

Bilag 2.1



Apoteket

Materiale til dialogmøde

Dialogmøde med Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center Bispbjerg forår 2010

Materialet viser udviklingen i lægemiddelforbruget fra 2008 til 2009

Centrets medicinforbrug pr. ATC på 1. niveau

Varer	2009		2008		Ændring årsbasis	
	Beløb	DDD	Beløb	DDD	Beløb	DDD
A Fordøjelsesorganer og stofskifte	6.864	8.040	6.925	9.549	-61	-1.509
B Blod og bloddannende organer	178	255	197	216	-19	39
C Cardiovaskulære system	322	177	303	82	19	95
D Dermatologiske midler	4.088	3.218	4.022	4.662	66	-1.444
G Urogenitalsystem og kønshormoner	1.967	1.765	1.585	1.589	382	176
H Systemiske hormonpræparater, excl. kønshormoner	3.188	23	1.783	310	1.404	-288
J Midler mod infektionssygdomme til systemisk brug	2.867	361	2.307	110	559	251
M Musculo-skeletal system	654	283	254	550	399	-267
N Nervesystemet	406.849	23.284	370.814	19.483	36.035	3.800
P Antiparasitære midler, insekticider og repellantier	0	0	108	4	-108	-4
R Respirationssystemet	933	776	1.007	448	-73	328
S Sæneorganer	907	153	179	158	728	-5
V Diverse	11.778	256	7.293	577	4.485	-321
Z Ressourcer	325	0	2.880	0	-2.555	0
Total Varer	440.920	38.591	399.658	37.739	41.262	851

Der ses en stigning i lægemiddelforbruget fra 399.658 kr. til 440.920 kr. svarende til 10 % (41.262 kr.). Forbruget er steget fra 37.739 til 38.591 DDD svarende til 2 % (851 DDD).



# Apoteket

## Top 21 liste sorteret efter beløb og sorteret efter DDD

### Top 21 beløb

ATC	ATD		2008		Ændring årsbasis	
	Beløb	DDD	Beløb	DDD	Beløb	DDD
N05AH03 Olanzapin	158.109	4.390	153.538	4.400	4.571	-10
N05AX12 Aripiprazol	151.863	2.861	73.209	1.401	78.654	1.460
N05AH04 Quetiapin	48.093	1.851	59.742	2.338	-11.649	-486
N06BA04 Methylphenidat	13.002	1.204	14.940	1.272	-1.939	-68
N05AX08 Risperidon	11.165	304	24.055	529	-12.891	-226
N06BA09 Atomoxetin	4.976	82	4.354	90	622	-8
N06AB03 Fluoxetin	4.560	2.910	26	90	4.534	2.820
A01AB02 Hydrogenperoxid	3.450	0	3.235	0	214	0
H01AC01 Somatropin	3.188	23	0	0	3.188	23
N07BA01 Nicotin	3.006	293	2.898	257	108	37
V04CX** Andre diagnostica	2.950	0	0	0	2.950	0
V07AY** Andre non-terapeutiske hjælpeprodukter	2.197	0	1.113	400	1.084	-400
V04B*** Urin-tests	1.869	0	1.469	0	400	0
N06AB10 Escitalopram	1.731	546	3.106	980	-1.375	-434
N05CH01 Melatonin	1.680	63	513	0	1.167	63
N03AX09 Lamotrigin	1.535	279	42	5	1.492	274
V07AB** Opløsnings- og fortyndingsmidler, incl. skyllevæsker	1.362	251	466	161	896	90
N01BB20 Kombinationer	995	77	2.565	105	-1.570	-28
V07AZ** Kernenikaler og reagenser til analytisk brug	928	0	728	0	200	0
A11EA** Vitamin b-complex, uden andre stoffer	903	2.300	812	2.100	91	200
Sum af viste ATC-koder	417.560	17.434	346.813	14.129	70.747	3.306
Øvrige varer	23.360	21.156	52.845	23.610	-29.485	-2.454
Total for alle varer	440.920	38.591	399.658	37.739	41.262	851



Apoteket

Top 21 DDD

ATC	ATD		2008		Ændring årsbasis	
	DDD	Beløb	DDD	Beløb	DDD	Beløb
N05AH03 Olanzapin	4.390	158.109	4.400	153.538	-10	4.571
A11AA03 Multivitaminer og andre mineraler, incl. komb.	3.200	491	3.600	466	-400	25
N06AB06 Sertalin	3.100	412	3.200	360	-100	52
N06AB03 Fluoxetin	2.910	4.560	90	26	2.820	4.534
N05AX12 Aripiprazol	2.861	151.863	1.401	73.209	1.460	78.654
N06AB04 Citalopram	2.310	899	1.421	382	889	517
A11EA** Vitamin b-complex, uden andre stoffer	2.300	903	2.100	812	200	91
D02AX** Andre blødgørende og hudbeskyttende midler	2.100	496	3.000	519	-900	-23
N05AH04 Quetiapin	1.851	48.093	2.338	59.742	-486	-11.649
N06BA04 Methyphenidat	1.204	13.002	1.272	14.940	-68	-1.939
A11DA01 Thiamin (vitamin b1)	1.176	179	2.118	363	-941	-184
G03AA10 Gestoden og estrogen	924	673	252	212	672	462
N05CF01 Zopiclon	600	90	330	54	270	36
N06AX11 Mirtazapin	549	345	239	376	310	-31
N06AB10 Escitalopram	546	1.731	980	3.106	-434	-1.375
A01AA02 Natriummonofluorophosphat	500	361	750	360	-250	1
G03AA12 Drospirenon og estrogen	420	736	0	0	420	736
D08AX08 Ethanol	375	594	250	370	125	224
R06AE07 Cetirizin	360	148	30	14	330	134
N05AD01 Haloperidol	341	748	356	734	-16	14
Sum af viste ATC-koder	32.018	384.434	28.127	309.583	3.891	74.850
Øvrige varer	6.573	56.486	9.612	90.075	-3.040	-33.589
Total for alle varer	38.591	440.920	37.739	399.658	851	41.262



## Apoteket

### Kommentarer

I henhold til totalforbruget er udgifterne steget med 10%. Top 21-listerne sorteret på henholdsvis beløb og DDD domineres af lægemidler i ATC-gruppe N. Der er sket både stigning og fald i udgifterne til lægemidler inden for gruppen.

#### ATC-gruppe N - stigning

Udgifterne til olanzapin er steget fra 153.538 kr til 158.109 kr svarende til 3% (4.571 kr). Forbruget er faldet med 10 DDD

Udgifterne til aripiprazol er steget fra 73.209 kr til 151.863 kr svarende til 107%. Udgiftsstigningen skyldes en stigning i forbruget fra 1.401 DDD til 2.861 DDD svarende til 104% (1.460 DDD)

Udgifterne til fluoxetin er steget fra 26 kr til 4.560 kr. Udgiftsstigningen skyldes en stigning i forbruget fra 90 DDD til 2.910 DDD

Forbrug af nicotin dækker indkøb af Nicorette og Nicotinel medicinsk tyggegummi, depotplastre og sugetabletter.

Udgifterne til melatonin er steget fra 513 kr til 1.680 kr svarende til 227%. I 2008 havde WHO endnu ingen definerede døgndoser for melatonin. DDD er nu fastsat til 2 mg.

Udgifterne til lamotrigin er steget fra 42 kr til 1.535 kr. Udgiftsstigningen skyldes en stigning i forbruget fra 5 DDD til 279 DDD.

#### ATC-gruppe N - fald

Udgifterne til quetiapin er faldet fra 59.742 kr til 48.093 kr svarende til 19% (11.649 kr). Faldet i udgifter skyldes et fald i forbruget fra 2.338 DDD til 1.851 DDD svarende til 21% (486 DDD)

Udgifterne til methylphenidat er faldet fra 14.940 kr til 13.002 kr svarende til 13% (1.939 kr). Forbruget er faldet fra 1.272 DDD til 1.204 DDD svarende til 5%

Udgifterne til risperidon er faldet fra 24.055 kr til 11.165 kr svarende til 54% (12.891 kr). Faldet i udgifter skyldes et fald i forbruget fra 529 DDD til 304 DDD svarende til 43%

Udgifterne til escitalopram er faldet fra 3.106 kr til 1.731 kr svarende til 44%. Faldet i udgifter skyldes et fald i forbruget ligeledes på 44%

Udgifter til N01BB20 kombinationer dækker indkøb af Tapin creme og plastre, lokalanalgetikum til overfladeanalgesi.



## Apoteket

### Andre ATC-grupper

Udgifter til hydrogenperoxid dækker indkøb af Caroxin medicinsk tyggegummi

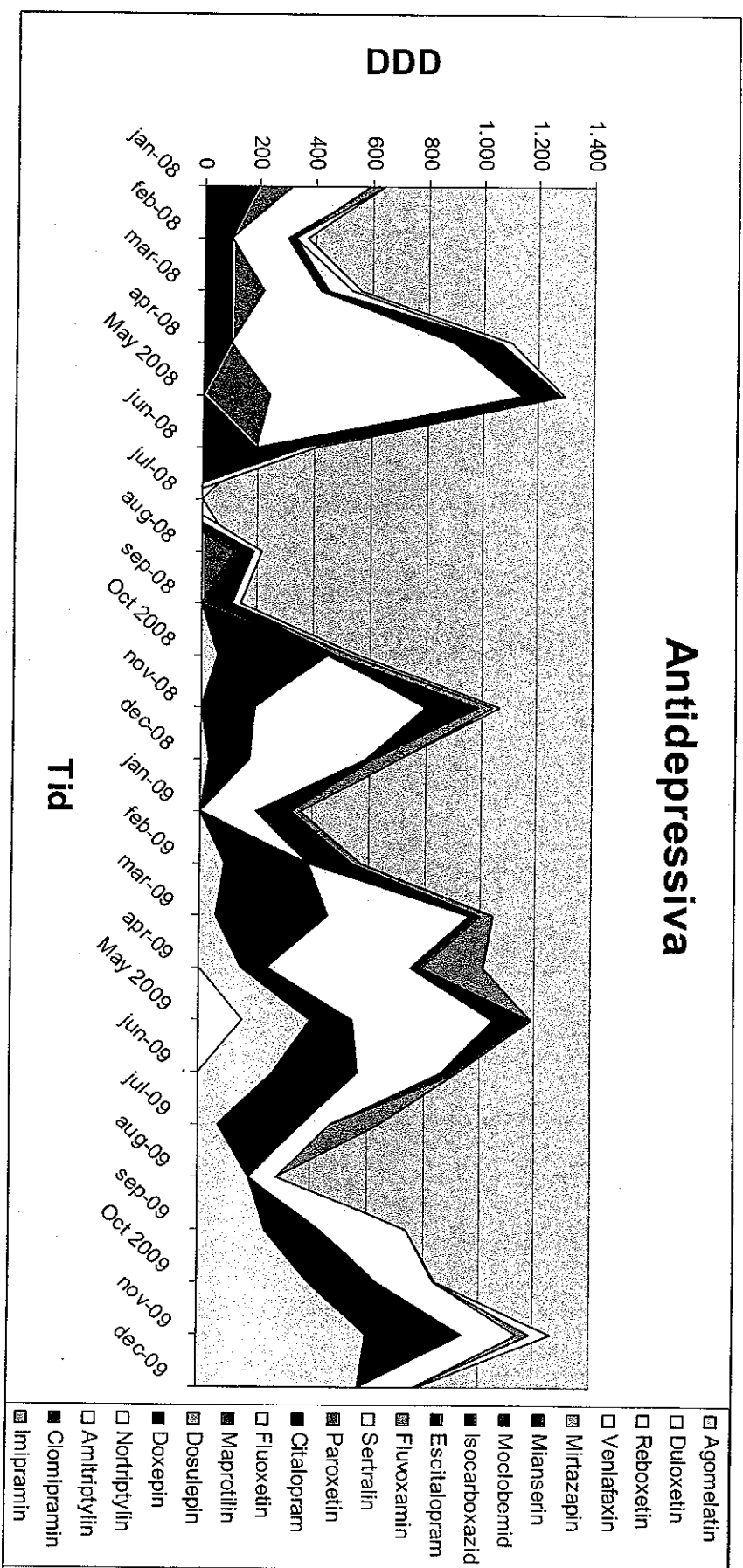
Udgifter til somatropin dækker indkøb af Norditropin Simplexx (væksthormon)

