

Nr. 5 1998

Behandling med antipsykotika

Vejledende retningslinjer

Dansk Psykiatrisk Selskab
Udvalget for biologiske behandlingsmetoder

Ad hoc-redaktion:

Birte Glenthøj (formand)
Jes Gerlach
Rasmus Licht
Nils Gulmann
Ole Sylvester Jørgensen

FORORD

Nærværende retningslinjer for behandling med antipsykotika afløser rapporten »Brug af neuroleptika«, som Dansk Psykiatrisk Selskab udsendte i 1989.

Selvom fremkomsten af antipsykotisk medicin, neuroleptika, i midten af 1950'erne satte kraftigt skub i psykotiske menneskers muligheder for en bedre psykosocial rehabilitering, så har debatten i samfundets medier om netop denne type medicins virkninger og bivirkninger været ophedet i de efterfølgende årtier. Sådan må det nu engang være når lægen for at fjerne eller lindre de psykotiske symptomer finder det nødvendigt at hjælpe med medicin, der på afgørende måde kan gribe ind i bevidsthedens fænomener. Når man som læge – med henvisning til patientens helbred – medvirker til at forandre et menneskes opfattelse af sig selv og omverdenen, så fordrer det en hårfin balancegang mellem ekspertviden og menneskelig indsigt. Korrekt behandling med antipsykotika beror ikke kun på psykiaterens grundige og omfattende viden om og erfaring med relevante præparaters virkninger og bivirkninger, men også på eksistensen af en bæredygtig behandlingsalliance i læge-patient-forholdet. Begge omstændigheder er krævende såvel for psykiateren som for det øvrige behandlingspersonale, og behandlingens helbredseffekt afhænger i sidste instans af patientens og behandlerens samarbejde.

Antipsykotika er potente stoffer, og længerevarende anvendelse af dem i behandlingen er en specialistopgave eller bør i det mindste ske i samarbejde med en psykiatrisk speciallæge. Anvendt tidligt i psykosens forløb kan antipsykotika, selv i små doser, være afgørende for, at indlæggelse kan undgås. En effektiv, socialt mindre indgribende, behandling i ambulante regi kan dermed finde sted.

Behandling med antipsykotika giver altid anledning til særlige etiske refleksioner over læge-patient-forholdet. Dette skyldes stoffernes potens og virkningsmåde samt det forhold, at de ofte skal tages over en længerevarende (årelang) periode, at tvangsbehandling med medicinen kan komme på tale, og endelig at patienter kan føle sig foranlediget til alt for tidligt at ophøre med indtagelsen af medicin, enten fordi de føler, at den ikke hjælper eller at de ikke kan tåle den, eller fordi medicinens effekt har bevirket en væsentlig, men forbigående, bedring.

Dansk Psykiatrisk Selskab finder, at de nu udarbejdede retningslinjer leverer et grundlæggende værktøj, hvad angår viden om og valg af præparater – især de nyere antipsykotiske præparater der har mange fordele med hensyn til bivirkningsprofil. Udgivelsen af retningslinjerne har karakter af en »lille håndbog« for læger. Vor viden på dette område vokser kraftigt, og nye præparater ser hurtigt dagens lys. Overlæge, dr.med. *Birte Glenthøj* har i den anledning generøst tilbudt at bistå med en elektronisk opdatering vedrørende ny viden om antipsykotika og deres indikationsområder.

Det udvalg, der har udarbejdet retningslinjerne, samt sekretær *Merete Bonavent* skal have tak for indsatsen.

Formand for Dansk Psykiatrisk Selskab
Bent Rosenbaum
Juni 1998

INDHOLDSFORTEGNELSE

1. Indledning 1
2. Klassifikation og receptorbinding 2
3. Farmakokinetik 4
4. Terapeutisk virkning 4
5. Indikationer 5
6. Udredning, kontraindikationer og interaktioner 6
7. Evaluering af behandlingseffekt 7
8. Bivirkninger 8
9. Præparatvalg 10
10. Den akutte psykotiske fase 12
11. Stabiliseringsfasen og den stabile fase 14
12. Administrationsform 15
13. Terapeutisk lægemiddelmonitorering 15
14. Behandlingsresistens 16
15. Behandling af børn 17
16. Behandling af ældre 19
17. Information og samtykke 20
18. Resumé 21
19. Litteratur 23

1. INDLEDNING

Dansk Psykiatrisk Selskab nedsatte i 1995 »Udvalget for biologiske behandlingsmetoder«. Man bad samtidig udvalget om at revidere de vejledende retningslinjer for brug af antipsykotika (»Brug af neuroleptika«, april 1989). Med henblik på dette blev der nedsat et underudvalg med følgende sammensætning: *Birte Glenthøj* (formand); *Jes Gerlach*; *Rasmus Licht*; *Nils Gulmann* og *Ole Sylvester Jørgensen*.

Indførelsen af behandling med antipsykotika midt i 1950'erne betød, at mange psykotiske patienter fik en forbedret livskvalitet med mulighed for reintegrering i samfundet. Skizofreni er den hyppigste årsag til langvarig behandling med antipsykotiske stoffer. Årsagerne til udvikling af skizofreni og andre psykotiske tilstande er fortsat omdiskuterede, men den psykiatriske forskning har påvist en sammenhæng mellem psykotiske symptomer og biologiske ændringer i hjernen, bl.a. medførende ændrede biologiske interaktioner mellem forskellige hjerneregioner. Disse fund er foreslået som forklaring på den i adskillige studier observerede dysfunktion af integrering af udefra kommende informationer/stimuli samt svækkelse af opmærksomhedsfunktionen. Nedsat evne til bearbejdning af informationer kan være med til at forklare skizofrene patienters følsomhed over for stress/ydre stimuli. Dette understreger betydningen af samspillet mellem en biologisk vulnerabilitet og miljøet, herunder sociale og psykologiske faktorer.

Denne model understreger også betydningen af en omhyggelig kombineret psykopatologisk, psykologisk, somatisk og social udredning mhp. fastlæggelse af den mest hensigtsmæssige behandlingsstrategi. Hverken biologisk, socialpsykiatrisk eller psykologisk behandling kan stå alene, men må indrettes efter den enkelte patients symptomer og problemer. Herværende retningslinjer vedrører den farmakologiske behandling.

Prognosen for den enkelte førstegangsyndlagte patient med psykotiske symptomer er svær at forudsige, men et stigende antal undersøgelser tyder på, at tidlig opsporing af skizofrene og behandling af symptomerne forbedrer prognosen (1-3). Det er derfor vigtigt at være opmærksom på ændret adfærd hos specielt yngre patienter, der kan give mistanke om skizofren udvikling, ligesom det er af afgørende betydning for forløbet, at der ved den initiale kontakt opnås en bæredygtig behandlingsalliance med patienten og dennes familie.

Hos et flertal af psykotiske patienter kan antipsykotiske farmaka reducere symptomerne og mindske risikoen for tilbagefald. De hidtil anvendte antipsykotika (»typiske antipsykotika«) er karakteriseret ved en udtalt blokade af hjernens dopamin D_2 -receptorer, effekt over for de såkaldt positive psykotiske symptomer, ingen eller ringe direkte effekt over for de negative symptomer ved skizofreni og en tendens til at fremkalde såvel motoriske som emotionelle og kognitive bivirkninger. En undtagelse har været clozapin, der binder til multiple receptorer i hjernen, herunder forskellige dopaminsubtyper. Clozapin har ingen eller få motoriske bivirkninger, men stoffet er med baggrund i risiko for udvikling af agranulocytose og hjerteinsufficiens ikke et førstevalgspræparat.

