kvinder på lang sigt kan ikke udelukkes. Risperidon anbefales derfor ikke i doser over 4 mg/dag, og paliperidon ikke i doser over 6 mg per dag.

## **Bilag D:**

### **Behandling af ældre (+65-årige)**

Dette afsnit omhandler antipsykotisk behandling af ældre med paranoid psykose og skizofreni, herunder ældre patienter med tidlig debut (før 40-års alder), sen debut (40-60 år) eller meget sen debut (efter 60-års alder) af skizofreni.

Der er sparsom evidens for antipsykotisk behandling af ældre patienter med paranoid psykose eller skizofreni. To nylige Cochrane review konkluderer, at der hverken for antipsykotisk behandling af ældre med skizofreni<sup>37</sup> eller sent-debuterende skizofreni<sup>38</sup> er tilstrækkeligt grundlag for anbefaling af præparat. Der blev således kun inkluderet 3 RCT med i alt 252 patienter om antipsykotisk behandling af ældre med skizofreni, og der blev kun inkluderet et enkelt RCT (n=44) om antipsykotisk behandling af sent-debuterende skizofreni.

Der er ikke fundet RCT om antipsykotisk behandling af paranoid psykose hos ældre. Den største RCT (n=175) sammenlignede risperidon (median daglig dosis: 2 mg) med olanzapin (median daglig dosis: 10 mg) til ældre med skizofreni<sup>39</sup>. Der var ikke forskel i diverse effektmål eller forekomst af EPS, men olanzapin var forbundet med flere metaboliske bivirkninger. Overordnet set forekommer risperidon og olanzapin at være bedst undersøgt hos ældre med skizofreni<sup>40</sup>, og risperidon anbefales som førstevalgspræparat i de amerikanske Expert Consensus Guidelines til behandling af både paranoid psykose og skizofreni hos ældre<sup>41</sup>.

Anbefalede doser:

Risperidon 1.25-3.5 mg/dag (skizofreni hos ældre), 0.75-2.5 mg/dag (paranoid psykose)

Olanzapin 7.5-15 mg/dag (skizofreni hos ældre), 5-10 mg/dag (paranoid psykose)

Behandling af terapi-resistent skizofreni hos ældre har ikke været systematisk undersøgt i RCT, men clozapin synes i åbne studier at være virksomt også i denne aldersgruppe<sup>35</sup>, hvor doser omkring 25-100 mg/dag anbefales<sup>42</sup>. Der er ikke publiceret RCT om behandling med depotpræparater til ældre med skizofreni, men de foreliggende data tyder på, at depotbehandling med risperidon også kan anvendes hos ældre<sup>43</sup>.

Ældre patienter er generelt mere følsomme overfor bivirkninger til antipsykotiske præparater. Dette beror på farmakokinetiske og især farmakodynamiske forhold<sup>44</sup>. Man bør derfor under vedligeholdelsesbehandling løbende justere til den mindste effektive dosis for at imødegå aldersafhængige ændringer, og man bør "start low, go slow" under iværksættelse af antipsykotisk behandling hos ældre<sup>45</sup>.

Der er som udgangspunkt ikke indikation for blot pga. alder at foretage medicinskift i forløbet af en vedligeholdelsesbehandling, hvis den antipsykotiske behandling i øvrigt er effektiv og veltolereret.

På grund af den øgede følsomhed overfor bivirkninger, eksempelvis EPS, antikolinerge effekter, ortostatisme, kardiotoxicitet, vil risk-benefit ratio for antipsykotisk behandling af ældre ofte være mere ugunstig end hos yngre. Antipsykotisk behandling af ældre er i nogle undersøgelser forbundet med øget mortalitet og øget forekomst af cerebrovaskulære episoder. Risikoen synes særligt at være forbundet med behandling af ældre med demenssygdom, og det er endnu uafklaret, om der også er øget risiko ved behandling af ældre med skizofreni og paranoide psykoser<sup>46</sup>.



## **Bilag E:**

### **Behandling af gravide og ammende**

#### **Behandling af gravide kvinder med antipsykotiske lægemidler**

Behandling af gravide kvinder med antipsykotiske lægemidler er i mange tilfælde nødvendig for, at kvinden kan gennemføre graviditeten, og ikke mindst efterfølgende kan være i stand til at tage vare på barnet. Dog bør der udvises tilbageholdenhed med behandling af antipsykotiske lægemidler, da det ikke kan udelukkes at der er en øget risiko for teratogen effekt. Det er derfor vigtigt, at lægen rådgiver kvinder i den fertile alder, som er i behandling med antipsykotiske lægemidler om prævention, og om mulige problemer og risici ved at gennemføre en graviditet. Såfremt kvinden alligevel ønsker at blive gravid, er mængden af data er størst for perfenazin og olanzapin med mindst 500 gravide eksponerede for hvert af de to lægemidler uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning. En lille øget risiko kan ikke udelukkes. Med hensyn til mængden af sikkerhedsdata er disse to præparater sammenlignelige. Tablet perphenazin kræver udleveringstilladelse da det ikke længere markedsføres i Danmark. Ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer kan forekomme efter eksponering i tredje trimester. Frekvensen og alvorligheden er omdiskuteret, men langt de fleste tilfælde er milde og selvlimiterende. Hos gravide kan man eventuelt under behandling med antipsykotika supplere med TDM-målinger for at sikre lavest, mulige effektive dosis. Dette gælder især for perfenazin.

Oftest er situationen dog den, at kvinden allerede er 6-10 uger henne i graviditeten, inden hun henvender sig, hvorved en eventuel skade på fosteret allerede kan være sket. Om der herefter skal ske et eventuelt behandlingsskift, afhænger af risikoen ved det aktuelle præparat anvendt i 2. og 3. trimester og den skønnede risiko for recidiv af sindslidelsen. I alle tilfælde tilstræbes behandling med den lavest mulige effektive dosis: eventuelt monitoreret med måling af plasmakoncentrationer. Opstart af depotpræparater bør undgås, da det er vanskeligt at foretage hurtige dosisjusteringer. Man kan i det enkelte tilfælde kontakte de regionale klinisk farmakologiske enheder med henblik på råd og vejledning.

#### **Behandling af ammende med antipsykotika**

Såvel fordele som ulemper ved amning bør indgå i overvejelserne om, hvorvidt amning skal etableres, da en mulig risiko for påvirkning af barnet ikke kan udelukkes, selv om de fleste antipsykotiske lægemidler kun i ringe grad passerer over i modermælken.

Hvis ønsket om amning fastholdes, vil baseret på ovenstående data, monoterapi med, i ikke prioriteret rækkefølge, perphenazin, olanzapin, quetiapin eller risperidon være anset som sikkert under amning. Mængden af tilført lægemiddel til barnet er lav og næppe af klinisk betydning. Bivirkninger hos barnet er kun fundet i få, dårligt beskrevne tilfælde under behandling med olanzapin. Der er ikke beskrevet bivirkninger hos barnet under behandling med perfenazin, quetiapin eller risperidon. Det anbefales, at observere barnet for mulige bivirkninger. Man kan i det enkelte tilfælde kontakte de regionale klinisk farmakologiske enheder med henblik på råd og vejledning.

## **Bilag F: Depotbehandling**

Flere antipsykotiske præparater tilbydes formuleret således, at de kan indgives parenteralt som depot, sædvanligvis dybt intramuskulært glutealt eller i deltoideus. En væsentlig forlængelse af den effektive virkningstid muliggøres ved en gradvis frigivelse af det aktive molekyle til blodbanen, hvorved en tilsigtet protraheret antipsykotisk effekt opnås. Tiden til opnåelse af steady state koncentration i blodet, samt eventuel dosisjustering og seponering forlænges tilsvarende.

Effekten kan klinisk opretholdes i omkring 2-4 uger, hvorefter ny injektion gives.

Vigtigheden af fortsat antipsykotisk behandling ved skizofreni er veldokumenteret. Leucht<sup>16</sup> har i en nyere metaanalyse fundet at risikoen for tilbagefald er omkring 25% ved antipsykotisk behandling, sammenlignet med 69% i en tilsvarende placebo gruppe. I samme metaanalyse opgives, at 10% af de medicinerede blev genindlagt, sammenlignet med 25% af de som modtog placebo.

Ophør med antipsykotisk behandling er derfor et generelt problem i skizofrenibehandling og kan iagttages både i randomiserede kliniske studier og i naturalistiske observations studier. CATIE studiet<sup>49</sup> fandt efter 18 måneder at 74% var ophørt med medicin indtag (all cause discontinuation), EUFEST studiet<sup>50</sup> fandt efter 12 måneder at 42% var ophørt med antipsykotisk medicin. Tiihonen<sup>80</sup> har i et større registerstudie i Finland omfattende alle patienter som i en given periode blev udskrevet med diagnosen skizofreni vist at over halvdelen (54,3%) af patienterne ikke fortsætter den ordinerede antipsykotiske behandling ud over de første 30 dage efter udskrivning.

Den tilsyneladende store forskel i diskontinueringsfrekvensen mellem forskellige studier kan sandsynligvis forklares ud fra de forskellige studiedesigns. Patienter med manglende eller dårlig sygdomserkendelse og motivation vil næppe i samme grad indgå i randomiserede kliniske studier, som i naturalistiske eller registerbaserede studier med bredere inklusion. Den ambulante opfølgning kan samtidig formodes at være tættere i randomiserede kliniske studier. Tiihonen<sup>80</sup> fandt et betydeligt fald i både genindlæggelsesfrekvens og risiko for medicinophør hos patienter der modtager depotbehandling ved første udskrivelse efter skizofrenidiagnosen er stillet. Sammenlignet med peroral behandling faldt risikoen for at blive genindlagt relativt set (målt som hazard risk) til 0,36, og risikoen for ophør med medicin faldt til 0,41.