Udgifter til andre diagnostica dækker indkøb af Rapid Response misbrugstest

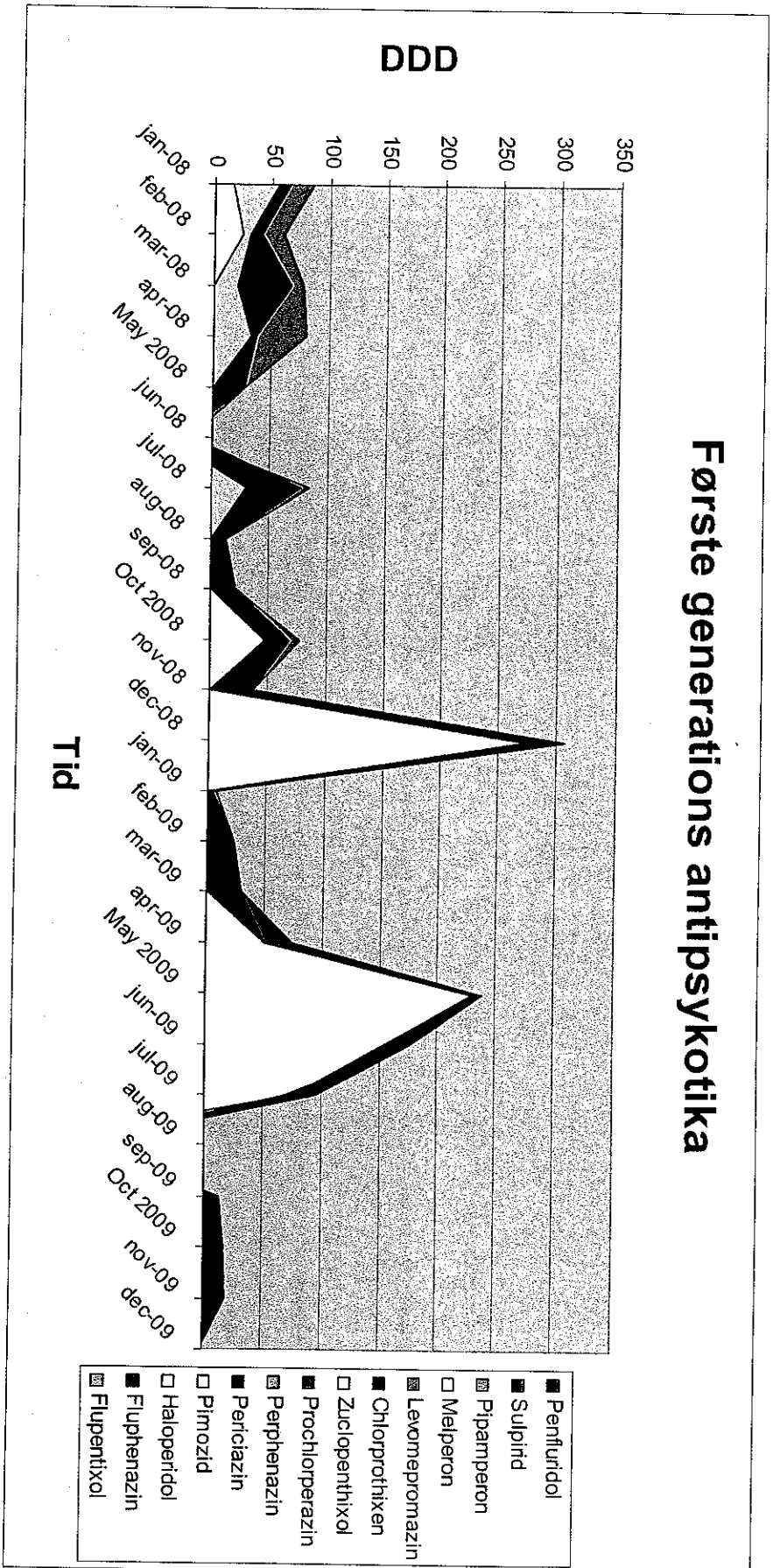
Udgifter til andre non-terapeutiske hjælpeprodukter dækker indkøb af bl. a. doseringsæsker

Udgifter til Urin-tests dækker indkøb af diverse stix

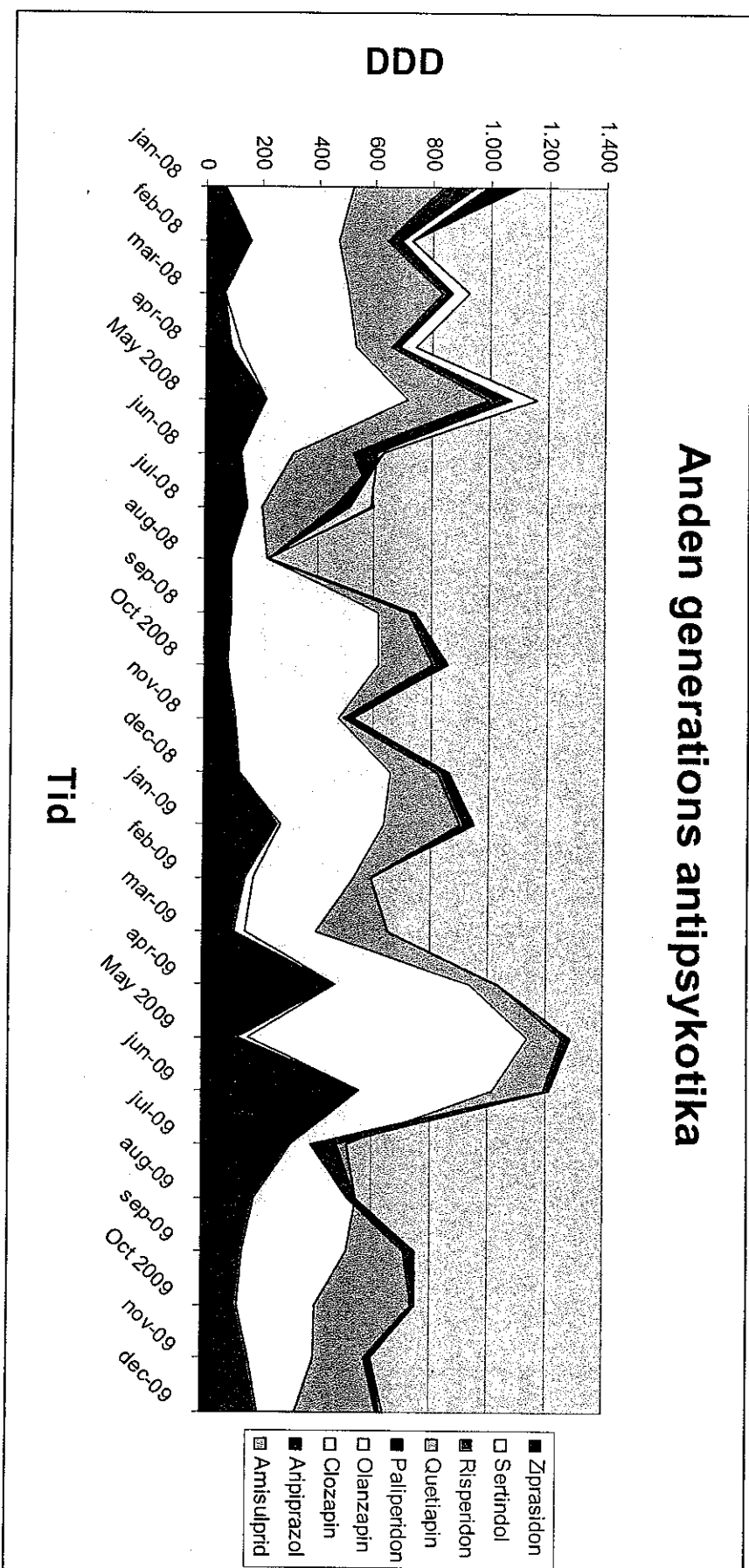
Forbrug af antidepressiva, antipsykotika og benzodiazepiner på ATC 5. niveau i DDD i Excel-kurver pr. måned i 2 år



## Første generations antipsykotika

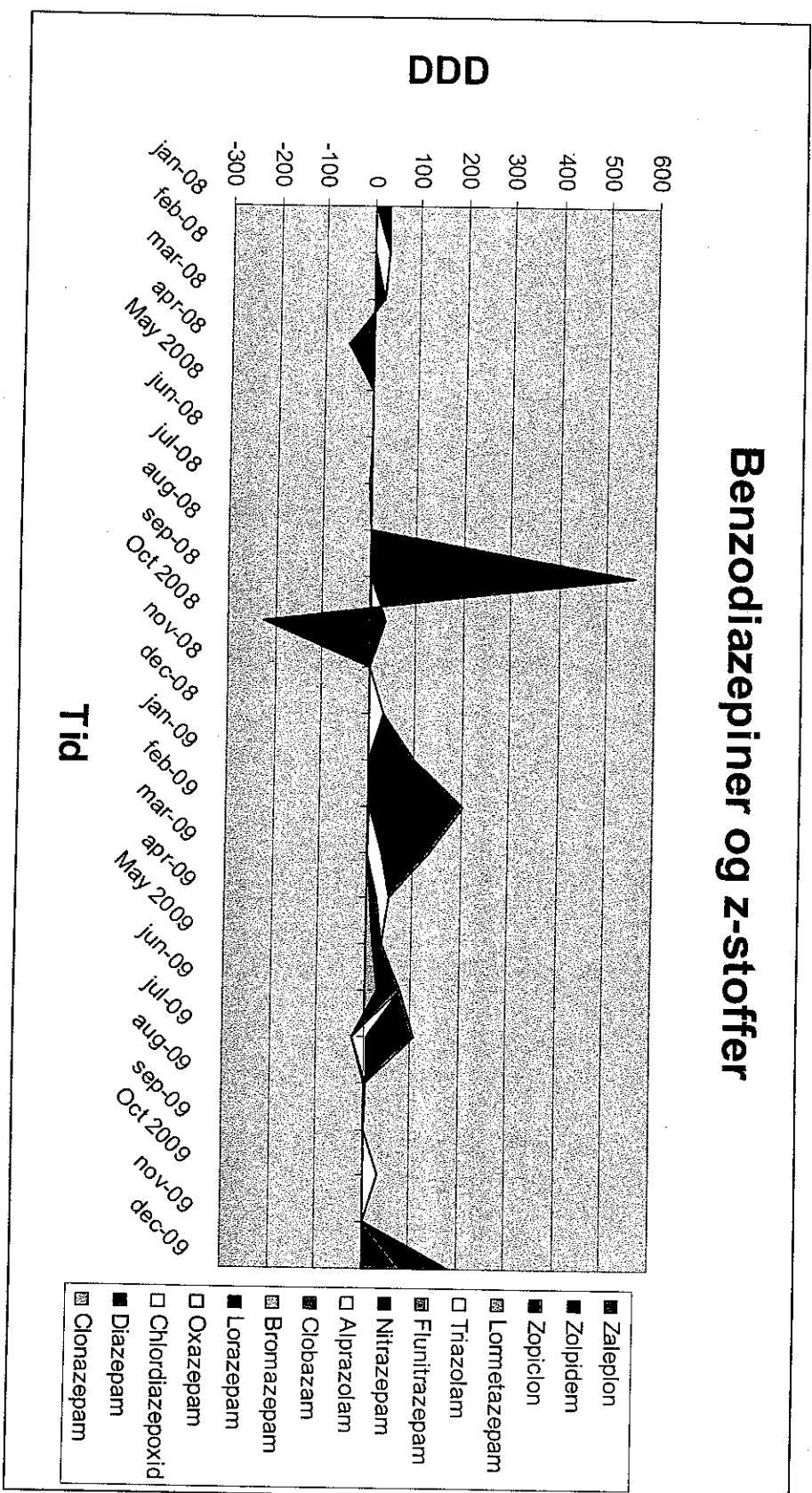


## Anden generations antipsykotika





## Benzodiazepiner og z-stoffer





## Apoteket

### Kommentarer

#### Antidepressiva

Setralin, citalopram og fluoxetin dominerer billedet. Setralin og citalopram indgår i Psykiatriens standardsortiment for voksne. Sortimentet for børn og unge er ikke endeligt, men det er anbefalet at tilføje fluoxetin.

#### Første generations antipsykotika

Billedet domineres af haloperidol og chlorprothixen. Haloperidol indgår i Psykiatriens standardsortiment.

#### Anden generations antipsykotika

Billedet domineres af olanzapin og aripiprazol, dernæst quetiapin. Der er et lille, jævnt forbrug af risperidon.

Quetiapin er førstevalgspræparat, og olanzapin er tredjevalgspræparat i børne- og ungdomspsykiatriens standardsortiment.

#### Benzodiazepiner og z-stoffer

Der er et uregelmæssigt, men lille forbrug af zopiclon. Der anvendes desuden lidt oxazepam og diazepam.

Zopiclon, oxazepam og diazepam er rekommanderet af den Regionale Lægemiddelkomité (RLK)



## Apoteket

### Standardsortiment

Overholdelse af centrets aktuelle standardsortiment udgør 68% målt på DDD i 2009 (uden ATC-kode D og V). I 2008 var overholdelsen 59%. For Region Hovedstadens Psykiatri samlet er det tilsvarende tal 66% i DDD for 2009 (uden ATC-kode D og V) og 70% i 2008. Det er målet, at 80% af afdelingenes/centrenes forbrug målt på DDD skal ligge indenfor deres respektive standardsortiment. Afdelingens standardsortiment og forbrug tilstræbes i fremtiden at afspejle det fælles standardsortiment for Region Hovedstadens Psykiatri.

Det fælles standardsortiment for Region Hovedstadens Psykiatri indeholder følgende lægemiddelstoffer:

<b>Antidepressiva</b>	<b>Antipsykotika</b>
<b>Standardsortiment (voksne):</b> Citalopram Mirtazapin Nortriptylin Sertralin Venlafaxin depot	<b>Standardsortiment:</b> <u>Førstevalgspræparater</u> Aripiprazol Risperidon Quetiapin <u>Andenvalgspræparater</u> Ziprasidon  <u>Tredievalspræparater</u> Amisulprid Clozapin Olanzapin
<b>I særlige tilfælde:</b> Isocarboxazid Lithium Mianserin	<u>Førstegenerationspræparater</u> Haloperidol Perphenazin Zuclopenthixol
Lægemiddelkomiteén anbefaler ikke brug af: Escitalopram Agomelatin	Præparater, der ikke indgår i psykiatriens standardsortiment Paliperidon (Invega) Quetiapinfumarat (Seroquel Prolong) Sertindol Chlorprothixen

Fælles standardsortiment for flere lægemiddelgrupper er under udarbejdelse. Processen styres fra Psykiatriens Lokale Lægemiddelkomité.