De nyligt registrerede såkaldte *atypiske antipsykotika* (risperidon, olanzapin og sertindol) er karakteriseret ved en mere favorabel bivirkningsprofil med færre ekstrapyramidale bivirkninger (*ekstrapyramidal side effects* eller ekstrapyramidale syndromer [EPS]). Stofferne synes herudover som clozapin at have en vis effekt på negative skizofrene symptomer. Prækliniske undersøgelser tyder endvidere på, at atypiske antipsykotika ikke alene har færre kognitive bivirkninger end klassiske stoffer, men at de kan forbedre evnen til informationsbearbejdning, hvorved patientens vulnerabilitet over for stress/ydre stimuli skulle nedsættes og evnen til sociale interaktioner forbedres.

Den kliniske erfaring med de nye præparater er endnu begrænset, men såfremt de lever op til forventningerne og resultaterne fra de indtil nu publicerede arbejder, vil de udgøre et væsentligt fremskridt i behandlingen af psykotiske tilstande, ligesom de formentlig i løbet af få år vil være at betragte som førstevalgspræparater. Vi har i den foreliggende udgave af de vejledende retningslinjer forsøgt at tage højde for denne udvikling. Dette har vi kunnet gøre med baggrund i en efterhånden meget omfattende litteratur omhandlende de nye stoffer. Der mangler dog indtil videre sikker dokumentation for langtidseffekten af de senest registrerede aty-

piske antipsykotika. Da der inden for de kommende år yderligere introduceres en række præparater, om hvis kliniske effekt og bivirkninger der endnu kun foreligger begrænset litteratur, og da dokumentationen vedrørende de nyligt registrerede farmaka stadig øges, planlægges de vejledende retningslinjer for behandling med antipsykotika justeret cirka hvert tredje år.

I herværende vejledende retningslinjer er betegnelsen neuroleptika erstattet med antipsykotika for at understrege, at der primært er tale om midler rettet mod psykotiske symptomer. Det skal dog anføres, at antipsykotika kan anvendes i behandlingen af visse ikke psykotiske tilstande (se kapitel 4, 15 og 16).

2. KLASSIFIKATION OG RECEPTORBINDING

I Danmark som i det øvrige Europa har der været tradition for at inddele antipsykotika efter dosis og bivirkningsprofil. I den ene ende af gruppen af antipsykotika findes de såkaldte lavdosispræparater som flupenthixol (Fluanxol) og haloperidol (Serenase), der er tilbøjelige til at medføre EPS, i den anden ende højdosispæparater som chlorpromazin (Largactil) og thioridazin (Melleril) der især kan give anledning til autonome bivirkninger og sedering. Mellem lav- og højdosispæparaterne ligger de såkaldt middeldosis antipsykotika som zuclopenthixol (Cisordinol) og perphenazin (Trilafon). Denne inddeling har været let at overskue og at arbejde med, når man skulle vælge et antipsykotikum til den enkelte patient, idet det ofte er patientens bivirkningsfølsomhed, der bestemmer, hvilket præparat der skal gives, fx om det skal være et sederende eller ikkesederende antipsykotikum.

Inddelingen af antipsykotika er i de senere år blevet mere kompliceret, fordi der er kommet ny præparater, der ikke passer ind i systemet mht. dosis. Sulpirid (Dogmatil, Sulpril) var det første, der brød med systematikken, idet dette antipsykotikum skulle gives i meget høje doser, men i øvrigt bivirkningsmæssigt opførte sig som et lavdosisantipsykotikum.

Risperidon (Rispedal, markedsført i 1994) passer heller ikke ind i systemet, idet dette lavdosisantipsykotikum kan give autonome bivirkninger ud over, hvad der ellers ses hos lavdosispræparaterne, samt relativt færre EPS når det gives i lave doser. For nylig har man markedsført sertindol (Serdolect) og olanzapin (Zyprexa), der skal gives i middeldoser. Disse to nye atypiske stoffer medfører sjældent EPS, men de kan, i lighed med risperidon, give autonome bivirkninger (se Tabel 1).

På denne baggrund må inddelingen af antipsykotika fremover primært baseres på virknings- og bivirkningsprofilerne – og ikke på dosis. Udtrykkene højdosisantipsykotika, middeldosisantipsykotika og lavdosisantipsykotika kan dog fortsat anvendes for de typiske antipsykotika (se Tabel 2).

Det er i de senere år er blevet populært at anvende udtrykket atypiske antipsykotika om en række nyere antipsykotika, der især er udviklet på basis af clozapin

(Leponex) farmakologiske egenskaber. Det, der især adskiller de atypiske antipsykotika fra de klassiske antipsykotiske virkende stoffer, er en adskillelse af dosisresponskurverne for henholdsvis antipsykotisk effekt og EPS (4). De klassiske antipsykotika kaldes også for konventionelle eller typiske antipsykotika – eller de benævnes, som tidligere, neuroleptika.

Antipsykotika kan herefter inddeles som vist i Tabel 1 og 2 i typiske (overvejende ældre) antipsykotika og atypiske (nyere) antipsykotika, der i begge tilfælde kan klassificeres i henhold til bivirkningsprofiler. Som det ses af tabellerne, kan disse bivirkningsprofiler relateres til præparaternes binding til hjernens receptorer, der udgør den biokemiske baggrund for bivirkningerne. Det er nyttigt at kende de væsentligste receptorbindinger mhp. at kunne håndtere og forebygge bivirkninger, specielt hos bivirkningsfølsomme patienter.

I tabellerne er de dopamin D₂-selektive præparater anført øverst. Deres hovedbivirkninger er EPS. Efterhånden som man bevæger sig nedad i tabellen, bliver

præparaterne mere og mere bredspektrede. Dette medfører andre typer af bivirkninger: den antinoradrenerge (α -1)-effekt kan give hypotension og andre kardielle bivirkninger, den antikolinerge (ACH)-effekt andre autonome bivirkninger, den antihistaminerge sedering og vægtøgning. Den antiserotoninerge (5-HT₂)-effekt kan også give vægtøgning, men kan som noget positivt muligvis også bidrage til en bedre effekt på negative symptomer og måske modvirke EPS.

De atypiske antipsykotika i Tabel 1 skal kort omtales (se endvidere kapitel 9). Øverst ses de D₂-dopaminselektive sulpirid og amisulprid, der pga. en relativt større affinitet til hjernens limbiske end motoriske dopamin D₂-receptorer giver lidt færre EPS end typiske selektive antipsykotika som haloperidol. I midtergruppen findes risperidon, ziprasidon og sertindol, der foruden dopamin D₂-receptorblokkade blokerer serotonin- (5-HT₂) og noradrenalin (α -1)-receptorer med heraf følgende risiko for vægtøgning og autonome bivirkninger. Ved lavere doser udmærker risperidon sig ved at have en relativt

Tabel 1. *Atypiske antipsykotika: receptorbindingsprofiler, antipsykotiske doser og hovedbivirkninger.*

	Receptorbinding						Antipsykotiske doser mg/dag	Halveringstid (timer)	Bivirkninger		
	D ₁	D ₂ **)	5-HT ₂	α -1	ACH	Histamin			sedering	autonome	EPS
Sulpirid	-	+++	-	-	-	-	400-1.800	7	+	+	+(+)
Amisulpride*) . . .	-	+++	-	-	-	-	300-1.200	15	+	+	+(+)
Risperidon	-	+++	+++	++	-	-	2-6 (12)	24	+	+(+)	+(+)
Ziprasidon*) . . .	+	+++	+++	++	-	-	80-160	7	+	++	+
Sertindol	-	+++	+++	+++	-	-	8-24	72	(+)	++	(+)
Clozapin	++	+(+)	++	+++	+++	++	100-600	12	+++	+++	0
Olanzapin	+	++	++	++	+++	++	5-20 (30)	30	++	+(+)	(+)
Quetiapin*) . . .	-	+(+)	++	++	+	++	200-750	5	++	+	(+)

Plusserne repræsenterer semikvantitative skøn over graden af receptorbinding og bivirkninger af antipsykotika baseret på tilgængelig litteratur. Antipsykotika binder også D₃- og D₄-receptorer og til forskellige andre serotonin (5-HT)-receptorer, men den kliniske relevans heraf er usikker.