Kishimoto<sup>47</sup> finder i en nyligt publiceret større metaanalyse af randomiserede kliniske studier derimod ingen signifikant forskel på tilbagefaldshyppigheden ved anvendelse af depotmedicinering sammenlignet med peroral behandling. Det kommenteres i metaanalysen at ældre studier (før 1991) viser en markant forskel til fordel for depotbehandling, hvorimod nyere studier (fra 2005) ikke kan genfinde denne forskel.

Som mulige årsager til de ændrede fund opsummerer meta-analysen de ændringer i doseringsmønsteret mod lavere doser der er set de seneste decennier, en mulig bedre accept (færre bivirkninger) og bedre compliance af nyere perorale antipsykotika, samt igen forskellen mellem randomiserede kliniske undersøgelser og naturalistiske forløb.

Der er ikke aktuelt dokumenteret forskel på den kliniske effekt af depotbehandling i forhold til det tilsvarende perorale præparat, hverken i forhold til antipsykotisk effekt eller bivirkningsprofil. Lokale bivirkninger relateret til selve injektionen kan forekomme.

Valg af præparat foregår overordnet ud fra samme overvejelser som ved peroral behandling.

Før indledning af depotbehandling sikres det at patienten tåler det tilsvarende perorale præparat. Kravene til organisering af den ambulante behandling, og i visse tilfælde den efterfølgende observation, skal overvejes inden indledning af depotbehandling. Der er ved depotbehandling en høj grad af monitorering af medicineringen, da indtagelsen altid administreres direkte af sundhedsfagligt personale.

Sammenfattende peger undersøgelser entydigt på en betydelig tilbagefaldsrisiko ved ophør af antipsykotisk medicinering. Naturalistiske forløbsundersøgelser finder at genindlæggelsesrisikoen nedsættes betydeligt ved antipsykotisk depotbehandling. Depotbehandling har samme kliniske effekt som tilsvarende perorale behandling og kan for den enkelte patient derfor overvejes især som hjælp til at fastholde den medicinske behandling over længere tid og derved mindske tilbagefalds- og genindlæggelsesrisikoen. Der er ikke evidens for behandling af børn og unge med depotpræparater.

## **Bilag G: Individualiseret behandling**

De antipsykotiske lægemidler udviser stor interindividuel variation i deres dosis-effekt relation. De fleste antipsykotika elimineres ved hepatisk metabolisme via cytokrom P450-enzymet (CYP), mens enkelte antipsykotika (amisulprid, paliperidon) overvejende elimineres ved renal ekskretion. For de førstnævnte antipsykotika gælder det således, at aktiviteten af de involverede CYP-enzymet bliver afgørende for den enkelte patients evne til at eliminere det pågældende lægemiddel. Nogle antipsykotika metaboliseres overvejende af et enkelt CYP-enzym (eksempelvis clozapin (CYP1A2), perfenazin (CYP2D6) og quetiapin (CYP3A4)), men de fleste antipsykotika metaboliseres af flere CYP-enzymet. Aktiviteten af de enkelte CYP-enzymet bestemmes af både genetiske og miljømæssige faktorer.

Der er for enkelte CYP-enzymet (CYP2C19, CYP2D6) beskrevet genetisk polymorfi, hvorved der forstås, at der i befolkningen er individer, der enten er langsomme omsættere (poor metabolizers), hurtige omsættere (extensive metabolizers) eller ultra-hurtige omsættere (ultra-rapid metabolizers) i forhold til det pågældende enzym. Der er udviklet test af disse genotyper til klinisk brug.

Faktorer i miljøet er i stand til at inhibere CYP-enzymet eller for enkelte CYP-enzymet vedkommende (CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4) at øge mængden af enzym (induktion). Andre lægemidler eller fødevarer kan således have interaktion med antipsykotika ved at inhibere eller inducere relevante CYP-enzymet. Tobaksrygning inducerer eksempelvis CYP1A2 i en sådan grad, at man i forbindelse med rygeophør ofte skal halvere clozapin-dosis.

Den farmakokinetiske variation omtalt ovenfor er en væsentlig forklaring på den udtalte interindividuelle variation i antipsykotikas klinisk effekt. Andre kilder til variation er manglende compliance samt farmakodynamiske forhold (eksempelvis receptor polymorfi). Den ordinerede dosis er således ofte en usikker prædikator for klinisk effekt, og dette er rationalet for anvendelse af plasmamonitorering (TDM), hvor bestemmelse af lægemiddelkoncentrationen i plasma eller serum tillader en dosisoptimering med henblik på at opnå bedst mulig klinisk effekt og tolerabilitet. TDM gør det muligt at kompensere for den farmakokinetiske variation og afdække problemer med compliance. Imidlertid er koncentrations-effekt relationen ikke kortlagt tilstrækkeligt for alle antipsykotika. I skrivende stund er evidensen for TDM bedst for amisulprid, clozapin, haloperidol, olanzapin og perphenazin. I referencelisten findes udførlige oversigtsartikler<sup>48,49</sup> med vejledende terapeutiske intervaller og anbefalinger for alle antipsykotiske præparater.

Indikationer for TDM omfatter blandt andet: Manglende klinisk effekt eller svære bivirkninger ved rekommanderede doser, mistanke om non-compliance, mistanke om interaktion, tilstedeværelse af lever- eller nyresygdom.

TDM ved behandling med clozapin er veldokumenteret og bør være fast rutine for at sikre bedst mulig klinisk effekt og forhindre alvorlige bivirkninger (epileptiske kramper). TDM bør også gennemføres, inden dosisøgning udover rekommanderede doser. Hvis patienten allerede ligger højt i det vejledende terapeutiske interval, vil der almindeligvis ikke være indikation for dosisøgning.

CYP2C19 eller CYP2D6 genotypebestemmelse kan ikke anbefales som rutine, idet disse CYP-enzymet kun i relativt beskedent omfang har betydning for de antipsykotiske lægemidlers farmakokinetik. Kendskabet til patientens genotype vil derfor sjældent være vejledende for dosering.

## **Bilag H: Skiftekræterier**

CATIE studiet (The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) sammenlignede effekten af seks antipsykotiske præparater, olanzapin, risperidon, quetiapin, perphenazin, clozapin og ziprasidon på 1493 patienter med diagnosen skizofreni<sup>50</sup>. Første fase forløb over 18 måneder, og det primære endpoint var tiden indtil ophør med det anvendte antipsykotikum. Kun 26 % af patienterne fortsatte med det samme præparat igennem samtlige 18 måneder. Præparatskift er således mere reglen end undtagelsen ved medicinsk behandling af skizofreni og bør overvejes, hvis patienten har persisterende væsentlige symptomer eller væsentlige bivirkninger som følge af medicinen. Eftersom de færreste patienter i antipsykotisk behandling vil opleve fuldstændig symptomfrihed uden bivirkninger, bør man i hvert enkelt tilfælde vurdere situationen nøje og i første omgang sammen med patienten se, om problemet kan mindskes ved dosisændring (mulig dosisøgning ved persisterende symptomer og mulig dosisreduktion ved bivirkninger). Man bør endvidere sikre sig, at compliance er tilfredsstillende, og patienten ikke har et pågående misbrug af alkohol eller euforiserende stoffer, eller er blevet sat i behandling med et andet præparat, som interfererer med de farmakokinetiske forhold. Er de psykiatriske restsymptomer yderst beskedne og bivirkningerne få, vil det ofte være hensigtsmæssigt at fortsætte den pågældende behandling. Hvis problemerne er betydelige og persisterer, bør præparatskift diskuteres med patienten, i hvilken forbindelse, der bør informeres om mulige alternative antipsykotiske præparater og deres effekter.

Ved bivirkninger bør det præciseres, hvilke bivirkninger der er tale om. I tilfælde af EPS, hvor dosisreduktion ikke er mulig, bør andet præparat med færre EPS overvejes. Hvis dette ikke er muligt, kan man behandle bivirkningerne med antikolinergika. Dette er dog ikke optimalt, eftersom blokade af kolinerge receptorer kan inducere kognitive deficits eller forværre allerede eksisterende kognitive forstyrrelser.

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

Sedativ effekt af et antipsykotisk præparat kan i situationer, hvor patienter har sovet sparsomt være en gunstig terapeutisk effekt, som ved længerevarende behandling og stabilisering senere må betragtes som en bivirkning, hvis patienten har et væsentligt øget søvnbehov. I disse tilfælde bør man naturligvis sikre sig, at der ikke samtidig ordineres benzodiazepiner. Hvis dette ikke er tilfældet, bør patienten skiftes til et antipsykotikum med mindre sedativ effekt. Det er vigtigt, at dette skift sker over en længere periode (uger til måneder) for at undgå søvnforstyrrelse og øget risiko for psykotisk tilbagefald.

Ved væsentlige og persisterende psykiatriske symptomer på trods af antipsykotisk behandling i sufficente doser i tilstrækkelig lang tid (4-8 uger), bør præparatskift forsøges. Hvis der efter et par ugers antipsykotisk behandling i sufficente doser slet ikke har været antipsykotisk effekt bør der skiftes til andet antipsykotikum. Dersom der observeres delvis effekt efter et par ugers behandling bør behandling med dette præparat fortsætte i yderligere 2-4 uger før muligt

præparatskift overvejes; dette naturligvis under forudsætning af acceptable bivirkninger. Hvis der heller ikke kan opnås tilfredsstillende effekt med præparat B, bør behandling med clozapin diskuteres med patienten og om muligt forsøges.