Dialogmøde BUC Bispebjerg forår 2010/KKG

Bilag 2.2

## Region Hovedstadens Psykiatri

Tværgående vejledning for behandling af patienter med skizofreni og psykotiske tilstande med antipsykotika

# Antipsykotisk behandling

### Del I

Behandling af patienter med debuterende psykoser, gentagne psykoser og akutte psykotiske urotilstande

Rapport udarbejdet af arbejdsgruppe nedsat af Sundhedsfagligt Råd for Psykiatri i samarbejde med Sundhedsfagligt Råd for Børne- og Ungdomspsykiatri i Region Hovedstaden

### Arbejdsgruppens medlemmer

Birte Glenthøj, dr.med., Professor i psykofarmakologi og neuropsykiatri, Psykiatrisk Center Glostrup (formand)

Linda Peacock, overlæge, Psykiatrisk Center Nordsjælland

Anders Fink-Jensen, dr.med. overlæge, Psykiatrisk Center Rigshospitalet

Henrik Lublin, dr.med., Centerchef, Psykiatrisk Center Glostrup

### Særlige forhold hos børn og unge

Anne Katrine Pagsberg, ph.d., afdelingslæge, Børne- og ungdomspsykiatrisk Center Bispebjerg

Torsten Warrer, overlæge, Børne- og ungdomspsykiatrisk Center Bispebjerg

### Godkendt af

Sundhedsfagligt Råd for Psykiatri, den 13. juni 2007 og Sundhedsfagligt Råd for Børne- og Ungdomspsykiatri denne 14. juni 2007. Revideres senest den 13. juni 2008

# Indholdsfortegnelse

Baggrund .....	3
Generelt .....	3
Effekt af antipsykotisk behandling .....	3
Hvis behandlingen ikke virker .....	4
Definitioner .....	4
Behandling af patienter med debuterende psykose .....	4
Førstevalspræparater .....	5
Aripiprazol .....	5
Quetiapin .....	6
Risperidon .....	7
Ziprasidon .....	8
Andenvælgspræparater (i alfabetisk rækkefølge) .....	9
Amisulprid .....	9
Olanzapin .....	10
Sertindol .....	11
Tredjevalgspræparater .....	11
Clozapin .....	12
Førstegenerations antipsykotika (i alfabetisk rækkefølge) .....	12
Perphenazin .....	13
Zuclopenthixol .....	13
Algoritme og tabeller .....	14
Figur 1: Algoritme for behandling, se bilag .....	14
Tabel 1. Antipsykotika doser ækvivalente med haloperidol .....	15
Tabel 2. Vanlige døgn doser af antipsykotika hos somatisk raske yngre voksne patienter .....	16
Tabel 3. Receptorbinding og bivirkninger .....	17
Behandling af patienter med gentagne psykoser .....	18
Haloperidol .....	18
Særlige forhold vedr. børn og unge under 18 år .....	20
Behandling af akutte urotilstande hos patienter med skizofreni og andre psykotiske sygdomme .....	22
Tabel 4. Algoritme for behandling af akutte psykotiske urotilstande hos patienter med skizofreni og andre psykotiske sygdomme .....	26
Supplerende læsning .....	27

# Baggrund

Baggrunden for nærværende vejledning for valg af antipsykotisk behandling er et ønske fra Region Hovedstadens Psykiatri om at kunne tilbyde psykotiske patienter i regionen en mere ensartet, opdateret og evidensbaseret psykofarmakologisk behandling. Samtidig har man ønsket at begrænse anvendelsen af polyfarmaci. Der er tale om en regional vejledning og ikke om et referenceprogram. Af denne årsag – og af hensyn til brugervenligheden - er der derfor opstillet langt mere snævre rammer for valg af antipsykotikum end de, der findes i internationale referenceprogrammer og guidelines – og i Sundhedsstyrelsens Referenceprogram for Behandling af Skizofreni.

Vejledningen vedrører udelukkende psykofarmakologisk behandling af tilstande indenfor F 20 – 29. De angivne doser gælder raske voksne unge. Hos ældre vil man ofte skulle give betydeligt lavere doser (¼ til ½ af de angivne doser). Vejledningen gælder ikke behandling af uro hos demente. Med hensyn til børn og unge, er der tilføjet et afsnit om specielle forhold. Man må også her være opmærksom på evt. ændret metabolisme samt naturligvis alder og vægt. Del I vedrører selve behandlingsvalget. Der vil senere følge vejledninger for: *Behandling af medikamentelle bivirkninger, behandling af terapiresistente patienter, polyfarmaci med flere antipsykotika, polyfarmaci med antipsykotika kombineret med andre psykofarmaka, monitorering af antipsykotisk behandling og revision af antipsykotisk behandling.*

## Generelt

### Effekt af antipsykotisk behandling

Inden behandlingen påbegyndes er det vigtigt at gøre sig følgende klart:

- For alle antipsykotika gælder, at de virker bedst på positive psykotiske symptomer. Andengenerations antipsykotika synes dog også at have en vis effekt på negative symptomer og på kognitive deficits. Endvidere kan andengenerations antipsykotika forbedre affektive symptomer, og flere har vist sig at have en stemningsstabiliserende effekt. Herudover har både første- og andengenerations antipsykotika effekt på aggressiv adfærd
- Skizofreni er en kompleks sygdom med heterogene patogenetiske og patofysiologiske mekanismer, hvorfor effekten hos den enkelte patient ikke kan forudsiges ud fra kliniske studier baseret på ICD-10 eller DSM-IV diagnoser
- Antipsykotika har oftest begyndende effekt på såvel psykotiske som maniske symptomer indenfor en uge, men typisk går der uger til måneder inden den fulde effekt indtræder. Generelt anbefales det, at man venter 4 – 6 uger før evt. præparatskift overvejes (se fig. 1). Effekten på kognitive og negative symptomer indtræder langsommere og ofte først efter 16 – 20 uger
- For de fleste patienter med skizofreni gælder, at der ikke vil indtræde en total remission, men en reduktion af symptomerne med ca. 30 %. Fem til 20 % af patienter med skizofreni vil dog opnå mere end 50 % forbedring, specielt efter stabil behandling i mindst et år
- Efter at have opnået en tilfredsstillende effekt bør behandlingen fortsætte i mindst et år efter første episode
- Efter gentagne episoder bør behandlingen typisk fortsætte i mindst fem år – ofte livsvarigt.
- Recidiv hyppigheden er dog meget høj for både første- og fler-episode patienter uden antipsykotisk behandling

## Hvis behandlingen ikke virker

Hvis en patient ikke responderer på det først valgte præparat i adækvat dosering – og i tilstrækkelig lang tid – skiftes til et af de andre førstevalgspræparater eller et andevalgspræparat. Hvis to – eller flere – første- eller andevalgspræparater ikke virker, kan der vælges frit mellem første-, anden- og tredjevalgspræparater. Der henvises til fig. 1 og afsnittene om anden- og tredjevalgspræparater. Monoterapi med clozapin skal, såfremt der ikke er kontraindikationer, altid forsøges inden flerstofbehandling med antipsykotika (fig. 1).

## Monitorering af antipsykotisk behandling, behandlingsresistens og behandling af bivirkninger

Se særskilt instruks (under udarbejdelse).

## Definitioner

### Vægtøgning:

- Lav:  $\leq 10\%$  af patienterne udvikler mere end  $7\%$  vægtøgning i forhold til baseline
- Intermediær:  $10 - 20\%$  af patienterne udvikler mere end  $7\%$  vægtøgning i forhold til baseline
- Høj:  $> 20\%$  af patienterne udvikler mere end  $7\%$  vægtøgning i forhold til baseline

### QTc forlængelse

- Ringe risiko: gennemsnit  $< 10$  ms

# Behandling af patienter med debuterende psykose

## Valg af antipsykotisk medicin til patienter med debuterende psykose (alder mellem 18 og 35 år):

Andengenerations antipsykotika er fortsat førstevalg i behandlingen af patienter med debuterende psykotiske tilstande med baggrund i den mindre risiko for udvikling af tardive dyskinesier (TD), den i en række studier observerede ækvipotente effekt på positive symptomer samt den bedre (om end beskedne) effekt på kognitive forstyrrelser og negative symptomer sammenlignet med førstegenerations antipsykotika. Resultaterne fra et stort uvildigt studium af patienter med kronisk skizofreni (CATIE studiet: Lieberman et al. 2005) peger hos denne patientgruppe på en sammenlignelig effekt af perphenazin og andengenerations antipsykotika målt som tiden til seponering pga. manglende effekt. Det eneste præparat, der skilte sig ud i studiets første fase, var olanzapin, der havde bedre effekt, men også en overvægt af metaboliske bivirkninger. Der har internationalt været rejst kritik af de valgte doser (bl.a. forholdsvis høj dosering af olanzapin), ligesom studiet intet siger om langtidsrisikoen for udvikling af TD. Der er imidlertid enighed om, at studiet bekræfter at præparaterne har forskellige effekter og forskellige bivirkninger hos forskellige patienter – og at der er brug for dem alle. Sidstnævnte var forventeligt, pga. psykosernes heterogene natur. Desværre, foreligger der endnu ingen sikre holdepunkter for, hvilket stof, der vil virke bedst hos den enkelte patient, men vi har alligevel ud fra den kendte virknings- og ikke mindst bivirkningsprofil for de enkelte præparater anført en "patientprofil" ud for hvert enkelt præparat.

CATIE studiet har hos kroniske patienter lidende af skizofreni sat spørgsmålstegn ved generelt øget effekt af andengenerations antipsykotika sammenlignet med lave doser af ældre typiske antipsykotika - målt som tid til ophør med behandlingen begrundet i manglende effekt. Der vil formentlig også blandt yngre skizofrene patienter være nogen, der vil kunne profitere af behandling med et førstegenerations antipsykotikum (jævnfør tredjevalgspræparater). Den kliniske erfaring og de forskningsmæssige resultater viser imidlertid klart, at anvendelsen af disse stoffer øger risikoen for irreversible TD. Da risikoen for udvikling af TD er tæt forbundet med forekomsten af akutte ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) er det helt afgørende at behandle med præparater – og doser – der ikke fremkalder EPS.

*Med baggrund i risikoen for udvikling af TD, bør EPS som regel aldrig accepteres, specielt ikke ved debuterende psykotiske tilstande.*

Quetiapin, ziprasidon, risperidon og aripiprazol er valgt som førstevalgspræparater ved behandling af patienter med *debuterende* psykose ud fra stoffernes virknings- og bivirkningsprofil under hensyntagen til risikoen for udvikling af metabolisk syndrom, ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) og andre bivirkninger. Fordele, ulemper og patientprofiler beskrives under de enkelte præparater.

Olanzapin, amisulprid og sertindol anses for at være andevalgspræparater til denne patientgruppe. Fordele, ulemper og patientprofiler er beskrevet under de enkelte præparater.

Tredjevalgspræparater til patienter med debuterende psykose er enten clozapin - eller evt. et lav- eller middeldosis førstegenerations antipsykotikum (zuclophentixol eller perphenazin). Der kan, jævnfør ovenstående, være patientgrupper, specielt sådanne, der primært er præget af positive symptomer, der vil kunne opnå en sammenlignelig eller evt. bedre effekt ved behandling med *lave* doser af førstegenerations antipsykotika.

Nyere studier har vist, at de *kognitive og negative symptomer* er af større betydning for patienternes prognose end de positive psykotiske symptomer. Sammenlignende undersøgelser af de enkelte antipsykotika er modstridende og indtil videre er der ikke sikkert grundlag for at fremhæve det ene andengenerations præparat frem for andre med hensyn til effekt på kognitive forstyrrelser og negative symptomer. Det skal dog anføres, at netop pga. forstyrrelsernes heterogene karakter, vil patienter, der ikke har responderet på et atypisk præparat, udmærket kunne tænkes at profitere af et andet. Præparatskift anbefales ved manglende effekt på disse symptomer, forudsat at patienten har været behandlet med en passende dosis i tilstrækkelig lang tid. Dette er dog ikke evidensbaseret.