*) Ikke registreret i Danmark (april 1998).

***) De atypiske antipsykotika er i større eller mindre grad limbisk selektive, dvs. at de i højere grad påvirker det limbiske end det motoriske DA-system. Der er derfor ikke for disse stoffers vedkommende en direkte sammenhæng mellem dopamin D₂-binding og EPS (se tekst samt kapitel 9).

Tabel 2. *De mest anvendte, typiske antipsykotika: receptorbindingsprofiler, antipsykotiske doser og bivirkninger.*

	Receptorbinding						Antipsykotiske doser mg/dag	Halveringstid (timer)	Bivirkninger		
	D ₁	D ₂ **)	5-HT ₂	α -1	ACH	Histamin			sedering	autonome	EPS
Pimozid	-	+++	-	-	-	-	2-20	54	(+)	+	++
Flupentixol	+(+)	+++	+	+	-	-	2-20	35	+	+	++
Haloperidol	-	+++	+	+	-	-	2-20	24	+	+	+++
Fluphenazin	-	+++	+	+	-	-	2-20	16	+	+	+++
Zuclopenthizol	+	+++	++	++	-	-	4-40 (50)	20	++	++	++
Perfenazin	-	+++	+	++	-	-	8-64	9	++	+(+)	++
Melperon	-	+++	++	+++	-	-	100-600	4	++(+)	+	+
Chlorprothixen	+	+++	+++	+++	++	-	100-600	9	++(+)	++	+
Thioridazin	+(+)	+++	++	+++	+++	+	100-600	20	++(+)	++(+)	+
Chlorpromazin	-	+++	++	+++	++	++	100-600	24	+++	++(+)	+
Levomepromazin . . .	-	+++	++	+++	++	++	100-600	21	+++	+++	+

Plusserne repræsenterer semikvantitative skøn over graden af receptorbinding og bivirkninger af antipsykotika baseret på tilgængelig litteratur. Antipsykotika binder også D₃- og D₄-receptorer og til forskellige andre serotonin (5-HT)-receptorer, men den kliniske relevans heraf er usikker.

lav (partiel) dopaminreceptorblokering i forhold til blokeringen af serotonin 5-HT₂-receptorerne, hvorfor det i doser under 6 mg daglig kun fremkalder få EPS. Ved anvendelse af højere doser ses tiltagende EPS (5-7).

Sertindol er interessant, fordi det trods en meget kraftig dopamin D₂-receptorblokkade in vitro kun fremkalder en relativt svag dopamin D₂-antagonisme in vivo mht. ekstrapyramidal effekt (katalepsi og stereotypiantagonisme hos gnavere og dystoni hos aber), samtidig med at stoffet effektivt hæmmer »limbiske« dopaminfunktioner (som øget lokomotion hos gnavere) (8). En lignende mere eller mindre udtalt limbisk selektivitet er også observeret for de øvrige atypiske antipsykotika (9, 10). Det svarer til, at man i de foreløbige kliniske undersøgelser ikke har fundet EPS ved anvendelse af sertindol i antipsykotiske doser (11). Ekg-undersøgelser har imidlertid vist, at sertindol kan give forlænget QT-interval. Ekg skal derfor, indtil den kliniske betydning af fundet er nærmere undersøgt i fase 4-studier, kontrolleres før behandlingen samt periodisk herefter. Det skal dog anføres, at også andre antipsykotika i dyreforsøg har vist sig at påvirke QT-intervallet. Den udtalte affinitet til α -1-receptorer giver anledning til ortostatisk hypotension, hvorfor dosis skal optitreres langsomt over tre uger.

Nederst i Tabel 1 nævnes tre atypiske antipsykotika med affinitet til multiple receptorer. Det drejer sig om clozapin, olanzapin og quetiapin (Seroquel). Disse tre fremkalder alle en lavere dopamin D₂-receptorblokkade end typiske antipsykotika og medfører færre EPS. Clozapin er stadig det mest »bredspektrede«. Det blokerer en lang række receptorer, også ud over dem, der er vist i Tabel 1. Stoffet har derfor også flere bivirkninger end olanzapin. Quetiapin, der forventes markedsført i 1998, har en relativt lav affinitet til både dopamin- og serotoninreceptorer. En PET-undersøgelse tyder dog på, at receptorbindingen til D₂- og 5-HT₂-receptorer i klinisk relevante doser in vivo ikke adskiller sig væsentligt fra clozapins (12).

Ud fra et forskningsmæssigt synspunkt er det mest interessante i denne udvikling af atypiske antipsykotika, at man tilsyneladende kan opnå en tilfredsstillende antipsykotisk effekt med en relativt lav blokering af dopamin D₂-receptorer. Om det er en samtidig blokering af andre dopaminreceptorer, serotoninreceptorer eller helt andre receptorer, der erstatter noget af D₂-receptorblokeringen, vides endnu ikke. De nye atypiske antipsykotika (frasat sulpirid og amisulprid) har alle det til fælles, at de ud over at blokere hjernens dopamin D₂-receptorer også blokerer serotonin 5-HT₂- og α -1-receptorer. Herudover deler stofferne en relativt større affinitet til dopamin D₂-receptorer i limbiske områder end til dopamin D₂-receptorer lokaliseret i den motoriske del af basalganglierne. Denne udvikling synes at kunne lede til nye antipsykotika med både bedre effekt på negative symptomer og færre EPS samt færre psykiske bivirkninger såsom emotionel indifferens og depression.

3. FARMAKOKINETIK

De fleste antipsykotika er meget fedtopløselige og absorberes derfor let fra tarmkanalen. Tiden indtil maksimal plasmakoncentration efter oral administration er 1-4 timer. Efter intramuskulær administration af præparatet i saltvandsopløsning ses maksimal plasmakoncentration efter ca. 30 min. Pga. første passage-metabolisme er kun 50% af en given peroral dosis virksom.

Antipsykotikas halveringstider varierer meget fra præparat til præparat, fra fire til 54 timer (se Tabel 2), for penfluridol ca. 120 timer. Varigheden af den antipsykotiske effekt kan dog ikke vurderes på baggrund af halveringstiden. Den antipsykotiske effekt kan holde sig i uger til måneder efter seponering (blandt anden pga. en relativt fast binding til hjernens receptorer og ikkefarmakologiske forhold). Kendskab til halveringstiderne kan imidlertid være vejledende for fastlæggelse af et passende doseringsinterval (svarende til halveringstiden) og for beregning af den tid, det tager at opnå ligevægt (ca. fem gange halveringstiden). Da halveringstiden i mange tilfælde er 24 timer eller mere, kan man ofte nøjes med at dosere én gang i døgn, fortrinsvis til natten.