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

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

- Øjeblikkeligt præparatskift, hvor præparat A seponeres samtidig med, at præparat B ordineres i fuld dosis. Dette kan som hovedregel ikke anbefales og slet ikke hvis præparatet A har antikolinerg eller anti-histaminerg effekt.
- Krydstitrering, hvor præparat A reduceres gradvist samtidig med, at dosis af præparat B øges gradvist. Dette vil ofte kunne anvendes til patienter i stabil fase. Hvis præparat A ikke har væsentlig antikolinerg eller anti-histaminerg effekt kan overkrydsningen typisk ske over 2-4 uger. Dersom præparat A i modsætning til præparat B har antikolinerg eller anti-H1-histaminerg effekt bør titreringsperioden som tidligere nævnt være uger til måneder.
- Plateau krydstitrering, hvor dosis af præparat A fastholdes samtidig med at dosis af præparat B øges. Først når fuldt dosisniveau af præparat B er nået, påbegyndes dosisreduktion og efterfølgende seponering af præparat A. Sidstnævnte titreringsteknik kan anbefales ved ikke stabile patienter. Afhængig af, om præparaterne har væsentlig antikolinerg eller anti-H1-histaminerg effekt kan tidsforløbet for udtrapning af præparat B ske som nævnt ovenfor.

Dersom ovenstående retningslinier ikke overholdes vil der ofte ske en forværring af patientens tilstand ved skift fra et præparat A med antikolinerg eller antihistaminerg virkning til et præparat B uden antikolinerg eller antihistaminerg virkning. Dette er med stor sandsynlighed betinget af et for hurtigt præparatskift og ikke af præparat B's terapeutiske egenskaber. Er overkrydsningen sket mellem to antipsykotika uden antikolinerg eller antihistaminerg virkning, og tilstanden forværres, vil årsagen ofte være anvendelse af ikke-equipotente doser.

## Bilag I:

### **Polyfarmaci i behandlingen af psykotiske lidelser i det skizofrene spektrum**

Der må generelt skelnes mellem kombinationsbehandling med flere forskellige antipsykotika (antipsykotisk polyfarmaci) og kombinationsbehandling med antipsykotika og lægemidler fra andre terapeutiske grupper, hvoraf der hyppigst kombineres med benzodiazepiner, antidepressiva og antiepileptika. Risikoen for farmakodynamiske og farmakokinetiske interaktioner skal vurderes ved hver ordination af kombinationsbehandling og de rette forholdsregler træffes, herunder plasmamonitorering og dosisjustering ved klinisk betydningsfulde interaktioner.

Antipsykotisk polyfarmaci: Antipsykotisk polyfarmaci er generelt forbundet med en højere samlet dosis og flere bivirkninger end antipsykotisk monoterapi<sup>51,52,53,54</sup>, mens der overordnet set ikke er dokumentation for en bedre behandlingsmæssig effekt<sup>55,56</sup>. Derfor må antipsykotisk polyfarmaci generelt frarådes, men det kan være indiceret at anvende kombinationsbehandling hos patienter med behandlingsresistent skizofreni, hvor også monoterapi med clozapin har vist sig insufficient<sup>57,58</sup>. I disse udvalgte tilfælde kan man forsøge at kombinere clozapin med et andet antipsykotisk lægemiddel, men anbefalingen hviler på et svagt grundlag, og der kan ikke gives sikre anbefalinger for, hvilket præparat, der bør kombineres med<sup>45,59,60,61,62,63</sup>. Valget vil afhænge af symptom- og bivirkningsprofil hos den enkelte patient, men ud fra et rationelt synspunkt bør man kombinere med et præparat med en anden receptorprofil for at opnå potentiel additiv behandlingseffekt og især for at undgå at forstærke allerede tilstedeværende bivirkninger samt undgå nye bivirkninger som følge af øget totaldosis. Behandlingsforsøget med clozapin og et andet antipsykotisk lægemiddel bør vare minimum 10 uger, før effekten vurderes<sup>48</sup>.

Kombinationsbehandling bestående af to eller flere non-clozapin-præparater anvendes ofte trods manglende dokumentation for en bedre effekt<sup>64,65</sup>. Non-clozapin kombinationsbehandling bør kun anvendes efter alle andre behandlingsmodaliteter har været forsøgt inkl. clozapin monoterapi og clozapin kombinationsterapi, herunder kombination med ECT<sup>50</sup>.

I udvalgte tilfælde kan anvendes en kombination af antipsykotika for at lindre bivirkninger, men evidensen for denne form for kombinationsbehandling er meget sparsom. Det kunne dreje sig om tillæg af aripiprazol til behandling med første generations-antipsykotikum med henblik på reversering af hyperprolaktinæmi i særlige tilfælde, hvor skift til et SGA uden denne bivirkning ikke er tilrådeligt<sup>66,67</sup>.

Alle former for antipsykotisk polyfarmaci bør monitoreres tæt og seponeres ved udeblivelse af forventet effekt eller uacceptabelt omfang af bivirkninger. Ovenstående retningslinjer gælder længerevarende behandling med antipsykotisk polyfarmaci, idet det i den akutte fase samt i forbindelse med skift fra et præparat til et andet kan være nødvendigt at behandle samtidigt med flere antipsykotika i en kortere periode<sup>68,69,70,71,72</sup>.

Kombination af antipsykotisk og antidepressiv behandling: Evidensen for kombination af antipsykotisk og antidepressivt lægemiddel til behandling af negative symptomer hos patienter med skizofreni er svag-moderat<sup>73,74,75,76,77</sup>. Ved dominans af negative symptomer, der ikke responderer tilstrækkeligt på antipsykotisk behandling, kan derfor indledes behandlingsforsøg med et antidepressivt lægemiddel (fortrinsvis af SSRI-typen)<sup>66,67,68</sup>, men på samme måde som for antipsykotisk polyfarmaci bør kombinationsbehandlingen monitoreres tæt og fortsat behandlingsindikation vurderes kritisk. TCA er i nogle studier vist at forværre psykotiske symptomer<sup>78</sup>, og plasmakoncentrationen kan muligvis øges af antipsykotika eller omvendt, hvorfor man bør være forsigtig med denne kombination.

Kombination af antipsykotisk og stemningsstabiliserende behandling: Evidensen for kombination af antipsykotisk og antiepileptisk/stemningsstabiliserende lægemiddel er ligeledes sparsom<sup>51,66,79,80,81</sup>. Kombinationsbehandling er primært undersøgt i relation til clozapin hos partielt behandlingsrefraktære patienter, hvor der i en nyere meta-analyse er fundet evidens for kombination med lamotrigin på total symptomscore med en moderat effektstørrelse<sup>73</sup>. Evidensen betragtes dog i en anden meta-analyse som svag, idet det positive fund er afhængigt af enkelt-studie med afvigende resultater<sup>54</sup>. En Cochrane oversigt vedrørende kombination af antipsykotika og litium fandt en overordnet positiv effekt, men kun når patienter med skizoaffektiv psykose var inkluderet i analyserne<sup>82</sup>. En Cochrane oversigt for valproat i kombination med antipsykotika fandt overordnet ikke evidens for en positiv effekt, men muligvis en dæmpning af aggressivitet og lindring af tardive dyskinesier<sup>83</sup>. Der er ikke dokumentation for at anbefale carbamazepin eller topiramet som augmentation til antipsykotisk behandling<sup>54,84</sup>.

Kombination af antipsykotisk behandling og behandling med benzodiazepiner: Benzodiazepiner lægges ofte oven i den antipsykotiske behandling i den akutte fase ved behov for sedation, men behandlingen fortsætter undertiden i en længere (nogle gange årelang) periode efterfølgende. Der findes ikke dokumentation for en terapeutisk effekt af længerevarende behandling med benzodiazepiner hos patienter med skizofreni<sup>85</sup>, tværtimod er behandlingen forbundet med en række bivirkninger, herunder udvikling af tolerans, psykisk og fysisk afhængighed, øget faldtendens, apati og øget risiko for udvikling af depression og demens<sup>86</sup>. Herudover har et henholdsvis dansk og finsk registerbaseret studie fundet en signifikant association (ikke ensbetydende med kausalitet) mellem kombinationsbehandling med antipsykotika/benzodiazepiner og en øget risiko for ikke-selvmondsrelateret død<sup>87,88</sup>. Længerevarende kombinationsbehandling med antipsykotika og benzodiazepiner må på baggrund af ovenstående frarådes.



## **Bilag J:**

### **Børn og unge**

#### **Gennemgang af relevante metaanalyser og guidelines om antipsykotisk behandling af børn og unge med skizofreni og psykoser:**

Data fra de relativt få udførte RCT studier af børn og unge med psykose tyder på, at antipsykotika har en mere begrænset effekt sammenlignet med voksne. Samtidig er der tendens til højere forekomst af bivirkninger blandt børn og unge. Der har ikke førend for nylig foreligget placebokontrollerede studier som evidensgrundlag for behandling, men siden 2008 har der været publiceret 6 placebokontrollerede RCT, som for fem præparaters vedkommende har vist en signifikant, omend kun lille til moderat bedre effekt sammenlignet med placebo<sup>89</sup>. På verdensplan har meget få forskningsprojekter sammenlignet forskellige antipsykotiske præparater i populationen af psykotiske patienter <18 år, og siden 1996 er der kun udført 11 randomiserede "head-to-head" studier<sup>82</sup>. Samlet tyder disse studier på at - fraset clozapin som er superior ved behandlingsresistent skizofreni - effekten af de undersøgte præparater ikke er signifikant forskellige, mens bivirkningsprofilerne varierer og derfor bør danne grundlag for valg af antipsykotisk præparat.