*Algoritme for antipsykotisk behandling af patienter med debuterende psykose er vist i fig. 1. Den er inspireret af, men ikke identisk med, IPAP Schizophrenia Algorithm (se: [www.ipap.org/schiz](http://www.ipap.org/schiz)), og i modsætning til denne er algoritmen primært tænkt som algoritme for behandling af første episode patienter, da behandlingsvalget hos patienter med multiple episoder må baseres på effekt og bivirkninger af tidligere behandlinger. Er sådanne oplysninger utilgængelige – eller er der ikke i anamnesen forhold, der taler for valg eller fravalg af specifikke antipsykotika – gælder algoritmen også ved kronisk skizofreni. Valget af antipsykotisk præparat skal altid baseres på den bedst mulige balance mellem effekt og bivirkninger hos den enkelte patient. Vejledende døgndoser hos raske (yngre) voksne fremgår af tabel 2. Ækvivalente doser af de forskellige præparater ses i tabel 1. Bivirkningerne afhænger af receptorprofilen. Receptorprofiler og bivirkninger af de anbefalede antipsykotika fremgår af tabel 3.*

## Førstevalgspræparater

Nedennævnte fire præparater er førstevalgspræparater ved debuterende psykoser (alfabetisk rækkefølge):

### Aripiprazol

*Klasse:*

- Andengenerations antipsykotikum. Partiel dopamin D2 receptor agonist, der også har en vis affinitet til 5-HT2A og 5-HT1A receptorerne

*Fordele:*

- Lav forekomst af sedation
- Lav tilbøjelighed til vægtøgning
- Lav forekomst af metabolisk syndrom



- Ingen antikolinerge bivirkninger
- Ringe risiko for QTc forlængelse
- Findes som smeltetablet

*Ulemper:*

- Gastrointestinale gener (kvalme og opkastninger), især i opstartsfasen
- Agitation, især i opstartsfasen
- Akatisilignende symptomer
- Søvnløshed, især i opstartsfasen
- Lav forekomst af tachycardi og orthostatisk hypotension (især i opstartfasen)
- Svimmelhed og hovedpine kan forekomme

*Patientprofil:*

- Disposition til metabolisk syndrom
- Vægtproblemer
- Ingen initiale søvnproblemer

*Dosering (raske, yngre voksne):*

- Doseres x 1 dagligt.
- Hos ikke akut behandlingskrævende debuterende psykotiske patienter anbefales det at starte med 5 mg dagligt i en til to uger inden dosis øges til 10 mg/døgn. Forventet vedligeholdelsesdosis hos patienter med debuterende psykose er 10-20 mg/døgn. Ved manglende effekt kan dosis evt. langsomt øges op til max. 30 mg/døgn.

*Interaktioner:*

- CYP 450 3A4 og CYP450 2D6 inhibitorer kan øge serumkoncentrationen
- Carbamazepin og andre induktorer af CYP 450 3A4 kan nedsætte serumkoncentrationen
- Kan øge effekten af antihypertensive midler

*Graviditet og amning:*

- Risiko kategori C (FDA's risikokategorier: visse prækliniske studier viser bivirkninger; ingen kontrollerede studier hos mennesker). Psykose hos moderen er også en potentiel risiko for fosteret. Amning anbefales ikke.

## **Quetiapin**

*Klasse:*

- Andengenerations antipsykotikum. Serotonin5-HT<sub>2A</sub> og dopamin D<sub>2</sub> receptor antagonist (men også affinitet til andre receptorsystemer)

*Fordele:*

- Få EPS (alle antipsykotika kan dog medføre MNS)
- Få seksuelle bivirkninger
- Lav forekomst af antikolinerge bivirkninger
- Lav forekomst af metabolisk syndrom?
- Ringe risiko for QTc forlængelse

*Ulemper:*

- Antinadrenerg effekt med risiko for nasalstenose, svimmelhed og orthostatisk BT-fald (optitrering nødvendig)
- Antihistaminerg effekt med risiko for sedering, specielt i starten

- Påvirkning af levertal ses
- Intermediær forekomst af vægtøgning

*Patientprofil:*

- EPS følsom
- Initiale søvnproblemer
- Ingen kardio-vaskulære problemer eller tilbøjelighed til hypotension

*Dosering (raske, yngre voksne):*

- Optitrering er nødvendig (med 25 – 50 mg x 2 dagligt – evt. hurtigere, ved svære symptomer)
- Hvis tilstanden tillader det, anbefales langsom optitrering
- Doserer typisk gange to pga. kort halveringstid
- For at undgå sedation i dagtiden gives typisk højest dosis til natten. Præparatet kan evt. doseres x 1 til natten, hvis patienten tåler det (obs. svimmelhed)
- Godkendt dosisinterval: 150 – 800 mg/døgn. Forventet dosis ved vedligeholdelsesbehandling er 300 – 600 mg/døgn hos patienter med debuterende psykose. Klinisk praksis har vist, at dette præparat ofte underdoseres. Specielt kroniske patienter, der tidligere har været i behandling med andre antipsykotika, vil hyppigt have behov for doser over 800 mg. Ved manglende effekt kan doser op til 1200 mg forsøges før præparatskift kommer på tale (afhængigt af effekt og bivirkninger). Doser over 800 mg per døgn skal altid konfereres med den ansvarlige speciallæge – og begrundes i journalen

*Interaktioner:*

- CYP450 3A og CYP450 2D6 inhibitorer kan hæmme nedbrydningen
- Kan øge effekten af antihypertensive midler

*Graviditet og amning:*

- Risiko kategori C (FDA's risikokategorier: visse prækliniske studier viser bivirkninger; ingen kontrollerede studier hos mennesker). Psykose hos moderen er også en potentiel risiko for fosteret. Amning anbefales ikke.

## **Risperidon**

*Klasse:*

- Serotonin<sub>5-HT<sub>2A</sub></sub> og dopamin D<sub>2</sub> receptor antagonist (men også affinitet til andre receptorsystemer)

*Fordele:*

- Vanligvis ikke sederende
- Lav forekomst af antikolinerge bivirkninger
- Lav forekomst af metabolisk syndrom?
- Ringe risiko for QTc forlængelse
- Få akutte EPS ved doser under 4 mg
- Findes som mikstur
- Findes som depot
- Findes som smeltetablet

*Ulemper:*

- Hyppigt EPS ved doser over 4 mg
- Prolaktinstigning med brystspænding/-sekretion
- Antinoradrenerg effekt med risiko for nasalstenose og orthostatisk BT-fald (optitrering ofte nødvendig)
- Intermediær forekomst af vægtøgning

*Patientprofil:*

- Ikke EPS-følsom
- Ikke tilbøjelighed til udvikling af forhøjet S-prolaktin
- Sedationsproblemer
- Behov for depot

*Dosering (raske, yngre voksne):*

- Doseres x 1 dagligt
- Ved debuterende skizofreni anbefales det at starte med 1 mg dagligt. Forventet vedligeholdelsesdosis hos patienter med førstegangpsykose ligger mellem 2 og 4 mg/døgn. Der er betydelig risiko for EPS ved doser over 4 mg, hvorfor patienter, der har behov for højere doser må monitoreres nøje med henblik herpå. Max dosis 6 mg
- Findes i depotform. For skift til depot henvises til produktresumé. Dosisinterval 25 – 50 mg hver anden uge. Behandlingen forudsætter at patienten har tålt peroral risperidon. Der suppleres med peroral behandling de første 3 uger

*Interaktioner:*

- Præparatet metaboliseres via CYP450 2D6, hvorfor øget, respektive nedsat serumkoncentration kan forekomme ved samtidig medicinering med præparater, der henholdsvis inhiberer og aktiverer dette enzym. Dosisreduktion er dog sjældent nødvendig
- Clozapin kan nedsætte omsætningen af risperidon, men dosisjustering er sjældent nødvendig på denne baggrund
- Kan øge virkningen af antihypertensiva

*Graviditet og amning:*

- Risiko kategori C (FDA's risikokategorier: visse prækliniske studier viser bivirkninger; ingen kontrollerede studier hos mennesker). Tidlige studier af børn, hvis mødre har taget risperidon under graviditeten har ikke vist misdannelser. Psykose hos moderen er også en potentiel risiko for fosteret. Amning anbefales ikke.

**Ziprasidon**

*Klasse:*

- Serotonin5-HT<sub>2A</sub> og dopamin D<sub>2</sub> receptor antagonist (men også affinitet til andre receptorsystemer)

*Fordele:*

- Lav forekomst af sedation
- Lav tilbøjelighed til vægtøgning
- Lav forekomst af metabolisk syndrom
- Ingen antikolinerge bivirkninger
- Findes til I.M. administration og som smeltetablet

*Ulemper:*

- Agitation, især i opstartsfasen – og ved lave doser
- Søvnløshed, især i opstartsfasen
- Akatisi
- Gastrointestinale gener (kvalme og opkastninger)
- Antinoradrenerg effekt med risiko for svimmelhed og orthostatisk BT-fald kan ses, specielt ved høje doser
- Risiko for EPS, især dystoni hos unge
- Risiko for QTc forlængelse; forsigtighed ved kardiovaskulære lidelser og co-medicinering med andre farmaka, der kan medføre QTc forlængelse

*Patientprofil:*

- Disposition til metabolisk syndrom
- Vægtproblemer

*Dosering (raske, yngre voksne):*

- Doseres typisk x 2 dagligt sammen med et måltid (øger biotilgængeligheden), men mange kan klare sig med en daglig dosis
- Optitrering anbefales pga. den antinoradrenerge effekt. Hos patienter med debuterende psykose anbefales det at starte med 20 mg x 2 stigende til i første omgang 40 mg x 2
- Godkendte dosisinterval: 40 – 160 mg dagligt. Forventet vedligeholdelsesdosis hos patienter med debuterende psykose er 80-120 mg/døgn. Klinisk praksis har vist, at dette præparat ofte underdoseres. Specielt kroniske patienter, der tidligere har været i behandling med andre antipsykotika, vil hyppigt have behov for doser over 160 mg. Ved manglende effekt kan doser op til 320 mg fordelt på 2 doser forsøges før præparatskift kommer på tale (afhængigt af effekt og bivirkninger). Doser over 160 mg per døgn skal altid konfereres med den ansvarlige speciallæge – og begrundes i journalen, ligesom pt. bør monitoreres nøje med bl.a. EKG

*Interaktioner:*

- Hverken CYP450 3A og CYP450 2D6 inhibitorer påvirker serumkoncentrationen.
- Kan øge effekten af antihypertensive præparater

*Graviditet og amning:*

- Risiko kategori C (FDA's risikokategorier: visse prækliniske studier viser bivirkninger; ingen kontrollerede studier hos mennesker). Psykose hos moderen er også en potentiel risiko for fosteret. Amning anbefales ikke.

**Andenvalgspræparater (i alfabetisk rækkefølge)**

*Hvis en patient ikke responderer på et af førstevalgspræparaterne i adækvat dosering – og i tilstrækkelig lang tid skiftes til et andet førstevalgspræparat eller evt. til et andenvalgspræparat. Andenvalgspræparater er: Olanzapin, amisulprid eller sertindol. Vælges et af disse præparater før et af førstevalgspræparaterne skal det begrundes i journalen.*

**Amisulprid**

*Fordele:*

- Vanligvis ikke sederende
- Ingen antikolinerge bivirkninger
- Relativt lav forekomst af vægtøgning og metabolisk syndrom (den specifikke risiko er ukendt)?
- Få EPS under 600 mg
- Veldokumenteret effekt på negative symptomer

*Ulemper:*

- Hyppige EPS på doser over 600 mg
- Prolaktinstigning med brystspænding/-sekretion, især ved højre doser

*Patientprofil:*

- Forventes at kunne klare sig med max.400 mg/døgn
- Ikke EPS-følsom
- Ikke tilbøjelighed til udvikling af forhøjet S-prolaktin
- Overvægt af negative symptomer

*Dosering (raske, yngre voksne):*

- Ved doser over 400 mg per dag doseres vanligvis x 2 dagligt
- Effekt på negative symptomer: 50 – 300 mg/dag
- Begyndelsesdosis ved debuterende psykose er 50-200 mg/døgn. Vanlig vedligeholdelsesdosis hos denne patientgruppe er 100 – 600 mg, sammenholdt med 200 - 800 mg/døgn hos patienter med kronisk skizofreni, afhængigt af symptomprofil. Max dosis 1200 mg

*Interaktioner:*

- Kun få kendte interaktioner
- Kan øge effekten af antihypertensiva

*Graviditet og amning:*

- Risiko kategori C (FDA's risikokategorier: visse prækliniske studier viser bivirkninger; ingen kontrollerede studier hos mennesker). Psykose hos moderen er også en potentiel risiko for fosteret. Amning anbefales ikke.

## **Olanzapin**

*Klasse:*

- Serotonin5-HT<sub>2A</sub> og dopamin D<sub>2</sub> receptor antagonist (men også affinitet til andre receptorsystemer)

*Fordele:*

- Få eller minimale EPS
- Ringe risiko for QTc forlængelse
- Findes som smeltetabletter
- Findes til I.M. administration

*Ulemper:*

- Høj risiko for vægtøgning og metabolisk syndrom
- Risiko for forhøjet B-glukose
- Sederende, specielt i starten
- Antinoradrenerg effekt med risiko for svimmelhed og hypotension kan ses, specielt i starten
- Påvirkning af levertal ses
- Hududslæt kan ses ved eksponering for lys

*Patientprofil:*

- EPS følsom
- Initielle søvnproblemer
- Ingen disposition til eller tidligere vægtproblemer eller metabolisk syndrom

*Dosering (raske, yngre voksne):*

- Præparatet gives typisk om aftenen pga. risikoen for sedering
- Hos ikke akut behandlingskrævende debuterende psykotiske patienter er startdosis 3 – 5 mg
- Ved utilfredsstillende effekt kan dosis langsomt optitreres til max. 20 mg. Forventet vedligeholdelsesdosis hos patienter med førstegangpsykose er 10 mg/døgn. Visse – specielt kronisk – patienter kan have behov for højere doser (op til 30 mg/døgn). Doser over 20 mg per døgn skal altid konfereres med den ansvarlige speciallæge – og begrundes i journalen

*Interaktioner:*

- Dosisjustering kan være nødvendig ved samtidig behandling med stoffer, der henholdsvis hæmmer og

aktiverer CYP450 1A2

- Kan øge effekten af antihypertensiva

*Graviditet og amning:*

- Risiko kategori C (FDA's risikokategorier: visse prækliniske studier viser bivirkninger; ingen kontrollerede studier hos mennesker). Tidlige studier af børn, hvis mødre har taget risperidon under graviditeten har ikke vist misdannelser. Psykose hos moderen er også en potentiel risiko for fosteret. Amning anbefales ikke.