Plasmakoncentrationen (ved ligevægt) kan variere med mindst en faktor 10 hos patienter, der behandles med den samme dosis. Derfor kan det i visse situationer være hensigtsmæssigt at kontrollere plasmakoncentrationen (se kapitel 6 og 13). Man må dog være opmærksom på, at også de optimale plasmakoncentrationer er individuelle, varierende med en faktor 10 (fx for perfenazin 2-20 nmol/l, om end tre fjerdedele af patienterne ligger inden for et interval på 2-8 nmol/l).

Bindingen til hjernens dopamin D₂-receptorer følger almindelige receptorkinetiske love. Det svarer til, at man kun i beskeden grad øger den antipsykotiske effekt ved at øge dosis over en vis grænse. Ved små og mellemstore doser øges receptorbindingen markant (fx vil haloperidol 6-8 mg/dag blokere 75-80% af D₂-dopaminreceptorerne målt med PET, men derefter øges receptorbindingen mindre og mindre). Skal der opnås yderligere terapeutisk effekt i det høje dosisniveau, må der anvendes en relativt stor dosisøgning (fx vil en fordobling af dosis til haloperidol 16 mg/dag kun øge receptorbindingen med ca. 5% til 80-85%).

4. TERAPEUTISK VIRKNING

Antipsykotika modvirker først og fremmest hallucinationer, vrangforestillinger og formelle tankeforstyrrelser, som optræder ved skizofreni og skizofreniforme tilstande, paranoide tilstande, akutte forbigående psykoser og ved affektive sindslidelser. Lignende symptomer optræder ved psykoser fremkaldt af specifik hjerneorganisk lidelse, herunder delirøse tilstande, samt ved misbrug. Ved de organiske tilstande er behandling med antipsykotisk virkende stoffer kun indiceret i visse tilfælde og effekten mindre sikker.

Ved hallucinationer, som kan optræde på alle sanse-

modaliteter og være med eller uden ekstern projektion, kan der ses forskellige grader af virkning, fra tiltagende indifferens over afsvækkelse til fuldstændig remission af symptomet. Ved vrangforestillinger, inklusive styringsoplevelser og subjektive tankeforstyrrelser (passiv tankeudsending m.m.), kan der ligeledes ses fuldstændigt svind af symptomet – eller tilgængelighed for korrektion og aftagende realitetspræg. Der kan også forventes virkning på formelle tankeforstyrrelser, især hvor der er svær konceptuel disorganisation, hvorimod sprogfattigdom og vaghed kun sjældent påvirkes.

Antipsykotika kan have en vis effekt på katatoniske symptomer hos skizofrene, herunder specielt motorisk hyperaktivitet, men supplerende behandling med benzodiazepiner anbefales (13). I de sjældne tilfælde, hvor de katatoniske symptomer accelererer og eventuelt ledsages af muskelrigiditet, autonom instabilitet og feber, bør antipsykotika øjeblikkelig seponeres og symptomatisk behandling institueres sideløbende med somatisk udredning. Elektrostimulations(ECT-behandling) synes at bedre overlevelsen ved denne livstruende tilstand (13-15). Man taler her om malign katatoni (svarer til det såkaldte akutte delir). Der er tale om specialistbehandling. For nærmere beskrivelse af udredning og behandling henvises til faglitteraturen. Tilstanden kan være svær at adskille fra malignt neuroleptikasyndrom (16, 17).

Antipsykotika har – ud over den mere snævre effekt på psykotiske symptomer – også en dæmpende virkning på stærk emotionalitet som angst og aggressivitet og på aktivitetsniveau, førende til indifferens, amotivation og hypokinesi. Antipsykotika kan således nedsætte øget psykomotorisk tempo og virke angstdæmpende og aggressionsdæmpende.

Virkningen på de primære negative skizofrenisymptomer (defektsymptomer) er omdiskuteret og langt fra fuldt dokumenteret. Derimod er en indirekte virkning på de negative symptomer, som er sekundære til de positive psykotiske symptomer, bedre dokumenteret. De psykiske bivirkninger af antipsykotika i form af dæmpning af kognitive, emotionelle og sociale funktioner kan i sig selv ikke skelnes fra negative symptomer. Der kan ses bedring af opmærksomhedsfunktioner ved behandling med antipsykotika (især ved behandling med atypiske antipsykotika), men også det kan i nogen grad være sekundært til den antipsykotiske virkning.

Den uspecifikke sedative virkning af antipsykotika er til tider ønsket og til tider uønsket.

Benzodiazepiner bør almindeligvis anvendes frem for antipsykotika til at opnå uspecifik sedering.

Ved behandling med antipsykotika vil man ofte kunne se en vis virkning inden for de første timer, især på den motoriske uro, men den maksimale antipsykotiske virkning indtræder hyppigst først efter nogle uger og ikke sjældent først efter måneders behandling. Før man konkluderer, at der er manglende effekt (trods optimal dosering) og skifter præparat, bør man vente i mindst fire uger (se også kapitel 10 og 14). Hvad angår

clozapin, kan man se tiltagende effekt helt op til ½-1 år efter påbegyndt behandling.

Når der er indtrådt en passende virkning af den akutte behandling, dvs. grader af remission, kan den anden hovedvirkning af antipsykotika udnyttes, nemlig den tilbagefaldshindrende virkning (ved skizofreni) (se kapitel 11).

5. INDIKATIONER (ICD-10)

Skizofrenier (F.20): Den akutte virkning af antipsykotika på de positive symptomer (som beskrevet ovenfor) er veldokumenteret. Herudover er der den tilbagefaldshindrende virkning. Vedrørende præparatvalg og behandlingsvarighed henvises til kapitel 11. Selvom varighedskriteriet for F.20 (skizofreni) er en måned, vil de fleste af disse patienter på indlæggelsestidspunktet have haft symptomer igennem betydelig længere tid.

Skizotypi (F.21): I visse tilfælde med psykotiske symptomer kan antipsykotika anvendes.

Paranoide tilstande (F.22): Antipsykotika bør forsøges.

Akutte og forbigående psykotiske tilstande (F.23): Efter en passende observationsperiode kan antipsykotika være indiceret. Ved psykotiske symptomer af mindre end en måneds varighed (og første episode) kan udtrapning efter 3-6 måneders symptomfrihed være relevant (se kapitel 11). Polymorfe, psykotiske tilstande er af og til affektive blandingstilstande og bør i givet fald behandles som sådanne.

Skizo-afektive tilstande (F.25): Parallelt med behandlingen af det affektive syndrom med antidepressiva, lithium eller antikonvulsiva er antipsykotika for det meste indiceret. Langtidsbehandling med antipsykotika er ofte nødvendig, især hvis der er psykotiske interval-symptomer.

Manisk episode med psykotiske symptomer (F.30-31): Ved optræden af psykotiske symptomer, herunder svær agitation, vil det ofte indledningsvis være indiceret at behandle med antipsykotika (18). Princippet bør dog være, at man så hurtigt som muligt supplerer med specifik antimanisk behandling (lithium eller antikonvulsiva), og at man supplerer (eller forsøger at erstatte) den antipsykotiske behandling med benzodiazepiner. På grund af bivirkningerne, herunder risikoen for udvikling eller forværring af en postmanisk depression, bør den antipsykotiske behandling ikke udstrækkes. Behandling med antipsykotika kan af og til seponeres inden udskrivelsen, hvis behandling med stemningsstabiliserende medicin er etableret. Selvom behandling med antipsykotika ideelt bør begrænses til psykotiske manier, kan midlerne af og til med fordel anvendes til manier uden psykotiske symptomer (eksempelvis hvis anden behandling ikke kan gennemføres, eller hvis der

er behov for intramuskulær administration). Effekten af forebyggende behandling med antipsykotika ved bipolar sygdom er ikke veldokumenteret, men der er patienter med tilbagevendende psykotiske manier, hos hvem vedvarende behandling med antipsykotika er indiceret.