Udover de nævnte studier har udvalget forholdt sig til følgende relevante guidelines, reviews og meta-analyser.

Formålet var at rangordne de tilgængelige antipsykotika til behandling af lidelser i det skizofreniforme spektrum for patienter < 18 år på grundlag af evidens for effekt og bivirkninger. Søgestrategi og udvælgelseskriterier vedr. børn og unge: Der blev udført en systematisk litteratursøgning i PubMed for at identificere relevante reviews og metaanalyser samt kliniske guidelines kriterier:

Børn/unge/skizofreni/psykose/antipsykotika/review/metaanalyse/guideline.

Udover søgningen i metaanalyser, reviews og guidelines blev der foretaget en systematisk søgning over relevante RCTs med henblik på at udføre en metaanalyse (se bilag K).

#### **Relevante metaanalyser og guidelines, konklusioner:**

1. *Nice guidelines 2013: Psychosis and schizophrenia in children and young people. Recognition and management. National clinical guideline* <sup>90,91</sup>

Konklusion: Generelt er evidensen for antipsykotika som initial behandling til børn og unge med psykose rated lav til meget lav. På baggrund af en metaanalyse af 9 RCT head-to-head (aktive komparatorer) studier (n=1674) er der udarbejdet evidence summaries (GRADE) til behandling af første episode psykose hos patienter <18 år (olanzapin vs. quetiapin, risperidon vs. quetiapin, olanzapin vs. haloperidol, haloperidol vs. risperidon, risperidon vs. olanzapin og quetiapin i forskellige doser). Evidensen tyder på at der er minimal forskel i effekt mellem de individuelle antipsykotika. Der ses forskelle i bivirkninger associeret med de forskellige individuelle antipsykotika: Moderat-stor vægtøgning: Olanzapine > quetiapin, haloperidol, risperidon. Body Mass Index (BMI) stigning: Olanzapin > risperidon. Prolaktinstigning: Risperidon > quetiapin. Der kan ikke drages robuste konklusioner vedrørende relativ effekt af forskellige antipsykotika. Man har inddraget eksisterende evidens fra voksenområdet (9 RCT af n=1801 voksne med første episode psykose) hvor der heller ikke blev fundet klinisk signifikante effektforskelle af de undersøgte præparater.

På baggrund af en meta-analyse af 13 RCT placebokontrollerede (quetiapin, aripiprazol, risperidon, olanzapin, paliperidon, amisulprid (inkluderer også voksne), haloperidol) eller head-to-head (olanzapin vs. quetiapin, risperidon vs. olanzapin, risperidon vs. chlorpromazin,

olanzapin vs. haloperidol, risperidon vs. haloperidol) akut fase studier (n=1524) er der udarbejdet evidence summaries (GRADE) til behandling af akutte psykotiske efterfølgende episoder hos patienter <18 år, som ligeledes finder evidensen for behandling med antipsykotika til akutte episoder lav til meget lav, ligesom der ikke findes effektforskelle mellem de forskellige præparater. Igen konstateres der metaboliske bivirkninger ved alle præparater med olanzapin som det præparat der skiller sig ud med den største tendens til øgning af vægt og BMI. Man har inddraget eksisterende evidens fra voksenområdet (72 RCT af n=16556 voksne med akut psykotiske episode), hvor der heller ikke blev fundet klinisk signifikante effektforskelle af de undersøgte præparater. Samlet rekommanderer NICE guidelines, at valg af antipsykotika skal guides af de sandsynlige fordele og mulige bivirkninger (primært metaboliske, ekstrapyramidale, kardiovaskulære og hormonelle (prolaktin)). Der tilføjes en såkaldt NICE technology appraisal guidance 213, hvor det fremgår at aripiprazol anbefales som en mulighed til behandling af børn og unge med skizofreni i alderen 15 til 17 år, som er intolerante overfor risperidon eller hvor risperidon er kontraindiceret eller hvor skizofrenien ikke er tilstrækkeligt behandlet med risperidon.

2. *AACAP Practice Parameters 2012/2013: Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia*<sup>92</sup>.

Konklusion: De fleste FGA og SGA, undtagen clozapin, kan anvendes til primær behandling af tidligt indsættende skizofreni. Risperidon, aripiprazol, quetiapin, paliperidon, olanzapin, haloperidol og molindon (ophørt) er godkendt af FDA (13-17 år). Data for effekt og sikkerhed er begrænsede og afspejler hyppigst korttids brug. Der er generelt mangel på komparative studier. Førstevalgspræparater baseres typisk på godkendelsesstatus ved FDA, bivirkningsprofil, patientens og familiens præferencer, klinikerens erfaringer og omkostninger. Risikoen for vægtøgning med olanzapin kan begrænse brugen af det som førstevalgspræparat. En industrisponsoreret placebokontrolleret RCT af ziprasidon blev afbrudt præmaturligt i 2009 pga. manglende effekt. Derfor skal ziprasidon formentlig ikke overvejes til anvendelse i denne population med mindre andre kommende data viser effekt. Depot-antipsykotika er ikke undersøgt i pædiatriske aldersgrupper og brugen af dem rummer risiko for længerevarende eksponering for bivirkninger, hvorfor de udelukkende skal overvejes til unge patienter med skizofreni med dokumenterede kroniske psykotiske symptomer og en anamnese med nedsat medicinfastholdelse.

3. *Kennedy et al (2007): Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia (Cochrane review)*<sup>93</sup>.

Konklusion: Der er udført et systematisk review og en metaanalyse omfattende 6 RCT head-to-head studier der omfattede børn < 13 år med skizofreni. Præparaterne var fluphenazin, haloperidol, clozapin, olanzapin, risperidon og chlorpromazin. Der var kun begrænset konklusiv evidens. Der blev identificeret effektmæssige fordele ved brug af clozapin sammenlignet med haloperidol til behandlingsresistent skizofreni, men fordelene blev overskygget af ulemperne ved den øgede risiko for alvorlige bivirkninger ved clozapin.

4. *Ardizzone et al.(2010): Antipsychotic medication in adolescents suffering from schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials*<sup>94</sup>.

Konklusion: I en metaanalyse omfattende 3 RCT (n=766) af 13-17 årige med skizofreni (aripiprazol 10 mg/30 mg vs. placebo, risperidon 1,5-6 mg vs. risperidon 0.15-0.6 mg, olanzapin vs. placebo) fandtes det, at risperidon, olanzapin og aripiprazol alle er effektive antipsykotika og at behandling med aripiprazol 10 mg sammenlignet med de øvrige præparater var associeret med den laveste incidens af EPS og ikke udviste signifikant

gennemsnitlig vægtøgning - aripiprazol 0.2 kg, mens olanzapin med en gennemsnitlig vægtøgning på 4.3 kg og risperidon på 3.2 kg udviste signifikant vægtøgning. Discontinuationsfrekvensen var 4% for både aripiprazol og risperidon og 6.9% for olanzapin (ikke signifikant forskellig).

5. *Armenteros et al. (2006): Antipsychotics in early onset schizophrenia. Systematic review and meta-analysis<sup>95</sup>.*

Konklusion: I en metaanalyse omfattende 15 studier af 5-18 årige med skizofreni (nogle af de ældre studier omfattede dog formentlig primært børn med autisme spektrum forstyrrelser, dengang betegnet Childhood Schizophrenia). Præparaterne omfattede FGA (thiothixen, trifluoperazin, fluphenazin, haloperidol, loxapin, thioridazin) og SGA (clozapin, risperidon, olanzapin). Den gennemsnitlige responsrate for SGA (8 studier) var 55.7 % og dermed signifikant lavere end for FGA (13 studier) på 72.3% ( $p < 0.1$ ). Effekt size (kontinuerede mål) var 0.36 med fordel til FGA. Den gennemsnitlige vægtøgning for FGA var 1.4 kg og for SGA 4.5 kg. Sedation var hyppigere ved SGA, mens frekvensen af EPS i de to grupper var ens. Man konkluderede at FGA var mere effektivt og med lavere risiko for vægtøgning end SGA.

6. *Cohen et al. (2012): Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents. A bayesian meta-analysis<sup>96</sup>.*

Konklusion: I en metaanalyse af 41 studier (93 arme,  $n = 4015$  børn og unge med forskellige psykiatriske lidelser) fandtes følgende frekvenser: Signifikant vægtøgning: Olanzapin 3.99 kg, clozapin 2.38 kg, risperidon 2.02 kg, quetiapin 1.74 kg, aripiprazol 0.89 kg. Signifikant blod-glucose stigning: risperidon 3.7 mg/dl, olanzapin 2.09 mg/dl. Signifikant triglycerid stigning: Olanzapin 20.18 mg/dl, quetiapin 19.5 mg/dl. Signifikant hyperprolactinæmi: Risperidon odds ratio (OR)= 38.68, olanzapin OR= 15.6, ziprasidon OR= 9.35. Signifikant EPS: Ziprasidon OR= 20.56, olanzapin OR= 6.36, aripiprazol OR= 3.79, risperidon OR= 3.71. Signifikant somnolens: Alle. Det konkluderes at korttids metaboliske effekter og EPS er hyppige hos børn der behandles med SGA.

7. *Almandil et al. (2013): Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescents: A systematic review and meta-analysis<sup>97</sup>.*

Konklusion: I en metaanalyse af 21 studier,  $n=2455$  patienter  $< 18$  år med forskellige diagnoser fandt man at olanzapin, risperidon og aripiprazol alle var associeret med signifikant vægtøgning i sammenligning med placebo. Olanzapin mest, aripiprazol mindst (olanzapin 3.45 kg, risperidon 1.77 kg, aripiprazol 0.94 kg).