## **Sertindol**

*Klasse:*

- Serotonin5-HT<sub>2A</sub> og dopamin D<sub>2</sub> receptor antagonist (men også affinitet til andre receptorsystemer)

*Fordele:*

- Få EPS
- Lav forekomst af antikolinerge bivirkninger
- Lav forekomst af metabolisk syndrom?
- Lav forekomst af sedation

*Ulemper:*

- Kan ikke anvendes som førstevalgspræparat (se produktresumé)
- Risiko for QTc forlængelse; forsigtighed ved kardio-vaskulære lidelser og co-medicinering med andre farmaka, der kan medføre QTc forlængelse
- EKG monitorering kræves
- Antinoradrenerg effekt med risiko for nasalstenose, svimmelhed og orthostatisk BT-fald (optitrering nødvendig)
- Intermedier forekomst af vægtøgning
- Agitation, især i opstartsfasen
- Søvnløshed, især i opstartsfasen
- Nedsat ejakulationsvolumen

*Patientprofil:*

- EPS følsom
- Ingen kardio-vaskulære problemer

*Dosering (raske, yngre voksne):*

- Doseres peroralt x 1 dagligt
- Optitrering er nødvendig. Startdosis er 4 mg/dag. Dosis kan øges med max. 4 mg med 4 -5 dages interval til i første omgang 12 mg/døgn.
- Dosisinterval ligger typisk mellem 12 og 20 mg. Max. dosis 24 mg/døgn

*Graviditet og amning:*

- Erfaring savnes. Amning anbefales ikke.

## **Tredjevalgspræparater**

*Under særlige omstændigheder kan der vælges antipsykotisk behandling med clozapin eller et første generationspræparat. Clozapin er fortsat det antipsykotiske præparat, der har bedst dokumentation for effekt ved behandlingsresistent skizofreni. Behandlingsresistens defineres her som mangelfuldt behandlingsrespons (utilstrækkelig effekt eller intolerance) på mindst to andengenerations antipsykotika. Herefter vil det være acceptabelt at forsøge behandling med clozapin. Inden man går videre til clozapin*

behandling kan det dog overvejes at behandle med andre første- eller andengenerations antipsykotika. Førstegenerations antipsykotika kan stadigvæk vælges til patienter, hvor der er særlig risici for aggressiv og eller impulspræget adfærd, således også inden for retspsykiatrien. Specielt for haloperidol er der dokumenteret god effekt ved akut organisk psykosyndrom. Ved behov for depotbehandling, hvor risperidon Depot har vist sig utilstrækkelig, kan i stedet anvendes et førstegenerations præparat. Med hensyn til interaktioner for de enkelte tredjevalgspræparater henvises til Lægemiddelkataloget.

### **Clozapin**

#### *Fordele:*

- Høj antipsykotisk effekt
- Meget ringe risiko for EPS
- God effekt ved behandlingsresistens

#### *Ulemper:*

- Risiko for agranulocytose
- Risiko for leukocytose
- Risiko for eosinofili
- Risiko for myocarditis, cardiomyopati og talrige EKG forandringer inkl. forlænget QTc forlængelse; forsigtighed ved kardiovaskulære lidelser og co-medicinering med andre farmaka, der kan medføre QTc forlængelse
- Antikolinerg effekt
- Antinoradrenerg effekt med risiko for sinustachycardi og orthostatisk BT fald
- Hypersalivation
- Påvirkning af levertal
- Sænker krampetærsklen med risiko for myoclonier og grand mal
- Høj forekomst af vægtøgning og metabolisk syndrom
- Optitrering nødvendig efter selv kort pausering (kort halveringstid)

*Monitorering af leukocytter/granulocytter og EKG: Se særinstruks*

#### *Patientprofil:*

- Terapieresistens
- EPS følsom
- Ingen kardiovaskulære lidelser
- Forsigtighed ved epilepsi
- Disposition til metabolisk syndrom er for dette præparat kun en delvis kontraindikation

#### *Graviditet og amning:*

- Risiko kategori B (FDA's risikokategorier: prækliniske studier viser ingen misdannelser; ingen kontrollerede studier hos mennesker). Tidlige studier af børn, hvis mødre har taget risperidon under graviditeten har ikke vist misdannelser. Psykose hos moderen er også en potentiel risiko for fosteret. Amning anbefales ikke.

#### *Dosering og interaktioner:*

*Se særinstruks*

### **Førstegenerations antipsykotika (i alfabetisk rækkefølge)**

Førstegenerations antipsykotika er placeret blandt tredjevalgspræparaterne pga. risikoen for EPS, herunder ikke mindst langtidsrisikoen for tardive dyskinesier. Akutte EPS er således til stede hos 50 % eller flere af de patienter, der behandles med lav- eller middeldosispræparaterne. I en undersøgelse fra 90'erne har man vist at

incidensen af TD i en gruppe af patienter behandlet med disse præparater er 5 % per år. Endvidere er der en betydelig risiko for prolaktinstigning. Højdosispræparaterne anbefales ikke pga. betydelige kognitive-, autonome- og kardiovaskulære bivirkninger.

*Nedennævnte præparater anbefales:*

### **Perphenazin**

*Fordele:*

- Velundersøgt, herunder mht. sammenhæng mellem serumkoncentration og antipsykotisk effekt
- Sammenlignelig effekt med andengenerations antipsykotika (CATIE studiet)
- Risiko for teratogene skader ved graviditet synes lav
- Findes i depotform

*Ulemper:*

- Risiko for EPS
- Risiko for prolaktinstigning
- Risiko for svimmelhed og hypotension
- Risiko for urinretention, forstoppelse og tør mund
- Intermediær vægtøgning almindelig
- Risiko for metabolisk syndrom?

*Patientprofil:*

- Patienter/behov for depot
- Ikke EPS følsomme
- Ikke tilbøjelighed til at udvikle forhøjet S-prolaktin

*Dosering (raske, yngre voksne):*

- Oralt: Doseres 2 – 3 gange dagligt
- Ved ikke akut behandlingsbehov behandles patienter med debuterende psykoser initialt med 2 mg x 2 dagligt
- Mange første-episode patienter vil kunne nøjes med 6 – 12 mg dagligt. Vanlig vedligeholdelsesdosis hos andre patienter er 12 – 24 mg/døgn
- Ved behov for optitrering bør patienten nøje observeres for EPS
- Doser over 24 mg i døgnet skal konfereres med den ansvarlige speciallæge – og begrundes i journalen. Max dosis 40 mg/døgn
- Perphenazindekanoat: 54 – max 216 mg i.m. hver 2. - 4. uge. Behandlingen forudsætter at patienten har tålt og responderet på peroral perphenazin. Der suppleres med peroral behandling de første uger

*Graviditet og amning:*

- Risiko kategori C (visse prækliniske studier viser bivirkninger; ingen kontrollerede studier hos mennesker). Præparatet er det bedst gennemprøvede. Tidlige studier af børn, hvis mødre har taget risperidon under graviditeten har ikke vist misdannelser, men risiko for EPS eller gulsot hos den nyfødte, hvorfor udtrækning op til fødslen anbefales. Psykose hos moderen er også en potentiel risiko for fosteret. Amning anbefales ikke.

### **Zuclopenthixol**

*Fordele:*

- Velundersøgt antipsykotisk effekt
- Findes i depotform
- Findes til parenteral administration med prolongeret effekt (acutard)



- Findes som dråber

*Ulemper:*

- Risiko for EPS
- Risiko for prolaktinstigning
- Risiko for sedering, hypotension og svimmelhed
- Risiko for urinretention, forstoppelse og tør mund
- Vægtøgning almindelig
- Risiko for metabolisk syndrom?

*Patientprofil:*

- Patienter/behov for depot
- Ikke EPS følsomme
- Ikke tilbøjelighed til at udvikle forhøjet S-prolaktin

*Dosering (raske, yngre voksne):*

- Peroralt: Doseres typisk x 1 dagligt.
- Begyndelsesdosis hos ikke akut behandlingstrængende patienter med debuterende skizofreni: 2 - 4 mg i døgnet. En del første-episode patienter vil kunne nøjes med 4 – 8 mg i døgnet. Forventet vedligeholdelsesdosis hos patienter med multiple episoder 10 – 20 mg/døgn
- Doser over 20 mg i døgnet skal altid konfereres med den ansvarlige speciallæge og begrundes i journalen. Max dosis 40 mg/døgn

*Graviditet og amning:*

- Perphenazin anbefales frem for zuclopenthixol, såfremt behandling er nødvendig i graviditeten. Amning anbefales ikke.

## Algoritme og tabeller

Afvigelser fra nedennævnte skal godkendes af den ansvarlige speciallæge og begrundes i journalen. Ingen patienter, der ikke tidligere har været i antipsykotisk behandling, må modtage antipsykotika uden at dette er konfereret med den ansvarlige speciallæge – eller i vagten dennes stedfortræder. Dette gælder også højdosis førstegenerations antipsykotika – der generelt bør undgås.

Alle patienter med debuterende psykose bør – såfremt tilstanden tillader det - grundigt udredes inden den antipsykotiske behandling iværksættes. Region Hovedstadens Psykiatri algoritme for behandling af patienter med debuterende psykose – og for patienter med gentagne psykoser, hos hvem specielle forhold ikke gør sig gældende fremgår af fig. 1. Hos kendte patienter må præparat- og dosisvalget imidlertid altid foretages ud fra kendskab til effekt og bivirkninger af tidligere behandlinger. Se side 18.

- Ækvipotente doser fremgår af tabel 1.
- Almindelige døgndoser hos yngre voksne er beskrevet i tabel 2.
- Bivirkningsprofiler fremgår af tabel 3.
- Algoritme for behandling af akut psykotisk uro fremgår af tabel 4 i afsnittet om behandling af akutte psykotiske urotilstande.

**Figur 1: Algoritme for behandling, se bilag**

**Region Hovedstadens Psykiatri behandlingsalgoritme for pt. m. debuterende psykose – og patienter med gentagne psykoser hos hvem der ikke gør sig specielle forhold gældende, se bilag**

**Tabel 1. Antipsykotika doser ækvivalente med haloperidol**

Nedennævnte er baseret på litteraturen og skøn ud fra klinisk erfaring. Se venligst teksten side 18. Da dosis-response kurver er forskellige for de forskellige præparater sammenholdes med 4 forskellige doser af haloperidol. Det skal anføres, at det er forbundet med stor usikkerhed at beregne ækvivalente doser af stoffer med forskellig potens.

Haloperidol	1 mg	5 mg	10 mg	20 mg
<b>Førstevalgs andengenerations antipsykotika</b>				
Aripiprazol	5	10	20	30
Quetiapin	100	300	600	1200
Risperidon	1	3	5	10
Ziprasidon	40	100	140	320
<b>Andenvalgs andengenerations antipsykotika</b>				
Amisulprid	100	300	600	1000
Olanzapin	2,5	10	20	40
Sertindol	2	12	24	-
<b>Tredjevalgs andengenerations antipsykotikum</b>				
Clozapin	75	250	425	900
<b>Tredjevalgs førstegenerations middeldosis præparater</b>				
Zuclopenthixol	2,5	10	20	30
Perphenazin	4	12	24	36
<b>1. generations højdosis præparater (ikke anbefalet)</b>				
Chlorpromazin	60	250	500	700

**Tabel 2. Vanlige døgn doser af antipsykotika hos somatisk raske yngre voksne patienter**  
(akut psykotisk uro: se tabel 4, s. 26)

	Begyndelsesdosis mg/døgn debuterende psykose	Begyndelsesdosis mg/døgn gentagne psykosser	Forventet vedligeholdelsesdosis mg/døgn debuterende psykosser	Forventet vedligeholdelsesdosis mg/døgn gentagne psykosser	Højeste dosis mg/døgn
<b>Førstevalgs andengenerations antipsykotika</b>					
Aripiprazol	5	10-20	10-20	15-20	30
Quetiapin*	optitreres til 200	Optitreres til 400	300-600	600-800	800 (1200)**
Risperidon	1	2	2-4	4	6
Risperidon depot***	25 mg/14. dag	25 mg/14. dag	25-37 mg/14. dag	25-50 mg/14.dag	50 mg/14. dag
Ziprasidon	40	80	80-120	120-160	160 (320)**
<b>Andenvalgs andengenerations antipsykotika</b>					
Amisulprid****	50-200	100-300	100-600	200-800	1200
Olanzapin	3-5	10	10	10-20	20 (30)**
Sertindol*****	4 med langsom optitrering til 12	4 med langsom optitrering til 12	12-16	12-20	24
<b>Tredjevalgs andengenerations antipsykotikum</b>					
Clozapin	Se særskilt instruks				
<b>Tredjevalgs førstegenerations middeldosis præparater</b>					
Perphenazin	4-8	6-12	6-12	12-24	40
Perphenazindecanoat***		54-216 mg i.m./2.- 4. uge		Vejledende plasma konc. 2-6 nanomol/l	
Zuclopenthixol	4	6-10	4-10	10-20	40
Zuclopenthixoldecanoat* **		100-400 mg i.m./2.-4. uge		Vejledende plasma konc. 7-30 nanomol/l	

\*Døgn dosis fordeles vanligvis på to doser

\*\*Der er klinisk erfaring for, at enkelte patienter responderer bedre på højere doser. Effekt og sikkerheden for de i parentes anførte doser er imidlertid ikke vurderet i kliniske forsøg, hvorfor der i givet fald er tale om ekspertbehandling under omhyggelig monitorering