Depressiv episode med psykotiske symptomer (F. 32-33): Det kan her være nødvendigt at supplere den antidepressive behandling, som institueres primært, med antipsykotisk behandling. De psykotiske symptomer reciderer ofte i forbindelse med nye episoder, og af hensyn til langtidsprognosen kan supplerende af den antidepressive langtidsbehandling med antipsykotika af og til være indiceret.

Delirøse tilstande uden relation til misbrug (F.O5): Ved svær aggressivitet og/eller hallucinationer og vrangforestillinger kan behandling med antipsykotika overvejes. Den primære årsag bør altid identificeres og om muligt behandles. I disse tilfælde er især haloperidol velegnet (ringe virkning på blodtrykket, ringe sedering og beskeden antikolinerg virkning) (se kapitel 16). Den konceptuelle disorganisering bedres formentlig ikke af antipsykotika.

Psykotiske tilstande med relation til misbrug (F1x.5): Efter en passende observationsperiode kan behandling med antipsykotika være relevant. I tilfælde med recidiverende misbrugsudløst psykose kan der være indikation for langtidsbehandling. Man skal være opmærksom på, at antipsykotika nedsætter krampetærsklen.

Andre tilstande: Ved forskellige psykiske udviklingsforstyrrelser (fx infantil autisme), andre psykiske forstyrrelser med debut i børne- og ungdomsårene (fx Tourettes syndrom) og mental retardering med psykotiske symptomer kan behandling med antipsykotika af og til være indiceret. Man skal være opmærksom på, at hjerneorganiske forandringer disponerer til udvikling af tardive dyskinesier (TD) (se også kapitel 15).

6. UDREDNING, KONTRAINDIKATIONER OG INTERAKTIONER

Inden behandling med antipsykotika indledes, bør der indsamles grundige oplysninger om aktuel og tidligere psykopatologi, varighed og grad af symptomer og tidligere behandlingsresultater, herunder hvilke præparater der blev anvendt og i hvilke doser. Ud over eventuelle psykotiske symptomer, som selvsagt bør kortlægges grundigt, er det vigtigt at identificere affektive symptomer, som ofte kan maskeres af de psykotiske symptomer. Information om eventuelt misbrug bør også indhentes.

Patientens motivation må afklares, herunder spørgsmålet om indikation for eventuel tvangsbehandling eller depotmedicinering. Patienten må informeres om virk-

ninger og bivirkninger, og fordele og ulemper ved behandlingen må diskuteres med patienten (se kapitel 17). Det anbefales desuden, at der udarbejdes korte skriftlige redegørelser, der – afhængigt af patientens tilstand – kan udleveres, enten før behandlingen iværksættes eller under denne.

Før behandling med antipsykotika bør der være foretaget en almindelig klinisk undersøgelse og neurologisk undersøgelse. CT- eller MR-scanning kan også være værdifuld, idet organisk hjerneskade øger risikoen for bivirkninger. Ved den neurologiske undersøgelse må man være opmærksom på eventuelle parkinsonistiske eller andre motoriske symptomer, som kunne forværres ved behandlingen eller forveksles med bivirkninger. Der udspørges om epileptiske symptomer, idet antipsykotika nedsætter krampetærsklen. Dette gælder især clozapin, hvor det i særlige tilfælde kan anbefales at tage et eeg. Der udspørges om tidligere allergiske reaktioner over for antipsykotika. Der er ofte krydsallergi inden for samme kemiske gruppe. Snærvinklet glaukom, vandladningsbesvær og ortostatisk hypotension udgør relative kontraindikationer over for behandling med især traditionelle højdosispræparater og andre antipsykotika med affinitet til det adrenerge eller kolinerge system. Hvis blodtrykket er forhøjet eller særlig lavt, skal man ligeledes være tilbageholdende med højdosispræparater. Man bør udelukke svær leverlidelse, og i visse tilfælde er det indiceret at tage ekg, fx forud for behandling med clozapin eller sertindol. Forud for behandling med clozapin er det ligeledes påkrævet at indhente leukocytstatus af hensyn til risikoen for agranulocytose, ligesom leukocytstatus skal kontrolleres under behandlingen efter særlige forskrifter (19).

Antipsykotika passerer placenta. Dyreforsøg peger på mulig teratogen effekt (20-22). Kliniske studier er ikke konklusive, men der eksisterer formentlig en let øget risiko for misdannelser, specielt efter behandling i første trimester (23-26). Herudover vil behandling med antipsykotika i andet og tredje trimester eventuelt kunne påvirke fosterets receptorsystemer. De adfærdsmæssige/udviklingsmæssige konsekvenser heraf er uafklarede, men der er kasuistisk beskrevet dyskinesilignende symptomer hos barnet (27). Bedst undersøgt klinisk er haloperidol og fenotiaziner. De fleste studier har ikke vist øget forekomst af misdannelser, fosterdød eller vækstretardering (28-35). En undtagelse er dog chlorpromazin (32), ligesom der har været kasuistiske meddelelser om misdannelser af ekstremiteter efter haloperidol (25, 26).

Behandling med antipsykotika bør – om muligt – undgås. Risikoen for skader på fosteret som følge af behandling med antipsykotika må dog afvejes mod den risiko, som både mor og barn udsættes for ved recidiv af psykotiske symptomer. *Rieder et al* (35) fandt således, at sværhedsgraden af psykosen udgjorde en større risiko end antipsykotisk behandling. Der er også beskrevet en øget forekomst af misdannelser hos børn født af psykotiske kvinder, der er uafhængig af den medikamentelle be-

handling (26). Hvor der er tale om svære, behandlingskrævende psykoser, bør dosis minimeres og optimalt seponeres mellem uge 6 og 10. Depotpræparater frarådes. Det anbefales at pausere med behandlingen 5-10 dage før fødslen for at undgå ekstrapyramidale bivirkninger hos den nyfødte. Antikolinerge stoffer bør ligeledes undgås, specielt i første trimester (23, 36, 37).

Antipsykotika passerer ligeledes over i mælken. Da relativt høje plasmakoncentrationer er observeret hos børn af ammende mødre, må amning frarådes (38).

Faktorer, der påvirker antipsykotikas farmakokinetik, fremgår af Tabel 3. Mange farmaka interagerer, fordi de nedbrydes via de samme enzymsystemer i leveren. Ikke mindst cytokrom P450 (CYP) spiller en stor rolle for klinisk relevante interaktioner. De fleste antipsykotika inhiberer, i lighed med antidepressiva og adskillige andre farmaka, CYP 2D6 (haloperidol, perfenazin, thioridazin, zuclopenthixol, risperidon, sertindol og i mindre grad clozapin). Herudover elimineres de i varierende grad via andre CYP-systemer. Af klinisk betydning er bl.a. CYP 1A2 (clozapin, olanzapin, fluvoxamin, cigaretter m.m.), CYP 3A (clozapin, sertindol, mange typiske antipsykotika, antiepileptika) og CYP 2C19 (clozapin, olanzapin, diazepam).