Efter gennemgang af metaanalyser og guidelines udvalgte specifikke antipsykotiske præparater til vurdering:

**RADS fagudvalgs kriterier for udvælgelse af relevante præparater til børn og unge:**

1. præparatet er godkendt af EMA til populationen (eller dele af den)
2. præparatet er godkendt af FDA til populationen (eller dele af dem)
3. præparatet har været undersøgt i en RCT overfor placebo
4. præparatet har været undersøgt i RCT overfor aktiv komparator (head-to head)
5. præparatet har vist signifikant effekt i en placebokontrolleret RCT

Tabel 1 viser i hvilken grad de forskellige præparater opfylder disse 5 kriterier.

**Tabel 1.** Relevante studier og kriterier for udvælgelse af antipsykotika til børn og unge med psykose. Listen dækker præparater som er indgået i studier af børn og unge og som aktuelt er markedsførte i Danmark.

Kriterium	1	2	3,4	Studie	5
	Godkendt af EMA	Godkendt af FDA	Sammenlignet med		Har vist signifikant bedre effekt end placebo
aripiprazol	15-17 år	13-17 år	Placebo	Findling 2008 <sup>98</sup> *	Ja (10 /30 mg) RR sign
clozapin	-	-	haloperidol olanzapin	Kumra 1996 <sup>99*</sup> (Clo > Hal) Kumra 2008 <sup>100*</sup> (Clo > Ola) Shaw 2006 <sup>101*</sup> (Clo > Ola ift. neg. symp.)	
haloperidol	-	(13-17 år)	clozapin olanzapin risperidon Placebo	Kumra 1996 <sup>89*</sup> (Clo > Hal) Sikich 2004 <sup>102</sup> Sikich 2004 <sup>102</sup> Spencer 1992 <sup>103*</sup>	Ja (0.5-3.5 mg)
olanzapin	-	13-17 år	clozapin  haloperidol molindone risperidon  quetiapin  Placebo	Kumra 2008 <sup>90</sup> * (Clo > Ola) Shaw 2006 <sup>91</sup> * (Clo > Ola ift. neg. symp.) Sikich 2004 <sup>92</sup> Sikich 2008 <sup>104</sup> /(Findling 2010 <sup>105</sup> ) Van Bruggen 2003 <sup>106</sup> Mozes 2006 <sup>107</sup> Jensen 2008 <sup>108</sup> Sikich 2004 <sup>92</sup> Sikich 2008 <sup>94</sup> / Findling 2010 <sup>95</sup> Arango 2009 <sup>109*</sup> (SDQ: Ola > Que) Jensen 2008 <sup>98</sup> Kryzhanovskaya 2009 <sup>110</sup> *	Ja (2.5-20 mg) (men RR ns)
paliperidon	-	12-17 år	Placebo	Singh 2011 <sup>111</sup>	Ja ( 3-6 mg (medium dosis)) (RR sign i både medium og høj dosis 6-12 mg)
quetiapin	-	13-17 år	olanzapin risperidon Placebo	Arango 2009 <sup>99*</sup> (SDQ: Ola > Que) Jensen 2008 <sup>98</sup> Swadi 2010 <sup>112</sup> Findling 2012 <sup>113</sup>	Ja (400/ 800 mg) (RR sign: NNT ca 10)
risperidon	-	13-17 år	olanzapin  molindone haloperidol quetiapin Placebo	Van Bruggen 2003 <sup>96</sup> Mozes 2006 <sup>97</sup> Jensen 2008 <sup>98</sup> Sikich 2004 <sup>102</sup> Sikich 2008 <sup>94</sup> / Findling 2010 <sup>95</sup> Sikich 2008 <sup>94</sup> / Findling 2010 <sup>95</sup> Sikich 2004 <sup>102</sup> Jensen 2008 <sup>98</sup> Haas 2009a <sup>114*</sup> /Haas 2009b <sup>115</sup> (pseudoplacebo)	Ja (1-3/4-6 mg) (RR sign: NNT omkring 4)
ziprasidon	-	-	Placebo	Findling 2010 (abstract) + NCT00265382 <sup>116</sup>	Nej. Studie lukket pga manglende effekt

\* Studiet viser signifikant forskel, RR= Response rate, NNT= Number needed to treat

Præparater der ikke optræder i tabel 1:

1. Antipsykotiske præparater der har godkendt indikation i Danmark til voksne med psykose/skizofreni, men som ikke er indgået i RCT af børn og unge med psykose/skizofreni:

SGA: Serdolect, asenapin, amisulprid

FGA: Flupentixol, pimozid, periciazin, perphenazin, prochlorperazin, zuclopenthixol, chlorprothixen, levomepromazin, melperon, pipamperon, sulpirid.

2. Antipsykotiske præparater (alle FGA) som er indgået i RCT af børn og unge med psykose/skizofreni, men som ikke har godkendt indikation/er markedsført i Danmark:

Loxapine: Loxapine vs. trifluoperazin (Bagadia 1980<sup>117</sup>), haloperidol vs. loxapine (Versiani 1978<sup>118</sup>)

Thiothixene: Thiothixene vs. thioridazine (Realmuto 1984<sup>119</sup>)

Thioridazine: Thiothixene vs. thioridazine (Realmuto 1984<sup>119</sup>)

Chlorpromazin: Chlorpromazin vs. risperidon (Xiong 2004 på kinesisk<sup>120</sup>)

Molindon: Molindon vs. risperison vs. olanzapin (Sikich 2008<sup>104</sup>/Findling 2010<sup>113</sup>)

3. Studier der ikke er publiceret på engelsk er ikke taget i betragtning.

4. Studier før 1978 er ikke medtaget, da der er usikkerhed om hvorvidt skizofreni diagnoserne hos børn og unge stemmer overens med det der svarer til ICD-10: F20-29: "Childhood-Onset Schizophrenia: ...emphasize research conducted after 1980, when the major diagnostic classification systems – the current version of which are ICD-10 and DSM-IV endorsed the practice of using the same criteria to diagnose schizophrenia in children and adults. Prior to that time, the construct of childhood-onset schizophrenia was used to denote a relatively heterogeneous group of children with adult type schizophrenia, autism and other psychotic conditions"<sup>121</sup>.

### Vurdering af udvalgte antipsykotiske præparater fra tabel 1:

**Aripiprazol:** Godkendt af EMA (fra 15 år) + FDA (fra 13 år), har vist signifikant effekt overfor placebo (alder 13-17) i doser på 10 eller 30 mg. Ikke sammenlignet med aktiv komparator. Lav risiko for metaboliske bivirkninger. Risiko for akatisi.

**Clozapin:** Ikke godkendt af EMA+FDA. Ikke testet overfor placebo. Superiort i studier med aktiv komparator (fra 7 år). Risiko for alvorlige bivirkninger, hvilket udelukker 1. og 2. valg (kun behandlingsresistent skizofreni)

**Haloperidol:** Ikke godkendt af EMA. Godkendt (fra 13 år, men kun doseringsvejledning børn og unge med psykose, uklar godkendelse) af FDA. Superiort overfor placebo (5-12 årige, 0.5-3 mg). Ikke superiort i komparative studier. Risiko for EPS og hyperprolaktinæmi.

**Olanzapin:** Ikke godkendt af EMA. Godkendt af FDA (fra 13 år). Superiort overfor placebo, men ikke på responsrater. Ikke superiort i komparative studier. Høj risiko for vægtstigning, dyslipidæmi og blodsukker stigning.

**Paliperidon:** Ikke godkendt af EMA. Godkendt af FDA (fra 12 år). Superiort overfor placebo (12-17 årige) i medium (og høj dosis)(3-6 mg). Ikke us. i komparative studier. Risiko for akatisi, EPS og hyperprolaktinæmi.

**Quetiapin:** Ikke godkendt af EMA. Godkendt af FDA (fra 13 år). Superiort overfor placebo (12-17 årige) i doser på 40 eller 160 mg. Ikke superiort i komparative studier. Risiko for ortostatisk hypotension og dyslipidæmi.

**Risperidon:** Ikke godkendt af EMA. Godkendt af FDA (fra 13 år). Superiort overfor placebo (13-17 årige) i doser på 1-6 mg. Ikke superiort i komparative studier. Risiko for hyperprolaktinæmi og (i nogen grad blodsukkerstigning, vægtstigning og EPS)

**Ziprasidon:** Ikke godkendt af EMA+FDA. Ikke superiort overfor placebo (13-17 årige) i doser på 400 eller 800 mg. Ikke superiort i komparative studier. Mulig risiko for QT-forlængelse, EPS og akatysi.