\*\*\*Behandlingen forudsætter, at pt. har tålt og responderet på peroral risperidon, zuclopenthixol eller perphenazin. Der skal gives supplerende peroral behandling de første uger (1 for cisordinol depot og 3 for risperdaldepot)

\*\*\*\*Ved overvejende negative symptomer doseres mellem 50 og 300 mg/dag. Ved overvejende positive symptomer ligger dosis betydeligt højere. Ved doser over 400 mg/dag deles dosis i 2

\*\*\*\*\*Ikke førstevalgspræparater. Sertindol kræver EKG monitorering før og under behandling

Tabel 3. Receptorbinding og bivirkninger

Præparat	Receptorbinding					Bivirkninger				
	D <sub>2</sub>	5HT <sub>2A</sub>	α <sub>1</sub>	Acetyl- kolin	Hista- min	EPS	Seda- tion	Auto- nome	Meta- boliske	Pro- laktin
<b>Førstevalgs andengenerations antipsykotika</b>										
Aripiprazol	+++	+	+	-	(+)	(+)	(+)	+	(+)	-
Quetiapin*	+	+	++	(+)	++	(+)	++	+(+)	++	-
Risperidon	+++	++++	++	-	(+)	+(+)	+	+(+)	++	++(+)
Ziprasidon	++	+++	++	-	(+)	+(+)	(+)	+	(+)	+
<b>Andenvalgs andengenerations antipsykotika</b>										
Amisulprid****	+++	-	-	-	-	+(+)	+	+	+(+)	++(+)
Olanzapin	++	+++	++	+++	++	+	++	+(+)	++++	-
Sertindol*****	+++	++++	+++	-	-	(+)	+	++	+?	-
<b>Tredjevalgs andengenerations antipsykotikum</b>										
Clozapin	+	++	+++	+++	++	-	+++	+++	++++	-
<b>Tredjevalgs førstegenerations middeldosis præparater</b>										
Perphenazin	+++	++	++	-	-	++(+)	++	+(+)	+(+)	++
Zuclopenthixol	+++	+	++	-	-	++(+)	++	++	+(+)	++
Haloperidol	++++	+	+	-	-	++++	++	+	+	+++

**Tabel 3.** Plusserne repræsenterer skøn over receptorbinding og bivirkninger baseret på litteraturen og klinisk erfaring. Andengenerations antipsykotika er i dyreforsøg mere eller mindre limbisk selektive, hvilket menes at være med til at forklare, at visse præparater med høj affinitet til D<sub>2</sub> receptorer alligevel har meget få EPS. Højere binding til 5-HT<sub>2A</sub> receptorer end til D<sub>2</sub> receptorer synes ligeledes at beskytte mod EPS. Hertil kommer at visse andengenerations antipsykotika – specielt clozapin og quetiapin – er karakteriseret ved meget hurtig dissociation fra D<sub>2</sub> receptorerne (hurtig k<sub>off</sub>).

# Behandling af patienter med gentagne psykoser

Valget afhænger af anamnesen mht. effekt og bivirkninger af tidligere behandlinger, samt af "compliance". Hvis en patient tidligere har været velbehandlet med et bestemt præparat, kan man med fordel vælge dette. Er der problemer med compliance bør man overveje depotbehandling. Depotbehandling kan også være en fordel for patienter, der samarbejder om behandlingen. Dels slipper patienterne for at skulle huske den daglige medicinering – og dels vil en depotbehandling ofte give en mere stabil plasmakoncentration og heraf følgende bedre effekt og færre bivirkninger. Med velbehandlet tænkes på såvel effekt på positive- og negative symptomer som på kognitive forstyrrelser og på bivirkningsprofil.

*Også hos denne patientgruppe vil andengenerations antipsykotika være førstevalg. Er der ikke i anamnesen forhold, der taler for valg eller fravalg af specifikke antipsykotika – gælder de samme forhold som for patienter med debuterende psykoser og algoritmen i fig. 1 bør følges, dog således, at man kan vælge at starte ved algoritmens pkt. 6, 9, 12, eller 14 – afhængig af medicinanamnesen hos den enkelte patient.*

Valget af antipsykotisk præparat skal altid baseres på den bedst mulige balance mellem effekt og bivirkninger. Bivirkningerne afhænger igen af receptorprofilen. Receptorprofiler og bivirkninger af de anbefalede antipsykotika fremgår af tabel 3.

*Dosering af patienter med gentagne psykoser fremgår af tabel 2. Ækvipotente doser af antipsykotika fremgår af tabel 1. Sidstnævnte er baseret på skøn ud fra litteraturen, bl.a. The Expert Consensus Guideline Series: Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders (Kane JM et al. (eds.). J Clin Psychiatry 2003;64 (suppl 12); Davis et al. 2003. A meta-analysis of the Efficacy of Second-generation Antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 60:553-564; Davis and Chen 2004. Dose Response and Dose Equivalence of Antipsychotics. J Clin Psychopharmacology; 24:192-208; samt Woods SW 2003. Chlorpromazine Equivalent Doses for Newer Atypical Antipsychotics. J Clin Psychiatry; 64: 663-667. Der foreligger ikke sikker klinisk evidens for ækvipotens – ligesom der kan være store individuelle forskelle – hvilket der må tages højde for ved skift fra et til et andet præparat. Samtidig er det vigtigt at være opmærksom på, at dosis responskurver er forskellige for forskellige præparater. Vi har derfor valgt at vise doser ækvipotente med 4 forskellige doser af haloperidol.*

Mht. førstegenerations antipsykotika kan højdosispræparater generelt ikke anbefales som vedligeholdelsesbehandling. pga. antikolinerge og eller antihistaminerge bivirkninger/en ufarvorabel balance mellem effekt på psykotiske symptomer og bivirkninger. De er derfor ikke beskrevet i tabel 1 - 4.

Gruppen af førstegenerations antipsykotika er udvidet til at inkludere haloperidol, men det skal understreges, at dette præparat pga. risikoen for EPS primært anvendes i den akutte behandling, hvor hurtigt indsættende antipsykotisk effekt er ønskelig (se under akut psykotisk uro) – samt i behandlingen af akut organisk psykosyndrom.

## Haloperidol

### Fordele:

- Veldokumenteret antipsykotisk effekt
- Findes som i.m. formulering
- Findes som dråber
- Findes i depotform
- Et af de bedst dokumenterede præparater til akut organisk psykosyndrom

- Veldokumenteret effekt i behandlingen af akut psykotisk uro
- Få autonome bivirkninger
- Få kardiovaskulære bivirkninger, men de findes, fx både som forlænget QTc eller som en egentlig cardiotoxisk effekt

*Ulemper:*

- Høj risiko for EPS
- Høj risiko for prolaktinøgning

*Patientprofil:*

- Patienter/behov for depot
- Ikke EPS følsomme
- Ikke tilbøjelighed til at udvikle forhøjet S-prolaktin
- Akut organisk psykosyndrom
- Akut psykotisk uro

*Dosering:*

- Se tabel 4

*Graviditet og amning:*

- Risiko kategori C (visse prækliniske studier viser bivirkninger; ingen kontrollerede studier hos mennesker). Bør ikke anvendes under graviditet. Der er bl.a. set misdannelser af ekstremiteter hos børn, hvis mødre har været behandlet med haloperidol. Endvidere betydelig risiko for EPS hos den nyfødte. Amning anbefales ikke.

# Særlige forhold vedr. børn og unge under 18 år

## Udarbejdet af:

- *Torsten Warrer, overlæge Børne- og Ungdomspsykiatrisk afdeling, Bispebjerg Hospital*
- *Katrine Pagsberg, Ph.d. afdelingslæge, Børne- og Ungdomspsykiatrisk afdeling, Bispebjerg Hospital*

## Generelle forhold

Der findes kun få kontrollerede studier af behandling med antipsykotiske medikamenter til børn og unge. Den overvejende del af studierne angår behandling af ikke-psykotiske lidelser. Både i Danmark og internationalt bruges såvel førstegenerations som andengenerations antipsykotika alligevel til en bred vifte af børne- og ungdomspsykiatriske lidelser, herunder psykose, aggressivitet, adfærdsforstyrrelser, bipolar lidelse og Tourettes syndrom. Den videnskabelige evidens for denne praksis er overvejende på klinisk niveau og åbne serier

Den største del af litteraturen anbefaler brug af andengenerations antipsykotika til børn og unge med psykotiske lidelser, specielt pga. en favorabel bivirkningsprofil.

Brug af antipsykotika til børn og unge med psykose er derfor i princippet off-label (uden formel indikation) Aktuelt findes der ikke længere nogen førstegenerations antipsykotika med doseringsvejledning til børn og unge i Danmark.

For andengenerations antipsykotika findes der for risperidon følgende indikationer og doseringsanbefalinger (produktresumé fra Lægemiddelstyrelsen af d. 9. marts 2007):

- "Behandling af svære tilfælde af nedsat impuls kontrol med fysisk aggressivitet hos børn, unge og voksne, der er svagt begavede eller mentalt retarderede, hos hvem selvdestruktiv adfærd (dvs. aggression, impulsivitet og adfærd, hvorved de påfører sig selv skade) er fremherskende, og hvor ikke-medikamentel, psykosocial terapi ikke har haft tilstrækkelig effekt".
- "Risperdal er indikeret til behandling af ledsagesymptomer i form af irritabilitet og hyperaktivitet ved gennemgribende udviklingsforstyrrelser (autisme) hos børn og unge over 5 år".

I doseringsvejledning for risperidon er angivet doseringsforslag ved indikationen "voldelig og ødelæggende adfærd": her bemærkes "at erfaring hos børn under 5 år savnes". Desuden er der i indikationsområdet "psykotiske tilstande bortset fra depressioner" nævnt at "erfaring i forbindelse med skizofreni hos børn under 15 år savnes".

Generelt må der til børn og unge anbefales hyppigere monitorering af effekt og bivirkninger, end sædvanligvis gøres ved voksne, idet en række bivirkninger er kendt for at optræde med større frekvens og større kvantitativt omfang hos børn og unge. Det angår specielt vægtstigning, hormonel påvirkning og større tilbøjelighed til ekstrapyramidale bivirkninger på visse præparater.

Med hensyn til de hormonelle (med baggrund i hyperprolaktinæmi) bivirkninger skelnes i det følgende mellem præpubertære og pubertære, snarere end børn og unge, idet præpubertære i mindre grad udvikler hormonelle bivirkninger.

## Præparat – specifikke forhold

I princippet følges samme inddeling som i vejledning for behandling med antipsykotika til over 18-årige (Antipsykotisk behandling, valg af), herunder inddelingen af præparater i 1.-, 2.- og 3.-valgspræparater. Der er dog følgende modifikationer:

- Aripiprazol – forsigtighed i dosering må tilrådes pga. øget tilbøjelighed til ekstrapyramidale bivirkninger hos unge, evt. opstart med 2 mg daglig.
- Quetiapin – generelt veltolereret hos børn og unge, dog kan hos unge som hos voksne kan doser udover 750 mg/800 mg være nødvendig for at opnå tilstrækkelig antipsykotisk effekt.
- Risperidon – stor tilbøjelighed til at forøge serum-prolaktin hos pubertære, som bør overvåges nøje for hormonelle bivirkninger, herunder menostasi, samt formentlig også påvirkning af knogleudvikling.
- Ziprasidon – unge og muligvis børn har særlig tilbøjelighed til dystoni også på lave doser, evt. på første dosis.
- Amisulprid – forsigtighed hos pubertære pga. udvikling af forhøjet serum-prolaktin.

#### **Vedr. behandling af akutte psykotiske urotilstande**

Med hensyn til benzodiazepiner henledes opmærksomheden på, at der ikke findes registreret pædiatriske indikationer for disse stoffer indenfor børne- og ungdomspsykiatri. Indikationer indenfor præanæstesi, anæstesiindledning og anæstesi tyder dog på en sikkerhedsprofil som hos voksne. Man bør dog være opmærksom på risikoen for "paradoks respons" som formentlig er øget hos børn og unge. Der ses her en utilsigtet disinhibition, som kan føre til motorisk hyperaktivitet, aggressivitet, irritabilitet, søvnløshed og forværring af psykotisk tilstand. Man bør også være opmærksom på risikoen for tidligt i livet at initiere et afhængighedsproblem.