De atypiske antipsykotikas metabolisme og interaktioner er udførligt beskrevet af *Ereshesky* (39). Clozapin nedbrydes via multiple CYP-systemer med udtalt tendens til interaktioner til følge. Specielt alvorlige/toksiske reaktioner er set ved samtidig behandling med benzodiazepiner (40), erythromycin og selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) (41; se også 39). Samtidig behandling med andre stoffer som fluoxetin og cimetidin har givet anledning til generaliserende kramper. Generelt må man være opmærksom på risikoen for øgede plasmakoncentrationer og forstærkede bivirkninger ved samtidig behandling med et antipsykotikum og visse tricykliske antidepressiva, SSRI-præparater, visse betablokkere, cimetidin eller andre antipsykotika. Endvidere forstærker antipsykotika (specielt højdosispræparater) ofte virkningen af hypnotika, anxiolytika, stærk virkende analgetika, antihistaminer og alkohol (stor indtagelse). Samtidig indgift af isocarboxamid kan medføre hypertensiv krise.

Omvendt vil andre stoffer inducere CYP-systemet og hermed nedsætte plasmakoncentrationen af antipsykotika i større eller mindre grad. Det gælder således carbamazepin, phenobarbital, phenytoin (CYP 3A og muligvis 2B), moderat, dagligt alkoholforbrug (CYP 2E1) og omeprazol og cigaretrykning (CYP 1A2). De antiepileptiske midler vil ofte medføre en fordobling af metabolismen af antipsykotika, fraset olanzapin og risperidon hvis plasmakoncentration kun i mindre grad synes at blive afficeret af disse præparater.

Antipsykotika kan herudover hæmme effekten af dopaminagonister via blokering af dopaminreceptorerne. Fentiaziner kan forstærke den antihypertensive effekt af antihypertensiva. Fentiaziner har desuden en hyperglykæmisk virkning, ligesom disse præparater nedsætter virkningen af guanethidin ved at hæmme dette stofs optagelse i de adrenerge neuroner.

Det er vigtigt at tage hensyn til ovennævnte variabler både i valget af præparat og dosis, ligesom dosis må revideres ved ændringer i tilstanden eller ved eventuel behandling med andre farmaka. Ved skift fra supplerende behandling med et CYP-hæmmende præparat til et CYP-inducerende stof kan der således ske en firefoldning af metabolismen – og omvendt ved skift fra CYP-inducerende til CYP-hæmmende medicin. I disse tilfælde vil plasmamonitorering altid (om muligt) være indiceret (af alle implicerede farmaka).

7. EVALUERING AF BEHANDLINGSEFFEKT

I evalueringen af behandlingseffekt er det naturligvis vigtigt at høre patientens umiddelbare mening, men det er lige så vigtigt at foretage en systematisk vurdering af visse nøglesymptomer. Eksempelvis: Er hallucinationerne aftaget? Hvordan er de aftaget? Det mål for effekt, man hyppigt anvender i kliniske undersøgelser, er den procentvise reduktion i de anvendte *rating-scales* (fra udgangspunktet). De giver valide oplysninger om ændringer i positive psykotiske symptomer. Også negative skizofrene symptomer kan rates, men her må man være opmærksom på, at ændringer både kan skyldes påvirkning af primære negative symptomer eller EPS (sekundære negative symptomer). I takt med at der ud-

Tabel 3. *Faktorer, der påvirker antipsykotikas farmakokinetik.*

CYP-inhibition (øget plasmakoncentration)	SSRI-præparater, visse tricykliske antidepressiva, imetidin, β -blokkere, isoniazid, methylphenidat, erythromycin, visse benzodiazepiner mfl.
CYP-induktion (nedsat plasmakoncentration)	Carbamazepin, phenytoin, barbiturater, omeprazol og cigaretter
Alkohol	Kan øge eller nedsætte metabolismen afhængigt af dosis og leverfunktion
Alder	Nedsat renal udskillelse og øget følsomhed hos ældre (NB! nedsat dosis)
Genetik	Polymorfi af CYP 2D6 og 2C19 Variabel metabolisme
Somatisk lidelse	Specielt lever-, nyre- og kredsløbslidelser kan påvirke udskillelsen

vikles nye antipsykotika med færre EPS, fokuseres der i tiltagende grad på præparaternes effekt på kognitive funktioner. Disse er som de negative symptomer påvirkelige af den skizofrene psykopatologi og EPS. Der eksisterer ingen enkle *rating-scales*, men adskillige neuropsykologiske test anvendes i stadig flere studier for at beskrive kognitive deficit og deres påvirkelighed af typiske og atypiske antipsykotika.

Ud over at følge ændringer i psykopatologi bør man også følge udviklingen på andre livsdomæner. En omhyggelig vurdering af eventuelle bivirkninger kan være afgørende for et godt behandlingsresultat. Depressive symptomer er afgørende for livskvalitet. Suicidale tanker og impulser bør tildeles en særlig opmærksomhed, idet sådanne symptomer ofte optræder i takt med aftagende psykotiske symptomer.

8. BIVIRKNINGER

Antipsykotikas bivirkninger kan i vid udstrækning udledes af deres varierende receptoraffinitet som beskrevet i kapitel 2 (se specielt Tabel 1 og 2) (42). Således er ekstrapyramidale og prolaktinrelaterede bivirkninger knyttet til den D₂-dopaminblokerende virkning af henholdsvis den motoriske del af basalganglierne og hypofysen, autonome inkl. kardiovaskulære bivirkninger til den antikolinerge og antiadrenerge effekt, sedering og konfusion til den antikolinerge og antihistaminerge effekt (43, 44). I Tabel 4 er sammenhængen mellem receptoraffinitet og bivirkninger vist. Det skal dog tilføjes, at der kun er tale om en grov vejledning, og at bivirkningernes patofysiologi på flere punkter er uklaret, ligesom såvel interaktioner mellem receptorsystemerne som anatomisk selektivitet (limbisk versus motorisk) påvirker det kliniske billede. Det må imidlertid betragtes som væsentligt, at læger er klar over hovedtrækkene i bivirkningernes baggrund for at kunne vælge den mest hensigtsmæssige medicin til den enkelte patient og for at kunne iværksætte en rationel bivirkningsbehandling.

Bivirkninger er ofte subjektivt generende, både psykisk og fysisk. De spiller en væsentlig rolle for manglende kompliance (ca. 50% af skizofrene patienter unddrager sig behandlingen) og dermed for recidiver, genindlæggelser og langtidsprognose. Bivirkninger begrænser patienters personlige udfoldelse, social integration og rehabilitering. De modvirker undertiden den terapeutiske effekt og fører til nye psykiske symptomer. Det er derfor afgørende, at der gøres mest muligt for at begrænse bivirkninger under hele behandlingsforløbet, og at der udvises den største agtpågivenhed over for disse.

De fleste bivirkninger er forudsigelige og dosisrelaterede. De kan undgås ved valg af præparat og anvendelse af lave doser. Kun allergiske reaktioner og sjældne tilfælde af svære TD og dystoni, blodtrykskraser og det neuroleptiske malignsyndrom er hverken forudsigelige eller dosisrelaterede.