**På baggrund af vurdering af ovenstående præparater anbefales det (se også tabel 2,3,4):**

**Tabel 2**

<b>Til behandlingsforsøg vælges blandt følgende lægemidler (præparaterne er nævnt i alfabetisk, ikke prioriteret rækkefølge)</b>		
<b>Der henvises i øvrigt til algoritmen (lægemiddelvalg på side 4)</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Dosisinterval i vedligeholdelsesfasen 13- 17 år</b>	<b>Særlige karakteristika ift. børn (se i øvrigt behandlingsvejledning for voksne)</b>
aripiprazol	10 – 30 mg	Risiko for akatysi. Lav risiko for metaboliske bivirkninger.
paliperidon (oral)	3 – 12 mg	Risiko for dosisafhængige ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) og hyperprolaktinæmi (især doser på > 6 mg)
quetiapin	400 – 800 mg (200 – 400 mg x 2)	Risiko for sedation, ortostatisk hypotension, ringe risiko for EPS. Hos børn og unge er der risiko for dyslipidæmi og nogen vægtstigning. Depottabletten er ikke testet hos børn og unge.
risperidon (oral)	1 – 6 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (især > 4 mg). Hos børn og unge nogen tendens til blodsukker- og vægtstigning. Depotinjektionspræparat er ikke testet hos børn og unge.
clozapin	225-450 mg*	Har effekt hos en del ellers behandlingsresistente patienter. Bør tilbydes patienter tidligst som 3. behandlingsforsøg, hvis årsagen til behandlingsskift er manglende effekt af tidligere anvendte lægemidler. Risiko for udtalt sedation, metaboliske bivirkninger og knoglemarvs-påvirkning, hvorfor specialmonitorering er påkrævet. Ringe risiko for EPS.
olanzapin	10 – 20 mg	Høj forekomst af metaboliske bivirkninger og sedation. Depotinjektionspræparat er ikke testet hos børn og unge.
haloperidol	2 – 9 mg*	Risiko for dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi. Depotinjektionspræparat er ikke testet hos børn og unge.

\*Der forligger ingen FDA/EMA godkendte dosis intervaller for Clozapin og haloperidol. De med \* angivne doser er fra Expert Consensus Guideline, 2003<sup>125</sup>.

Clozapin bør ligesom hos voksne kun anvendes til behandlingsresistent skizofreni. Ziprazidon bør ikke anvendes til børn og unge, så længe der ikke er evidens for signifikant bedre effekt end placebo. Sertindol, asenapin og amisulprid kan ikke anbefales til børn og unge så længe der ikke er evidens for effekt.

### **13-17 år:**

1. og 2. valg er, i uprioriteret rækkefølge, aripiprazol, quetiapin eller risperidon, da alle tre er godkendt af FDA til behandling af skizofreni hos børn og unge fra 13 år. Quetiapin og risperidon har indgået i komparative studier hvor de ikke har været inferiore på primære outcomes. Aripiprazol er kun sammenlignet med placebo, men har generelt en lav risiko for bivirkninger bortset fra akathisi. Hos børn som er fyldt 15 år bør aripiprazol forsøges først alene fordi det, som det eneste antipsykotikum har den registreret indikation fra EMA i denne aldersgruppe. 3. valg er olanzapin, som placeres her, trods FDA godkendelse og deltagelse i komparative studier, grundet høj risiko for metaboliske bivirkninger. Haloperidol placeres her, trods FDA godkendelse og deltagelse i komparative studier, pga. af en relativt høj risiko for EPS. Paliperidon placeres her, trods FDA godkendelse, da der er indtil videre ikke er publicerede data fra komparative studier, og der er sparsom klinisk erfaring med det i Danmark til børn og unge.

### **Under 13 år:**

Generelt bør man være meget tilbageholdende og helst undgå antipsykotisk behandling hos børn under 13 år. Der er ingen registrerede præparater til indikationen, dvs. der er ingen evidens for effekt på skizofreni hos børn under 13 år. Her er førstevalg derfor først og fremmest baseret på en vægtning af sikkerhedsprofilerne.

1. valg er risperidon, som har registreret indikation hos både EMA og FDA til børn fra 5 år med andre diagnoser, hvorfor risperidon vurderes at være et mere gennemprøvet og sikkert præparat til aldersgruppen.

2. valg er aripiprazol og quetiapin, som hverken har EMA eller FDA indikation for skizofreni for børn under 13, men som er FDA godkendt til brug ved andre diagnoser hos børn (aripiprazol: Bipolar tilstand fra 10 år og irritabilitet ved autisme fra 6 år, quetiapin: Bipolar tilstand fra 10 år).

Som 3. valg medtages ikke længere olanzapin eller paliperidon, da de ikke har FDA eller EMA indikationer til nogen diagnoser under 13 år. Haloperidols FDA godkendelse er uklar, hvorfor den heller ikke medtages. Kun clozapin bibeholdes som mulighed ved behandlingsresistent skizofreni (undersøgt fra 7 år).



**Tabel 3: Algoritme for valg af antipsykotisk behandling til børn og unge med skizofreni**

	< 13 år	13-17 år
1. valg	risperidon#	aripiprazol* quetiapin risperidon
2. valg	aripiprazol quetiapin	aripiprazol quetiapin risperidon
3. valg	clozapin (kun behandlingsresistent skizofreni)	olanzapin haloperidol paliperidon clozapin (kun behandlingsresistent skizofreni)

Ingen antipsykotika er godkendt til skizofreni hos børn og unge under 15 år.

\* Aripiprazol er godkendt til skizofreni fra 15 år og til mani fra 13 år

# Risperidon er godkendt til børn fra 5 år på andre indikationer.

Ved 1., 2. og 3. behandlingsforsøg vælges fra de tilgængelige præparater i 1. valggruppen, subsidiært 2. valggruppen. Når disse muligheder er udtømte kan der i de følgende behandlingsforsøg anvendes præparater fra 3. valggruppen. Prioriteringer indenfor de enkelte grupper baseres i vidt omfang på risikovurdering af bivirkningsprofil i relation til den individuelle patient. Clozapin kan vælges ved terapiresistens og tidligst fra 3. behandlingsforsøg

#### **Dosering:**

Nedenfor er angivet vejledende doser med henvisning til de doser, som FDA har godkendt til til børn og unge med skizofreni i alderen 13-17 år (tabel 4).

**Tabel 4: Doser til børn og unge med skizofreni godkendt af FDA**

	Alder	Initialdosis	Dosisinterval i vedligeholdelsesfasen
risperidon	13-17 år	0,5 mg	1-6 mg
paliperidon	12-17 år	3 mg	3-12 mg*
quetiapin	13-17 år	50 mg (25 mg x 2)	400-800 mg (200-400 mg x 2)
olanzapin	13-17 år	2,5-5 mg	10-20 mg
aripiprazol	13-17 år	2 mg	10-30 mg

\* Ved vægt < 51 kg er maxdosis 6 mg

Der er ikke godkendte FDA (eller EMA) doser for haloperidol og clozapin.

#### Clozapin:

I 3 studier (n= i alt 86) med clozapinbehandling af terapiresistente børn med skizofreni i alderen 6-18 år blev der opnået en gennemsnitlig dosis (interval) på hhv. 176 +/- 149 mg (25-525 mg) sv.t. 3.07 +/- 2.58 mg/kg/dag (0.34-7.53 mg/kg/dag)<sup>99</sup>, 327 mg (SD 113) (150-500)<sup>91</sup> (og 403,1 (SD 201.8) mg (50-700 mg)<sup>100</sup>. Initialdosis varierede fra 6,25-25 mg afhængig af, hvor små børn der blev inkluderet. Der er således anvendt clozapin i mean vedligeholdelsesdoser på 25-700 mg til børn og unge i alderen 6-18 år. NICE guideline 2013<sup>90</sup> konkluderede på baggrund af de 3 studier at data var begrænsede, men analysen indikerede at clozapin er moderat bedre hvad angår symptomer og global status sammenlignet med haloperidol og olanzapin. Man inddrog resultater fra guideline fra voksne baseret på 18 studier (n=2554) som konkluderede at clozapin var mere effektivt end FGA, men at der er behov for yderligere studier for at etablere ekvivalens mellem clozapin og SGA. Et expert panel har anbefalet vedligeholdelses dosisinterval på 100-350 mg for børn (12 år og yngre) og 225-450 mg for unge (13-17 år)<sup>125</sup>.

#### Haloperidol:

I et studie blev haloperidol sammenlignet med clozapin, hvor der blev opnået en gennemsnitlig dosis (interval) for haloperidol på 16 mg (7-27 mg)<sup>89</sup>, hvilket er en relativt høj dosis selv hos voksne, hvilket formentlig skyldes patienternes terapiresistens. I det placebokontrollerede studie af Spencer et al.<sup>103</sup> anvendtes doser på 0,02-0,12 mg/kg/dag svarende til et mean daglig dosisinterval på 2-3.5 mg til børn i alderen 5,5 år til 11,75 år. I Sikich's RCT af risperidon vs. olanzapin vs. haloperidol af psykotiske unge i alderen 8-19 år (mean alder=14,8 år) anvendtes en mean daglig vedligeholdelsesdosis på 5,0 mg (SD 2,0 mg)<sup>102</sup>. Der er således i studierne anvendt daglige vedligeholdelsesdoser på 2-5 mg hos ikke terapiresistente patienter og helt op til 27 mg hos terapiresistente.

Da præparaterne ikke eller kun i ringe grad er undersøgt hos mindre børn er det vanskeligt at angive valide dosisforslag herfor. Dosis er formentlig mindre. Studier, hvor man anvender dosering efter vægt finder dog ofte ringere effekt end de studier, hvor der anvendes en standarddosis, og dette kan derfor ikke umiddelbart anbefales.

Et ekspert panel har anbefalet vedligeholdelses dosisinterval for haloperidol på 1-4 mg for børn (12 år og yngre) og 2-9 mg for unge (13-17 år)<sup>125</sup>.

#### Dosering til børn under 12:

Der er generelt ingen godkendte doseringer til børn fra 12 år og yngre. Expert Consensus Guideline<sup>125</sup> har for børn fra 12 år og yngre angivet følgende dosisintervaller: aripiprazol: 10-15 mg, clozapin: 100-350 mg, olanzapin: 5-10 mg, quetiapin: 150-400 mg, risperidon: 1-2 mg, haloperidol: 1-4 mg. Der er ikke angivet dosisintervaller for paliperidon.