# Behandling af akutte urotilstande hos patienter med skizofreni og andre psykotiske sygdomme

- Det er vigtigt at være opmærksom på, at patienterne i den akutte fase har behov for at opholde sig i strukturerede, forudsigelige omgivelser, hvor de kan skærmes fra stress og irrelevante stimuli. Den akut psykotiske patient kræver tæt observation, evt. fast vagt
- Behandlingen skal så vidt muligt foregå i samarbejde med patienten og altid under nøje hensyntagen til psykiatrilovens bestemmelser
- Er den *psykotiske patient* (der ikke lider af akut organisk psykosyndrom) *agiteret, urolig eller aggressiv*, kan det være nødvendigt at *behandle akut med beroligende medicin* allerede før, eller umiddelbart efter indlæggelsen for at undgå at patienten skader sig selv eller andre. *Behandlingen følger, såfremt der ikke er specielle forhold, der gør sig gældende, retningslinjerne i tabel 4. De gælder ikke for patienter med affektive lidelser.* Det skal understreges, at evidensen for præparatvalg i behandlingen af akutte psykotiske urotilstande er begrænset af de problemer, der er forbundet med at gennemføre lege artis undersøgelser involverende denne patientgruppe. Akut psykotisk uro kan opstå af mange forskellige årsager. Behandlingsvalget afhænger af, hvorvidt patienten er diagnostisk afklaret/kendt i forvejen samt af sværhedsgraden af uro, herunder farlighed. Parenteral behandling virker betydeligt hurtigere end peroral behandling. Derimod, ligger fordelene ved behandling med smeltetabletter (olanzapin, risperidon eller ziprasidon) sammenholdt med almindelige tabletter udelukkende i, at det er lettere at sikre sig, at patienten har indtaget medicinen.
- *Ingen patienter, der ikke tidligere har været i antipsykotisk behandling, må modtage antipsykotika uden at dette er konfereret med den ansvarlige speciallæge – eller i vagten dennes stedfortræder.* Dette gælder også højdosis førstegenerations antipsykotika – der generelt bør undgås
- *Er der tale om lettere til moderat psykotisk uro og agitation hos en ukendt patient anbefales det at indlede behandlingen med oxazepam 15 (- 30) mg peroralt.* Litteraturen peger på, at der er en sammenlignelig effekt på akut uro ved behandling med antipsykotika og benzodiazepiner, såfremt der ikke er tale om udtalte psykotiske symptomer. Oxazepam kan også med fordel anvendes hos patienter med kendt psykotisk lidelse, såfremt de psykotiske symptomer ikke dominerer. Det er her en forudsætning, at patienten ikke modtager anden behandling, der kontraindicerer behandling med benzodiazepiner. *Klinisk erfaring og kasuistiske meddelelser peger fx på, at det kan være risikabelt at kombinere specielt andengenerations antipsykotika med benzodiazepiner.* Dette formodes primært at gælde clozapin, olanzapin og quetiapin, men indtil der foreligger yderligere data, bør andengenerations antipsykotika som hovedregel gives som monoterapi i den akutte behandling, specielt når der er tale om parenteral behandling.
- Er der tale om mere udtalt uro – eller samarbejder patienten ikke – kan man vælge *parenteral behandling med benzodiazepiner.* Bedst dokumenteret i litteraturen er lorazepam, men der skal ansøges om brug af dette i Danmark. I stedet kan anvendes *midazolam 1-5 mg i.m..* Denne behandling er formentlig mindst lige så effektiv og hurtigere indsættende end lorazepam behandling. Til gengæld er virkningsvarigheden kortere. *Der er imidlertid risiko for respirationsstop, især ved gentagne behandlinger (op til 15 mg i døgn).* Det er her en fordel, at der findes en antidot til benzodiazepiner. *Patienten skal observeres tæt, ligesom de nødvendige forholdsregler i form af fast vagt, mulighed for understøttelse af respirationen (Rubens ballon) samt adgang til antidot (flumazenil) må træffes.* Ved benzodiazepin forgiftning gives flumazenil injektionsvæske 0,3 mg langsomt i.v., evt. fulgt af 0,3 mg med 1 min interval (højest 2 mg, se produktresumé). *Intravenøs administration af benzodiazepiner er en specialopgave, der kræver intensiv observation.* Midazolam og lorazepam til behandling af akut uro er nærmere beskrevet i det følgende.

- Lider patienten af skizofreni – eller en anden kronisk eller episodisk psykotisk tilstand - startes direkte behandling med antipsykotika. *Både i valg af præparat og dosis må man tage hensyn til evt. igangværende behandling samt effekt og bivirkninger ved tidligere behandlinger.* Er der ikke specielle forhold, der gør sig gældende, følges tabel 4. Hos den samarbejdende patient, hvor meget hurtigt indsættende effekt ikke er afgørende, startes med peroral behandling med et atypisk antipsykotikum, fx smeltetablet olanzapin 10 mg (max 30 mg/døgn) eller risperidon 2 mg (max. 6 mg/døgn) i gentagne doser. Såfremt patienten ikke har tilbøjelighed til ekstrapyramidale bivirkninger og erfaringsmæssigt responderer bedst på et førstegenerations antipsykotikum, kan man i stedet vælge at behandle med et lav- eller middeldosis førstegenerations antipsykotikum i doser ækvipotente med haloperidol 1-10 mg (max. 20 mg/døgn) (tabel 4). Haloperidolbehandling kan evt. suppleres med behandling med oxazepam. Overskridelse af max. døgn dosis kan i enkelte tilfælde være nødvendig. Overskridelse skal altid konfereres med den ansvarlige speciallæge eller dennes stedfortræder – og begrundes i journalen
- Kan eller vil den *svært anspændte, urolige eller farlige* patient ikke medvirke til peroral behandling – eller er *meget hurtigt indsættende effekt er afgørende* - anvendes *intramuskulær administration*. Almindeligvis, skal dosis halveres i forhold til dosis ved peroral behandling, men tilstanden vil ofte betinge forholdsvis højere dosering. Det skal dog anføres, at det for olanzapins vedkommende er fundet, at maksimum plasma koncentrationen, der ses efter 15-45 min, er 5 gange højere end for den peroral behandling. *Også ved parenteral behandling bør man starte med et andengenerations antipsykotikum, med mindre man har erfaring for, at patienten responderer bedre på haloperidol (eller evt. et andet førstegenerations antipsykotikum).* Her anbefales ziprasidon eller olanzapin, der begge findes til i.m. administration
- *Olanzapin gives i refrakte doser på 5-10 mg i.m. (max. 20 mg/døgn).* Parenteral olanzapinbehandling må ikke kombineres med behandling med benzodiazepiner. *Parenteral ziprasidon gives i refrakte doser på 10-20 mg i.m. (max 40 mg/døgn).* I enkelte tilfælde kan man med stor forsigtighed gå op til 80 mg/døgn. *Stoffet bør ikke gives til patienter med hjertelidelse, eller til patienter i behandling med andre farmaka, der forlænger QT-intervallet,* selv om akutte forsøg ikke har vist signifikant større øgning af QTc-intervallet ved ziprasidon i.m. sammenlignet med haloperidol i.m.. *Er der behov for at overskride max dosis for olanzapin eller ziprasidon i.m. skiftes i stedet til parenteral behandling med haloperidol*
- *Haloperidol* er det bedst gennemprøvede præparat til akut psykotisk uro. Dette præparat kan også anvendes hos kendte patienter, om hvem man erfaringsmæssigt ved, at de responderer bedst herpå. Haloperidol kan forlænge QTc intervallet og skal derfor bruges med forsigtighed hos patienter med kardiovaskulær sygdom, familiær forlænget QT-syndrom eller sammen med præparater, der selv forlænger QTc intervallet. Er parenteral administration nødvendig, vil det typisk være indiceret at begynde med 5 mg i.m.. Hos patienter, der tidligere har tålt højere doser, kan man evt. ved svær uro starte med 10 mg i.m.. Der bør almindeligvis maksimalt gives 20 mg haloperidol i døgn, idet gentagne undersøgelser ikke har kunnet bekræfte yderligere effekt af højere doser. Ved parenteral administration af haloperidoldoser på 5 mg eller derover, kan man i særlige tilfælde, hvis man imødeser EPS, samtidig give 2½-5 mg biperiden i.m. Ældre behandles i doser på ½-2 mg i.m. op til maksimalt 10 mg haloperidol i døgn. I få tilfælde kan det være indiceret at begynde med 5 mg i.m. Haloperidol kan også gives intravenøst i doser på 1-2 mg i.v. (som en langsom bolus over 1-2 minutter). Intravenøs administration af haloperidol kan fx komme på tale til patienter med postoperativ akut organisk psykosyndrom (særskilte retningslinjer), hvor patienten fortsat kan være under antikoagulationsbehandling. Ældre skal maksimalt have halv dosis.
- *Zuclopenthixol* findes i en kortere virkende depotform, **Cisordinol acutard**. Dette præparat kan anvendes til akutte urotilstande, hvor man ønsker en protraheret virkning af 1-2 døgns varighed. Anvendelsen kræver, i lighed med anvendelse af andre depotformer, at patienten tidligere har været behandlet med – og tålt – det pågældende depotpræparat. Man skal være opmærksom på at effekten indsætter langsomt efter flere timer, med maksimal effekt efter 24 timer.
- Høj dosis førstegenerations antipsykotika bør ikke anvendes pga. risikoen for kardio-vaskulære og antikolinerge bivirkninger
- *Uanset præparatvalg kan behandlingen ved behov gentages efter (1-)2 timer*

- **Dosis hos ældre patienter svarer generelt til ca. 1/4 af dosis hos yngre voksne (med samme indikation)**
- Er patienten i fare for at udvikle **akut psykotisk delir** eller er i delir kræves øjeblikkelig intervention. Er tilstanden ikke akut faretruende, forsøges patienten bragt til ro ved behandling i henhold til ovenstående samt tabel 4. Det kan i disse tilfælde være nødvendigt at overskride de tidligere anførte doser. De vitale parametre skal observeres tæt, og væsketilførsel sikres
- Er patienten delirøs kan der i stedet gives akut bilateral ECT-behandling (blokbehandlinger i 3 dage). ECT behandling er også indiceret, såfremt den akutte psykotiske tilstand ikke kan bringes under kontrol og de vitale parametre er påvirkede. Dette skal altid konfereres med bagvagt.
- Afvigelser fra ovennævnte og tabel 4 skal godkendes af den ansvarlige speciallæge og begrundes i journalen

### **Midazolam og lorazepam til parenteral behandling af akutte psykotiske urotilstande hos patienter med skizofreni og andre psykotiske sygdomme**

**Litteratur:** Følgende supplerende læsning kan anbefales (Huf et al 03;Humble and Berk 03;Huf et al 05;Gillies et al 05;Rund et al 06).

#### **Valg af præparat:**

Evidensen for behandling af akutte urotilstande hos patienter med psykoser er begrænset af de manglende muligheder for at gennemføre randomiserede, kontrollerede forsøg. Effekten af både lorazepam og midazolam synes at være sammenlignelig med effekten af antipsykotika. Lorazepam kan kun anvendes parenteralt efter ansøgning (Lægemiddelstyrelsen). Præparatet er det bedst undersøgte i litteraturen mht. effekt på akutte urotilstande og aggression, men i sammenlignende undersøgelser er midazolam mindst lige så effektivt. Midazolam har en hurtigere indsættende effekt end både antipsykotika og lorazepam, men til gengæld en meget kort halveringstid. Der synes også at være en lidt større risiko for respirations/hjertestop ved anvendelse af midazolam, men begge præparater kræver intensiv observation, hvis de anvendes parenteralt.

**For begge præparater gælder:** Parenteral anvendelse bør ikke finde sted udenfor hospitalsregi. *Patienten skal observeres tæt med fast vagt, ligesom de nødvendige forholdsregler i form af mulighed for understøttelse af respirationen samt adgang til antidot (flumazenil) må træffes.* Ved benzodiazepin forgiftning gives flumazenil injektionsvæske 0,3 mg langsomt i.v., evt. fulgt af 0,3 mg med 1 min interval (højest 2 mg, se produktresumé).

**Overdosering:** Sædvanlig (ønskes), konfusion, koma, dårlig koordinering, respirationsdepression, apnø, hæmning af myocardiets kontraktilitet, respirations/hjertestop (ses specielt ved for hurtig i.v. indgift eller ved for høje doser).

**Bivirkninger (ud over dem, der er beskrevet under overdosering):** Udvikling af fysisk afhængighed, anterograd amnesi, paradokseffekter, smerter/vævsirritation ved indstiksstedet eller flebit ved i.v. administration (specielt lorazepam).

**Kontraindikationer:** Overfølsomhed overfor præparaterne eller benzodiazepiner, snærvinkelglaukom, og respirationssvigt eller akut respirationsdepression.

**Særlige risikogrupper:** Pt. med myastenia gravis, kronisk respirationsinsufficiens, nedsat nyre- lever- eller hjertefunktion, misbrug af alkohol eller medicin, pædiatriske pt. (specielt børn m ustabil kardiovaskulær funktion) samt voksne over 60 år.

**Ældre:** Eliminationstiden kan være forlænget op til 4 gange.

**Graviditet og amning:** Benzodiazepiner giver muligvis anledning til misdannelser (risiko kategori D), hvorfor stofferne generelt ikke anbefales i graviditeten, specielt ikke i første trimester. Der kan dog være alvorlige tilstande, der alligevel betinger deres anvendelse. Amning frarådes.

**Midazolam (parenteral behandling):**

Præparatet anvendes hyppigst til sedation i forbindelse med anæstesi, herunder præmedicinering samt til sedation af børn. I Danmark har det følgende terapeutiske indikationer hos både børn og voksne: 1. sedation med bevaret bevidsthed før og under diagnostiske eller terapeutiske indgreb; 2. anæstesi (præmedicinering, induktion og sedativ komponent); 3. sedation på intensivafdelinger.

*Farmakokinetik:*

- Absorberes hurtigt og fuldstændigt fra muskelvæv
- Virkningen indsætter efter 15 min ved i.m. indgift og maksimal plasmakoncentration, nås i løbet af 30 min.
- Ved i.v. indgift indsætter virkningen efter 3-5 min.
- Halveringstid ca. 1,5-6,4 timer (NB! aktive metabolitter)
- Virkningsvarighed ca. 2-6 timer

*Væsentlige interaktioner:*

Stoffer som hæmmer og inducerer CYP3A4 (men også andre aktive stoffer) kan interagere med midazolam. Det gælder fx visse antimykotika, verapamil og diltiazem, makrolidantibiotika, diverse proteasehæmmere, cimetidin og ranitidin, perikon samt andre CNS-deprimerende farmaka.