Tabel 4. *Sammenhæng mellem receptorantagonisme og bivirkninger.*

Receptorblokering	Bivirkning
Dopaminblokering	EPS (akutte og tardive) Parkinsonisme, motorisk akatise Dystoni, dyskinesi Psykiske bivirkninger Emotionel indifferens Psykisk akatise Depression Prolaktinstigning Brystspænding/galaktoré Amenoré Nedsat libido
Motoriske del af basalganglierne	
Limbske og kortikale områder	
Hypofysen	
Muskarinblokering	Kognitive forstyrrelser Akkomoderationsforstyrrelser Forværring af snærvinklet glaukom Takykardi Hypotension Obstipation Vandladningsproblemer Mundtørhed
Noradrenalinblokering Alfa-1 og 2, beta	Hypotension Takykardi (alfa-2) Ekg-forandringer Ejakulationsforstyrrelser? Næsetilstopning Akatise Hypersalivation
Serotoninblokering 5-HT _{2a/c} , 5-HT _{1a,b,c} , 5-HT ₆	Mindsket mæthedstølelse Vægtøgning Erektile dysfunktion? Ejakulationsforstyrrelser? Kvalme? Myoklonus? Feber?
Histaminblokering	Sedering Vægtøgning
GABA-blokering	Kramper

Ekstrapyramidale syndromer (EPS)

Typiske antipsykotika udløser EPS hos 50%-75% af behandlede patienter (45). Hos følsomme individer (fx ældre) er risikoen endnu større. De ekstrapyramidale syndromer er den hyppigste årsag til manglende compliance. Antipsykotika kan fremkalde tre former for ekstrapyramidale bivirkninger: dystoni, parkinsonisme og dyskinesier (hyperkinesier). Det kliniske præg af disse bivirkninger forudsættes bekendt. Akatise omtales under psykiske bivirkninger.

EPS kan forekomme tidligt i behandlingsforløbet (især dystoni og parkinsonisme), men kan også udvikles snigende under langtidsbehandling (tardivt fænomen). Et andet vigtigt karakteristikon er, at EPS kan være reversible eller irreversible. Dyskinesier kan ofte være irreversible, især hos ældre mennesker (der un-

dertiden spontant får sådanne bevægeforstyrrelser). Incidensen af TD, der hos 40-årige er 4-5% (46), stiger således hos ældre til over 50% (47). Hos yngre patienter er der fundet en prævalens af TD på 15% (48).

TD er ofte reversible i begyndelsen, men ændres eller seponeres behandlingen ikke, vil en del tardive syndromer blive irreversible. En nyligt publiceret undersøgelse har vist EPS hos 15 ud af 89 aldrig behandlede skizofrene patienter (= 17%) (49). Dette tyder på en øget vulnerabilitet med hensyn til udvikling af bevægeforstyrrelser. Også det forhold, at visse katatoniske bevægeforstyrrelser kan være svære at skelne fra EPS, peger på involvering af ikke alene limbiske, men også nærliggende motoriske områder i hjernen hos en del skizofrene (48). Også akatysi og dystoni kan være tardive og irreversible. Irreversible bevægeforstyrrelser er meget alvorlige og stigmatiserende komplikationer. Derfor er grundig observation og tidlig diagnose af disse bivirkninger væsentlig, specielt i forbindelse med depotbehandling (hvor medicinen forbliver i organismen i månedsviis efter seponering).

Det skal i den forbindelse understreges, at nogle bivirkninger (især akatysi, tremor og dystoni) ofte er subjektivt generende og derfor omtales af patienten selv. Akut dystoni er yderst ubehagelig og kan føre til angst for fremtidig medicinering, ikke mindst hos unge der er specielt disponerede. Andre EPS som hypokinesi og hyperkinesier (fx TD) bemærkes derimod ofte ikke af patienten og må derfor registreres af lægen (eller fx sygeplejersken der giver medicinen).

Tidlig diagnosticering af EPS er af afgørende betydning. Der findes i dag antipsykotika (de atypiske), der kun i ringe grad giver EPS, og som derfor kan anvendes enten som førstvalgspræparat eller som anden mulighed, hvis der viser sig tegn på EPS ved en mere traditionel behandling. Med en adækvat håndtering af tidlig EPS kan tardiv og dermed irreversible EPS i vid udstrækning begrænses eller undgås.

Den bedste behandling af EPS er dosisreduktion eller skift til et atypisk antipsykotikum. Da sidstnævnte endnu ikke findes i depotform, er det hos depotbehandlede patienter undertiden ikke muligt at overgå til atypiske antipsykotika. Man må da anvende bivirkningsmedicin, antikolinergika, der er effektiv over for akutte EPS, specielt dystoni. Antikolinerge stoffer er i mindre grad effektive over for parkinsonisme og akut dyskinesi, der dog klart mildnes. Præparaterne bør almindeligvis pga. risikoen for kognitive bivirkninger/udvikling af forvirringstilstand kun anvendes til ældre i tilfælde af svære, akut opståede bivirkninger. Man kan også supplere depotbehandling med et atypisk præparat og derved muliggøre en reduktion i depotdosis og i EPS uden at afgive depotmedicinens basale virkning.

Psykliske bivirkninger

Den specifikke dæmpning og den uspecifikke sedering kan opleves som bivirkninger af patienten. Den specifikke dæmpning (også kaldet det akinetiske indifferens-

syndrom) kan således opleves som en ubehagelig blokering af følelser og kontakt med omgivelserne. Da antipsykotikas effekt sandsynligvis hænger sammen med en nedsættelse af mængden af samtidige stimuli, der når frem til bevidstheden (en forstærket »filterfunktion«) (50, 51), kan denne effekt næppe helt undgås, når antipsykotika anvendes i effektive doser. Der er dog meget, der tyder på, at de atypiske antipsykotika enten slet ikke, eller i mindre grad, har denne virkning. Den uspecifikke sedering kan stort set undgås ved anvendelse af antipsykotika uden affinitet til kolinerge eller histaminerge receptorer (se Tabel 1 og 2).

En af de mest ubehagelige bivirkninger ved behandling med antipsykotika er akatysi, dvs. en følelse af rastløshed og uro i ekstremiteterne. Akatysi er ofte forbundet med dysfori, angst eller en forværring i den psykotiske tilstand. Syndromet behandles bedst med dosisreduktion eller skift til atypisk antipsykotikum. Hvis depotantipsykotikum er nødvendigt og dosisreduktion ikke mulig, må der anvendes bivirkningsmedicin i form af antikolinergika, betablokkere og/eller benzodiazepiner.

Hos visse patienter kan antipsykotika fremkalde et depressivt syndrom, præget af træthed og uoverkommelighedsfølelse. Da depression kan være et symptom ved eller en reaktion på psykosen (primær depression eller postpsykotisk depression), er det vigtigt at overveje depressionens psykopatologi og mekanisme, før der træffes beslutning om behandling. Det skal også nævnes, at en bradykinetisk-akinetisk tilstand kan ligne depression. Hvis resultatet af sådanne overvejelser bliver, at der er tale om en medikamentelt fremkaldt depression, vil den fornuftigste behandling igen være dosisreduktion eller skift til atypisk antipsykotikum. Behandling med antidepressiva, herunder SSRI, er en anden mulighed (OBS! interaktioner).

Autonome inkl. kardiovaskulære bivirkninger

Flere bredspektrede antipsykotika blokerer noradrenerge og kolinerge receptorer og fremkalder derved kardiovaskulære og andre autonome bivirkninger. De antikolinerge bivirkninger svarer til, hvad der i endnu højere grad ses ved cykliske antidepressiva, dvs. mundtørhed, dilaterede pupiller (øget lysfølsomhed), akkommodationsvanskeligheder (uklart syn), øget hjerteaktion, nedsat mavesyresekretion, nedsat tarmmotilitet, urinretention og forsinket/nedsat ejakulation. Hvis et antikolinergt virkende antipsykotikum (se Tabel 1 og 2) kombineres med et cyklisk antidepressivum og eventuelt et antiparkinsonmiddel, kan der udvikles et antikolinergt syndrom præget af de ovennævnte perifere symptomer samt svimmelhed, konfusion og eventuelt synshallucinationer.