#### Børn og unge – særligt om prolaktinstigning:

Hos børn og unge ses ligeledes en dosisafhængig prolaktinstigning for både risperidon og paliperidon, men de kliniske bivirkninger heraf er oftest ikke angivet. I et studie med risperidon sås prolaktinstigning efter 8 uger. På trods af, at der herefter skete et fald, var prolaktin fortsat forhøjet efter 52 uger<sup>106</sup>.

I placebokontrollerede studier fandt man i et studie med paliperidon kun signifikant prolaktinstigning ved medium (3-6 mg vægtjusteret) og høj dosis (6-12 mg vægtjusteret). I disse to grupper (i alt 95 patienter) var det tilsammen 3 tilfælde (3%) af akut behandlingskrævende prolaktin relaterede tilfælde. I en sekundær publikation fremgår det imidlertid, at forekomsten af ikke akut behandlingskrævende prolaktinrelaterede bivirkninger

er højt med amenoré hos 6 ud af 16 behandlet med 3 mg; galaktore hos 4 ud af 45 behandlet med 6 mg og gynækomasti hos 3 ud af 34 behandlet med 12 mg<sup>112, 122</sup>.  
I et studie med olanzapin angives, at signifikant flere unge udviklede akut behandlingskrævende prolaktinstigning sammenlignet med placebo (81% vs. 17%)<sup>123</sup>.

**Bilag K:**

**Metaanalyse**

RADS fagudvalg fandt, at vurderingen af antipsykotisk behandling til børn og unge kunne optimeres og suppleres ved at udføre en metaanalyse med anden metodologi end brugt i de tilgængelige metaanalyser. Der blev derfor udført en netværksmetaanalyse i samarbejde med Parker Instituttet.

Metaanalysen: Antipsychotic Treatment for Children with Schizophrenia Spectrum Disorders: Network Meta-Analysis of Randomised Trials.

**Bilag L:  
Valg af lægemiddel (voksne)**

**Til 1. og 2. perorale behandlingsforsøg vælges blandt følgende lægemidler:**

Lægemiddel	Ækvivalente doser pr. døgn* <sup>124</sup>
aripiprasol	20 mg
amisulprid	450 mg
risperidon	4 mg
quetapin	500 mg
paliperidon	6 mg

**Ud over ovenstående lægemidler kan i 3. behandlingsforsøg anvendes ét af følgende perorale lægemidler:**

Lægemiddel	Ækvivalente doser pr. døgn* <sup>124</sup>
clozapin	300 mg
olanzapin	15 mg
sertindol	16 mg
ziprasidon	100 mg
FGA:	
perphenazin	20 mg
zuclopenthixol	33 mg
haloperidon	6 mg

\*risperidon (4 mg) er anvendt som referencestof

## **Bilag M:**

### **Referencer**

- 
- <sup>1</sup> Okkels N, Vernal DL, Jensen SO, McGrath JJ, Nielsen RE. Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades. Acta Psychiatr Scand. 2013 Jan;127(1):62-8
- <sup>2</sup> <http://medstat.dk>
- <sup>3</sup> Olfson M, Blanco C, Liu L, Moreno C, Laje G. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry. 2006 Jun;63(6):679-85.
- <sup>4</sup> Olfson M, Crystal S, Huang C, Gerhard T. Trends in antipsychotic drug use by very young, privately insured children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010 Jan;49(1):13-23.
- <sup>5</sup> Pottegård, A, Bjerregaard BK, Glintborg D, Kortegaard LS, Hallas J, Moreno SI.: The use of medication against attention deficit/hyperactivity disorder in Denmark: a drug use study from a patient perspective. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Mar;69(3):589-98
- <sup>6</sup> <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/mobile/guide.cfm?pid=1147>
- <sup>7</sup> Correll CU, Kratochvil CJ, March JS. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2011 May;72(5):655-70.
- <sup>8</sup> Patten SB, Waheed W, Bresee L. A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents. Can J Psychiatry. 2012 Dec;57(12):717-21.
- <sup>9</sup> Cohen J (1988) Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates
- <sup>10</sup> Hasan et al : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1:Update 2012 on the accurate treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. The world Journal of biological Psychiatry, 2012; 13: 318-378.
- <sup>11</sup> Davis et al : A meta – analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry. 2003 June; 60 (6): 553-64.
- <sup>12</sup> Bhattacharjee J, El-Sayeh Hany George G. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
- <sup>13</sup> Hartung B, Wada M, Laux G, Leucht S. Perphenazine for schizophrenia. John Wiley & Sons, Ltd; 2005.

- 
- <sup>14</sup> Hunter R, Kennedy E, Song F, Gadon L, Irving Claire B. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
- <sup>15</sup> Irving Claire B, Adams Clive E, Lawrie S. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
- <sup>16</sup> Leucht C, Kitzmantel M, Kane J, Leucht S, Chua Wan Lian LC. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
- <sup>17</sup> Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis John M. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
- <sup>18</sup> Kumar A, Strech D. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia, John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
- <sup>19</sup> Stefan Leucht et al : Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in Schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012; 379: 2063–71
- <sup>20</sup> Hasan et al : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2:Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. The World journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2-44.
- <sup>21</sup> McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev 2008;30:67-76.
- <sup>22</sup> Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. Is the Differential Gap Worsening Over Time? Arch Gen Psychiatry 2007;64(10):1123-31.
- <sup>23</sup> Newcomer JW, Hennekens CH. Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. JAMA 2007 Oct 17;298(15):1794-6.
- <sup>24</sup> De HM, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Psychiatry 2009 Sep;24(6):412-24.
- <sup>25</sup> Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2010 Nov;123(2-3):225-33.
- <sup>26</sup> Dansk Selskab for Almen Medicin. Forebyggelse af iskæmisk hjerte-kar-sygdom i almen praksis. 3. udgave. 2007.

- 
- <sup>27</sup> Dansk Selskab for Almen Medicin. Type 2-diabetes - et metabolisk syndrom. 2. udgave, 1. oplag. 2012.
- <sup>28</sup> Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009 Jan 3;373(9657):31-41.
- <sup>29</sup> Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012 Dec 3;1-14.
- <sup>30</sup> Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999 Nov;156(11):1686-96.
- <sup>31</sup> Gahr M, Kollé MA, Schonfeldt-Lecuona C, Lepping P, Freudenmann RW. Paliperidone extended-release: does it have a place in antipsychotic therapy? *Drug Des Devel Ther* 2011;5:125-46.
- <sup>32</sup> Nussbaum A, Stroup TS. Paliperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006369.
- <sup>33</sup> Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W, Leucht S. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD006626. DOI: 10.1002/14651858.CD006626.pub2
- <sup>34</sup> Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, Kissling W, Leucht S. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006624. DOI: 10.1002/14651858.CD006624.pub2.
- <sup>35</sup> Kahn et al: effectiveness of Antipsychotic Drugs in First-Episode Schizophrenia and schizofreniform disorder. *Lancet* 2008; 371: 1085-1097
- <sup>36</sup> Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, Kissling W, Leucht S. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD006654. DOI: 10.1002/14651858.CD006654.pub2.
- <sup>37</sup> Marriott R, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 1
- <sup>38</sup> Essali A, Ali G. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia (Review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 2



- 
- <sup>39</sup> Jeste DV, Barak Y, Madhusoodanan S. International multisite double-blind trial of the atypical antipsychotics risperidone and olanzapine in 175 elderly patients with chronic schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:638-647
- <sup>40</sup> Suzuki T, Remington G, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, Mamo DC. Management of schizophrenia in late life with antipsychotic medications. *Drugs Aging* 2011;28(12):961-980
- <sup>41</sup> Alexopoulos GS, Streim JE, Carpenter D. Expert Consensus Guidelines for using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psych* 2004;65(suppl 2):1-105
- <sup>42</sup> Gareri P, De Fazio P, Russo E, Marigliano N, De Fazio S, De Sarro G. The safety of clozapine in the elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7(5):525-538
- <sup>43</sup> Singh D, O'Connor DW. Efficacy and safety of risperidone long-acting injection in elderly people with schizophrenia. *Clin Interv Aging* 2009;4:351-355
- <sup>44</sup> Leon C, Gerretsen P, Uchida H, Suzuki T, Rajji T, Mamo DC. Sensitivity to antipsychotic drugs in older adults. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:28-33
- <sup>45</sup> Uchida H, Mamo DC. Dosing of antipsychotics in schizophrenia across the life-spectrum. *Prog Neuro-Psychopharm Biol Psych* 2009;33:917-920
- <sup>46</sup> Chahine LM, Acar D, Chemali Z. The elderly safety imperative and antipsychotic usage. *Harv Rev Psychiatry* 2010;18:158-172
- <sup>47</sup> Kishimoto et al: Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials, *Schizophrenia Bulletin*  
doi:10.1093/sch/sbs150
- <sup>48</sup> Hiemke C, Baumann P et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195-235.
- <sup>49</sup> Patteet L, Morrens M et al. Therapeutic Drug Monitoring of Common Antipsychotics. *Ther Drug Monit* 2012;34:629-651
- <sup>50</sup> Lieberman et al : Clinical Antipsychotic Trials og Intervention Effectiveness (CATIE). *N England J Medicine* 2005; 353: 1209-1223
- <sup>51</sup> Barbui C, Biancosino B, Esposito E, Marmai L, Dona S, Grassi L. Factors associated with antipsychotic dosing in psychiatric inpatients: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2007 Jul;22(4):221-5.