*Dosering hos raske, yngre voksne:*

2 mg er ækvipotent med ca. 5 mg diazepam.

I.M.: 1 – 5 mg i.m. per gang. Kan gentages med ca. 1 times mellemrum. (afhængig af primærdosis).

Døgndosis bør almindeligvis ikke overstige 15 mg. Følsomheden for overdosering varierer imidlertid meget fra pt. til pt., og nøje observation er påkrævet.

I.V.: Præparatet kan undtagelsesvis og under nøje observation gives langsomt i.v. over mindst 2-3 min. Der må højst gives 2,5 mg over 2 min. Kan evt. gentages (1 mg af gangen) efter 3-5 min – max total dosis 5 mg.

**Lorazepam:**

Parenteral formulering fås kun efter ansøgning. Er i mange lande en af standardbehandlingerne af akutte urotilstande. Kan medføre smerter på injektionsstedet.

*Farmakokinetik:*

- God absorption
- Virkningen indsætter efter ca. 20 min med max konc. efter ca. 2 timer ved i.m. administration
- Halveringstid 10-20 timer
- Ingen aktive metabolitter

*Væsentlige interaktioner:*

Valproat og probenecid kan øge plasmakoncentrationen, der til gengæld kan nedsættes af P-piller.

*Dosering hos raske, yngre voksne:*

1 mg er ækvipotent med ca. 5 mg diazepam.

I.M.: 0,5-2 mg per gang. Kan gentages med ca. 1 times mellemrum (afhængig af primærdosis). Døgndosis bør almindeligvis ikke overstige 6 mg. Følsomheden for overdosering varierer imidlertid meget fra pt. til pt., og nøje observation er påkrævet.

I.V.: Præparatet kan **undtagelsesvis** og under nøje observation gives *langsomt* i.v. over mindst 2-3 min. Der må højst gives 1-2 mg over 2-3 min. Kan evt. gentages efter 15 min – max total dosis 4 mg..

Tabel 4. Algoritme for behandling af akutte psykotiske urotilstande hos patienter med skizofreni og andre psykotiske sygdomme

*Behandlingen gives i refrakte doser. For alle farmaka gælder, at behandlingen kan gentages efter 2 timer*

Patient/symptomer	Intervention	Bemærkninger
Ukendt patient: Lettere til moderat agitation og uro	Oxazepam 15 (-30) mg pr. gang (max 60 mg/døgn)	Kan også anvendes ved lettere agitation og uro hos kendte pt. hvis de psykotiske symptomer ikke dominerer
Ukendt patient.: Svær anspændthed m behov for hurtigt indsættende effekt og/eller manglende samarbejde	Midazolam 1-5 mg i.m. eller lorazepam 0,5-2 mg i.m. per gang – <i>se tekst</i> i.v. adm.: se tekst	Cave! Respirationsstop Antidot: Flumazenil Vævsirritation
Kendt pt. m diagnose indenfor det skizofrene spektrum: Moderat uro/anspændthed:  <i>Valget må baseres på kendskab til effekt og bivirkninger ved tidligere behandlinger – samt evt. igangværende behandling. 2. generations præparater er førstevalg</i>	1. 2. generations antipsykotikum, fx smeltetablet risperidon 2 mg (max 6 mg/døgn)* eller smeltetablet olanzapin 10 mg* (max 30 mg/døgn)* 2. 1. generations lav- eller middeldosis antipsykotikum i refrakte doser ækvipotente med haloperidol 1-5 mg (max. 20 mg/døgn)*	Behandling med haloperidol kan evt. kombineres med behandling med benzodiazepiner
Kendt pt. m diagnose indenfor det skizofrene spektrum: Svær anspændthed m behov for hurtigt indsættende effekt og/eller manglende samarbejde  <i>2. generations præparater er førstevalg</i>	1. Olanzapin 5-10 mg i.m. (max 20 mg/døgn) eller ziprasidon 10-20 mg i.m. (max 40 mg/døgn)** samt* 2. Haloperidol 1-5 mg i.m. (max 20 mg/døgn)* 3. Haloperidol 1-2 (5) mg i.v.: se tekst	Behandling med olanzapin og ziprasidon i.m. bør ikke kombineres med benzodiazepinbehandling. Er det nødvendigt at overskride max i.m. døgndosis for olanzapin skiftes til i.m. haloperidol. Haloperidol kan eventuelt kombineres med benzodiazepiner
Akut psykotisk delir/truende delir	Haloperidol som anført ovenfor eller ECT	
*	Overskridelser af den angivne max døgndosis kan i enkelte meget svære tilfælde/hos enkelte patienter være nødvendig (skal altid konfereres)	
**	Bør ikke anvendes til patienter med kardiovaskulær lidelse. Max døgndosis kan evt. øges til 80 mg i.m. under nøje observation	

# Supplerende læsning

1. The Maudsley Prescribing Guidelines, 9<sup>th</sup> edition. Taylor D et al. (eds.). Thomson Publishing Services, Andover, Hampshire, UK 2007 (Email: tps.tandfsalesorder@thomson.com)
2. IPAP Schizophrenia Algorithm: [www.ipap.org/schiz](http://www.ipap.org/schiz)
3. Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide. Stahl SM (ed.). Cambridge University Press, New York 2006 (se: [www.cambridge.org](http://www.cambridge.org))

## Supplerende læsning mht. behandling af akutte urotilstande hos psykotiske patienter

1. Gillies,D., Beck,A., McCloud,A. & Rathbone,J. (2005) Benzodiazepines alone or in combination with antipsychotic drugs for acute psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
2. Huf,G., Alexander,J. & Allen,M.H. (2005) Haloperidol plus promethazine for psychosis induced aggression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
3. Huf,G., Coutinho,E.S.F., Adams,C.E., Borges,R.V.S., Ferreira,M.A.V., Silva,F.J.F., Pereira,A.J.C.R., Abreu,A.M., Lugao,S.M., Santos,M.P.C.P., Gewandsznajder,M., Mercadante,V.R.P., Lange,W., Dias,C.L., Brasil,M.A., Huf,G., Coutinho,E.S.F., Adams,C.E., Fagundes,H.M., Lopez,J.R.R.A., Lima,M., Campos,M.B., Rozenfeld,S., Braz,R.M., Struchiner,C.J., Camacho,L.B. & Mari,J.D. (2003) Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *British Medical Journal*, **327**, 708-711.
4. Humble,F. & Berk,M. (2003) Pharmacological management of aggression and violence. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental*, **18**, 423-436.
5. Rund,D.A., Ewing,J.D., Mitzel,K. & Votolato,N. (2006) The use of intramuscular benzodiazepines and antipsychotic agents in the treatment of acute agitation or violence in the emergency department. *Journal of Emergency Medicine*, **31**, 317-324.

# Bilag 2.3

## Fysisk aktivitet, børn og unge

(AMSK-84NBKW V.07.00.10)

Alle patienter tilbydes muligheder for fysisk aktivitet. Alle patienter og forældre orienteres om fysisk aktivitets sundhedsfremmende og forebyggende effekt. Miljøterapi og anden behandling bør give mulighed for fysisk aktivitet af fritids- og legeprægede aktiviteter eller individuelt tilpasset fysisk aktivitet ved særlige hensyn. Behandlingen skal give mulighed for at patienter og forældre orienteres om vigtigheden af at vedligeholde/forbedre deres fysiske aktivitetsniveau efter udskrivning.

Type: **Vejledning**

Kategori: **Klinisk**

Ikrafttrædelse: **01/05/2010**

Gældende for: **Plejepersonale, Læger, Ergoterapeuter, Fysioterapeuter, SOSU-assistenters, Sygeplejersker**

### Formål

- Fysisk aktivitet indgår som en naturlig del af den samlede behandling, der tilbydes på de Børne- og Ungdomspsykiatriske centre.
- Alle patienter tilbydes information om fysisk aktivitets sundhedsfremmende og forebyggende effekt i forhold til livsstilssygdomme.
- Alle indlagte patienter tilbydes muligheder for at være hensigtsmæssigt fysisk aktive.
- Alle patienter (og forældre) orienteres om vigtigheden af at fortsætte den fysiske aktivitet efter udskrivelse.

### Definitioner/Afgrænsninger

**Fysisk aktivitet:** Ethvert muskelarbejde, der øger energiomsætningen. F.eks. gang på trapper og diverse dagligdags bevægelser.

**Generel/miljøterapeutisk fysisk aktivitet:** Fritids- og legeprægede aktiviteter med let til moderat intensitet, ex. gåture, boldspil, bordtennis mm., som indgår i afdelingens samlede struktur. (Virkningen kan være alment velvære, godt humør, styrke bevægeapparatet, selvværd og overskud, styrke det sociale samvær.)

**Tilpasset fysisk aktivitet:** Med særligt hensyn og tilpasset patienternes niveau og aktuelle ressourcer. Træning kan foregå både i gruppe og individuelt og er af hensigtsmæssig varighed, hyppighed og intensitet i forhold til patientens problemstilling.

### Særlige hensyn:

- Somatisk sygdom eller skader i bevægeapparatet, som skal undersøges og vurderes, og tages hensyn til i planlægningen/rådgivningen om fysisk aktivitet.
- Psykiske hindringer (eksempelvis at patienten ikke kan mærke sine egne kropslige signaler og ikke kan vurdere egen fysiske formåen) eller kropsligt ubehag ved fysisk aktivitet.
- Spædbørn og deres familie

### Undtagelser:

Patienter med spiseforstyrrelser. For de diagnosegrupper og sygdomsgrader hvor fysisk aktivitet er kontraindiceret, tilbydes ikke fysisk aktivitet i henhold til denne vejledning.

### Fremgangsmåde

Kontaktpersonen eller anden udvalgt fagperson gennemfører et patientinterview vedr. fysisk aktivitet (se bilag) indenfor 1 uge efter indlæggelse/senest ved 4. kontakt for ambulante. Desuden oplyses patienten om betydningen af daglig fysisk aktivitet.

Patientens fysiske aktivitetsbehov og evt. særlige hensyn drøftes på førstkommande tværfaglige konference. Der tages stilling til om behovet er generel/miljøterapeutisk fysisk aktivitet og/eller tilpasset fysisk aktivitet, med evt. forudgående vurdering af patientens funktionsniveau. Er der særlige hensyn eller ønskes fysisk aktivitet anvendt som målrettet forebyggelse/behandling i forhold til livsstilssygdomme, må relevant fagperson inddrages (f.eks. fysioterapeut).

Ansvar for udførelsen af planen uddelegeres til relevant personale. Dette dokumenteres i journalen.

Kontaktpersonen og/eller anden udvalgt fagperson har ansvaret for at informere om og motivere patienten til fysisk aktivitet af let til moderat grad, når der stiles efter en mere generel/miljøterapeutisk virkning

**Indlagte patienter** gives mulighed for og støtte til 60 minutters daglig fysisk aktivitet. Ved udskrivelsen evalueres forløbet for at støtte og inspirere patienten til at vedligeholde eller forbedre aktivitetsniveauet og fortsætte de fysiske aktiviteter i lokalområdet.

---

**Ambulante patienter** tilbydes støtte til 60 minutters daglig fysisk aktivitet og/eller orientering om betydningen af daglig fysisk aktivitet. Desuden opfordres til at benytte tilbud om fysisk aktivitet i lokalområdet.

**Omfang og gyldighedsområde**

- Alle henviste børn og unge og forældre i Børne- og Ungdomspsykiatrien.
- Behandlere og miljø/plejepersonale i Børne- og Ungdomspsykiatriske Centre.

**Ansvar og opgavefordeling/Ansvar og organisation**

Center- og afdelingsledelser er ansvarlige for implementering af vejledningen.

Den enkelte afdeling/ det enkelte afsnit skal lokalt beslutte, hvem der udfører interview, og hvem der har ansvar for implementering af fysisk aktivitet.

**Bilag**

**Interviewskema**



Fysisk aktivitet, børn og unge V.07.00.10 - Bilag 1.doc

**Henvisninger og links**

[www.sst.dk/psykiatriogfysiskaktivitet](http://www.sst.dk/psykiatriogfysiskaktivitet)

Sundhedsstyrelsen: Evalueringsrapport: Fysisk aktivitet i sygehusvæsenet – modelindsats på psykiatriske afdelinger, 2006

Sundhedsstyrelsen: Testmanual- patientinterview og konditest, 2006

Sundhedsstyrelsen: Fysisk aktivitet i psykiatrien – undervisningsmateriale, 2006

Region Hovedstaden: Sundhedsprofil for region og kommuner, 2008

[www.fcfs.dk](http://www.fcfs.dk)

Statens Institut for Folkesundhed: Susy udsat, Sundhedsprofil for socialt udsatte i Danmark, 2007

[www.udsatte.dk](http://www.udsatte.dk)

Netværk af forebyggende sygehuse i Danmark: Det fysisk aktive sygehus, 2004

Psykiatrifondens Forlag: Motion og Psyke, Jes Gerlach, 2005

**Relevant faglig evidens på området**

Referenceprogram for unipolar depression, 2007

Sundhedsstyrelsen, Bente Klarlund Pedersen og Bengt Saltin: Fysisk aktivitet -håndbog om forebyggelse og behandling, 2003

**Reference til JCI-standarder**

VU. VE.

**Reference til DDKM-standarder**

Forebyggelse og Sundhedsfremme 2.16.2 og 2.16.3

---

Akkrediteringsstandarder:

Relaterede VIP-dokumenter:

Emneord: Forebyggelse

Fagområde: Børne- og ungdomspsykiatri