- 
- <sup>52</sup> Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry* 2004 Apr;161(4):700-6.
- <sup>53</sup> Kreyenbuhl J, Marcus SC, West JC, Wilk J, Olfson M. Adding or switching antipsychotic medications in treatment-refractory schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2007 Jul;58(7):983-90.
- <sup>54</sup> Taylor D, Mace S, Mir S, Kerwin R. A prescription survey of the use of atypical antipsychotics for hospital inpatients in the United Kingdom. *Int J Psych Clin Pract* 2000;4:41-6.
- <sup>55</sup> Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull* 2009;35:443-57.
- <sup>56</sup> Ballon J, Stroup TS. Polypharmacy for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2013 Mar;26(2):208-13.
- <sup>57</sup> Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):1751-62.
- <sup>58</sup> Taylor D, Paton C, Kerwin R. *The Maudsley prescribing guidelines*. 9th ed. London: Informa Healthcare; 2007.
- <sup>59</sup> Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 2009 Mar;35(2):458-68.
- <sup>60</sup> Paton C, Whittington C, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2007 Apr;27(2):198-204.
- <sup>61</sup> Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull* 2012 Sep;38(5):1003-11.
- <sup>62</sup> Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic--a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009 Jun;119(6):419-25.
- <sup>63</sup> Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD006324.
- <sup>64</sup> Barnes TR, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. *CNS Drugs* 2011 May;25(5):383-99.

- 
- <sup>65</sup> Chan J, Sweeting M. Review: Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *J Psychopharmacol* 2007 Aug;21(6):657-64.
- <sup>66</sup> Chen CK, Huang YS, Ree SC, Hsiao CC. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010 Dec 1;34(8):1495-9.
- <sup>67</sup> Shim JC, Shin JG, Kelly DL, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007 Sep;164(9):1404-10.
- <sup>68</sup> Harrington M, Lelliott P, Paton C, Konsolaki M, Sensky T, Okocha C. Variation between services in polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatric Bulletin* 2002;26:418-20.
- <sup>69</sup> Stahl SM. Antipsychotic Polypharmacy, Part 1: Therapeutic Option of Dirty Little Secret? *J Clin Psychiatry* 1999;60(7):425-6.
- <sup>70</sup> Stahl SM. Antipsychotic Polypharmacy, Part 2: Tips on Use and Misuse. *J Clin Psychiatry* 1999;60(8):506-7.
- <sup>71</sup> Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: evidence based or eminence based? *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:331-2.
- <sup>72</sup> Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: squandering precious resources? *J Clin Psychiatry* 2002 Feb;63(2):93-4.
- <sup>73</sup> Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010 Sep;197(3):174-9.
- <sup>74</sup> Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002305.
- <sup>75</sup> Wolff-Menzler C, Hasan A, Malchow B, Falkai P, Wobrock T. Combination therapy in the treatment of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2010 Jun;43(4):122-9.
- <sup>76</sup> Citrome L. Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: what is the evidence? *Expert Rev Neurother* 2009 Jan;9(1):55-71.
- <sup>77</sup> Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD005581.

- 
- <sup>78</sup> Kramer MS, Vogel WH, DiJohnson C, et al. Antidepressants in 'depressed' schizophrenic inpatients. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1989 Oct;46(10):922-8.
- <sup>79</sup> Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2010 Mar;23(2):103-11.
- <sup>80</sup> Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012 Mar;22(3):165-82.
- <sup>81</sup> Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009 Apr;109(1-3):10-4.
- <sup>82</sup> Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003834.
- <sup>83</sup> Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD004028.
- <sup>84</sup> Leucht S, Kissling W, McGrath J, White P. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD001258.
- <sup>85</sup> Dold M, Li C, Tardy M, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD006391.
- <sup>86</sup> Billioti de GS, Begaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012;345:e6231.
- <sup>87</sup> Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. *J Clin Psychiatry* 2010 Feb;71(2):103-8.
- <sup>88</sup> Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012 May;69(5):476-83.
- <sup>89</sup> Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M, Correll CU. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Curr Opin Psychiatry*. 2013 Mar;26(2):219-30.
- <sup>90</sup> <http://guidance.nice.org.uk/CG82/Guidance/pdf/English>

- 
- <sup>91</sup> Kendall T, Hollis C, Stafford M, Taylor C; Guideline Development Group. Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2013 Jan 23;346:f150.
- <sup>92</sup> PRACTICE PARAMETER FOR THE ASSESSMENT AND TREATMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SCHIZOPHRENIA. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (approved by the AACAP Council on November 20, 2012, *J Am Acad Child Adol Psychiatry* – press)
- <sup>93</sup> Kennedy E, Kumar A, Datta SS. Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD004027.
- <sup>94</sup> Ardizzone I, Nardecchia F, Marconi A, Carratelli TI, Ferrara M. Antipsychotic medication in adolescents suffering from schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychopharmacol Bull*. 2010;43(2):45-66.
- <sup>95</sup> Armenteros JL, Davies M. Antipsychotics in early onset Schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Mar;15(3):141-8. Epub 2006 Feb 9.
- <sup>96</sup> Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Jun;32(3):309-16.
- <sup>97</sup> Almandil NB, Liu Y, Murray ML, Besag FM, Aitchison KJ, Wong IC. Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Drugs*. 2013 Apr;15(2):139-50.
- <sup>98</sup> Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008
- <sup>99</sup> Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996 Dec;53(12):1090-7.
- <sup>100</sup> Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De TC, Kafantaris V, et al. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry* 2008 Mar 1;63(5):524-9.
- <sup>101</sup> Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006 Jul;63(7):721-30.

- 
- <sup>102</sup> Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology* 2004 Jan;29(1):133-45.
- <sup>103</sup> Spencer EK, Kafantaris V, Padron-Gayol MV, Rosenberg CR, Campbell M. Haloperidol in schizophrenic children: early findings from a study in progress. *Psychopharmacol Bull* 1992;28(2):183-6.
- <sup>104</sup> Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008 Nov;165(11):1420-31.
- <sup>105</sup> Findling RL, Johnson JL, McClellan J, Frazier JA, Vitiello B, Hamer RM, et al. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010 Jun;49(6):583-94.
- <sup>106</sup> Van Bruggen J, Tijssen J, Dingemans P, Gersons B, Linszen D. Symptom response and side-effects of olanzapine and risperidone in young adults with recent onset schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003 Nov;18(6):341-6.
- <sup>107</sup> Mozes T, Ebert T, Michal SE, Spivak B, Weizman A. An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006 Aug;16(4):393-403.
- <sup>108</sup> Jensen JB, Kumra S, Leitten W, Oberstar J, Anjum A, White T, et al. A comparative pilot study of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008 Aug;18(4):317-26.
- <sup>109</sup> Arango C, Robles O, Parellada M, Fraguas D, Ruiz-Sancho A, Medina O, et al. Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009 Jul;18(7):418-28.
- <sup>110</sup> Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougale C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, et al. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009 Jan;48(1):60-70.
- <sup>111</sup> Singh J, Robb A, Vijapurkar U, Nuamah I, Hough D. A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biol Psychiatry* 2011 Dec 15;70(12):1179-87.

- 
- <sup>112</sup> Swadi HS, Craig BJ, Pirwani NZ, Black VC, Buchan JC, Bobier CM. A trial of quetiapine compared with risperidone in the treatment of first onset psychosis among 15- to 18-year-old adolescents. *Int Clin Psychopharmacol* 2010 Jan;25(1):1-6.
- <sup>113</sup> Findling RL, McKenna K, Earley WR, Stankowski J, Pathak S. Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012 Oct;22(5):327-42.
- <sup>114</sup> Haas M, Unis AS, Armenteros J, Copenhaver MD, Quiroz JA, Kushner SF. A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009 (a) Dec;19(6):611-21.
- <sup>115</sup> Haas M, Eerdeken M, Kushner S, Singer J, Augustyns U, Quiroz J, et al. Efficacy, safety and tolerability of two risperidone dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *British Journal of Psychiatry* 2009 (b);194:158-64TN.
- <sup>116</sup> <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00265382> (Safety And Tolerability Of Ziprasidone In Adolescents With Schizophrenia)
- <sup>117</sup> Bagadia VN, Shah LP, Abhyankar RR. A double-blind controlled trial of loxapine and trifluoperazine in adolescent schizophrenia. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1980;27:886-96.
- <sup>118</sup> Versiani M, DaSilva JA, Frota LH, Mundim FD. Double blind comparison between loxapine and haloperidol in the treatment of adolescent schizophrenic patients. *Current Therapeutic Research Clinical and Experimental* 1978;24:559.
- <sup>119</sup> Realmuto GM, Erickson WD, Yellin AM, Hopwood JH, Greenberg LM. Clinical comparison of thiothixene and thioridazine in schizophrenic adolescents. *Am J Psychiatry* 1984 Mar;141(3):440-2.
- <sup>120</sup> Xiong Y. Comparison study of childhood schizophrenia treated with risperidone and chlorpromazine. *Guizhou Medical Journal* 2004;28(8):697-698. [: 114314]
- <sup>121</sup> Asarnow JRA & Asarnow RF, *Childhood-Onset Schizophrenia*, in *Child Psychopathology*, 2. Edition, ed. Mash EJ & Barkley RA, NY, New York, USA 2003
- <sup>122</sup> Perry CM. Paliperidone extended release: in adolescents with schizophrenia. *Paediatr Drugs* 2012 Dec 1;14(6):417-27
- <sup>123</sup> Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougale C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, et al. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009 Jan;48(1):60-70.

---

<sup>124</sup> Gardner et al : International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. Am J Psychiatry.  
Alp.psychiatryonline.org

<sup>125</sup> Expert Consensus Guideline, Journal of Clinical Psychiatry 2003, 64, suppl 12