Antinoradrenerge bivirkninger omfatter ud over sedering hypotension, takykardi (kun delvis som følge af det nævnte blodtryksfald) og formentlig også ekg-forandringer i form af forlængelse af QT-interval og afladning/forsækning af T-tak. Sidstnævnte er kommet i søgelyset i de senere år, fordi det atypiske sertindol

fremkalder denne hjertepåvirkning. Det er fortsat uafklaret, om det har nogen kliniske sikkerhedsmæssige konsekvenser. Samme bivirkning er også beskrevet ved behandling med andre antipsykotika. Ekg-kontrol kan være relevant ved behandling med højdosispræparater og atypiske stoffer med betydelig α 1-blokering.

Hvad angår forholdsregler ved behandling med clozapin, henvises til specialvejledningen. Ud over kardiovaskulære og andre autonome bivirkninger medfører clozapin også ofte øget spyttflåd. Påvirkning af krampetærskel og blodtrykskrasier er beskrevet under »Mere farlige bivirkninger«.

De autonome bivirkninger er reversible. De kan begrænses ved anvendelse af lave doser og brug af antipsykotika uden antikolinerg og antiadrenerg virkning (se kapitel 2, Tabel 1 og 2). Bredspektrede antipsykotika kan fremkalde kardial insufficiens. Særlig forsigtighed skal udvises i tilfælde af høj alder (faldtendens, fraktur), kardiovaskulær lidelse, dehydrering, cerebral afektion, forstyrrelser i elektrolytbalancen, nedsat leverfunktion og samtidig behandling med andre farmaka (se også kapitel 6). Hjertesvage patienter behandles mest sikkert med dopaminselektive antipsykotika.

Andre bivirkninger

Blokering af dopamin D_2 -receptorer i hypothalamus/hypofyse fremkalder prolaktinøgning, der kan lede til brystspænding, galaktoré og nedsat menstruationshyppighed og -varighed. Antipsykotika kan endvidere dæmpe libido, erektion/lubrikation og orgasme, og ejakulation kan forsinkes eller ejakulatvolumen nedsættes. Disse bivirkninger tilskrives primært blokade af noradrenerge og serotonerge receptorer.

Øget appetit, nedsat mæthedfølelse og vægtøgning er andre generende bivirkninger, der især ses ved anvendelse af 5-HT₂ og histaminblokerende antipsykotika.

Som andre medikamenter kan antipsykotika fremkalde allergisk udslæt. Chlorpromazin kan fremkalde overfølsomhed for sol og kontaktdermatitis (ses hos både patienter og personale når huden kommer i berøring med visse chlorpromazinnedbrydningsprodukter, der dannes ved lysets indvirken). Endvidere kan der ses pigmentaflejring i form af en blågrå, metallisk misfarvning af visse hudområder, der har været udsat for sollys.

Behandling med thioridazin og chlorpromazin i høje doser gennem længere tid kan også medføre pigmentaflejringer i nethinden, hornhinden og linsen, hvorfor periodisk øjenlægekontrol anbefales. Stofferne bør ikke anvendes i doser over 800 mg/døgn igennem længere tid.

Undertiden ses en moderat forhøjelse af transaminaser og alkaliske fosfataser. Påvirkning af leverfunktionen ses specielt ved behandling med højdosispræparater og olanzapin (stoffer med bred receptoraffinitet). Disse forandringer er almindeligvis forbigående og reversible. Ved vedvarende forhøjelse eller gulsot bør behandlingen almindeligvis seponeres. Da sidstnævnte

bivirkninger er sjældne, skal patienten udredes for anden årsag til leverpåvirkning.

Mere farlige bivirkninger

Epileptiske anfald. Antipsykotika kan sænke krampetærsklen, således at der kan udvikles epileptiske anfald hos patienter, der i forvejen har epilepsi eller nedsat krampetærskel, fx efter misbrug af alkohol eller sedativa. Kramper ses især ved behandling med clozapin og ved kombination af antipsykotika og cykliske antidepressiva.

Bloddyskrasi. Bredspektrede antipsykotika kan i meget sjældne tilfælde fremkalde granulocytopeni eller agranulocytose, formentlig på allergisk grundlag. Hyppigheden af agranulocytose fremkaldt af fenotiaziner er skønsmæssigt 0,01%, mens hyppigheden ved anvendelse af det atypiske antipsykotikum clozapin er væsentligt højere (1%), hvorfor dette præparat kun må anvendes under forudsætning af ugentlig kontrol af leukocytal og differentialtælling i de første 18 uger, efterfulgt af kontrol med en måneds mellemrum eller ved tegn på infektion (se specialvejledningen).

Det neuroleptiske malignesyndrom (NMS) er en sjælden, men meget alvorlig bivirkning ved behandling med antipsykotika. Syndromet viser sig ved et eller flere af følgende symptomer: EPS (parkinsonisme, eventuelt dystone træk), autonome forstyrrelser (forhøjet temperatur og puls, labilt blodtryk, sved) og bevidsthedsændringer (stupor, forvirring, mutisme, coma). Laboratorieundersøgelser viser ofte leukocytose og forhøjet kreatinkinase (CK) (ikke specifik for NMS), eventuelt elektrolytforstyrrelser og forhøjede leverenzymmer. Ved clozapinfremkaldt NMS er der som regel ikke ekstrapyramidale symptomer. Clozapin kan give forhøjelse af CK uden kliniske tegn på NMS.

Hvis der ikke gribes ind i tide, vil NMS i ca. 20% af tilfældene ende letalt, ofte på grund af respirationsstop, kardiovaskulært kollaps eller myoglobulinuri med nyresvigt. Nogle tilfælde ender med irreversible neurologiske defekter (demens, parkinsonisme). Ved tidlig diagnosticering og seponering af den antipsykotiske medicin mindskes risikoen for letal eller irreversibel udgang. Behandlingen er en specialistopgave. Med baggrund i den sjældne forekomst er dokumentationen for valg af behandling mangelfuld. Patienten bør overflyttes til intensivt afsnit med henblik på symptomatisk behandling. Herudover kan der anvendes dopaminagonister og/eller muskelrelaksantia. ECT-behandling synes at bedre overlevelsen både ved NMS og malign katatoni (se kapitel 4). Der henvises i øvrigt til relevant faglitteratur.

9. PRÆPARATVALG

Hvad angår antipsykotisk effekt, har talrige studier ikke kunnet bekræfte væsentlige forskelle mellem typiske antipsykotika (52-56). Clozapin er det eneste stof, der indtil dato har vist sig at have en dokumenteret bedre effekt hos behandlingsresistente patienter (57) (se kapitel

14). Flere studier tyder også på, at clozapin har en vis effekt over for de såkaldte negative symptomer (58). De fleste undersøgelser er imidlertid relativt kortvarige, hvilket gør det svært at skelne mellem negative symptomer og medicininducerede bivirkninger, herunder parkinsonisme, og de negative symptomer som er sekundære til positive symptomer. Flere langtidsstudier er nødvendige for at afklare dette. Det er muligt, at andre nye »multireceptor«-antipsykotika som olanzapin og quetiapin (endnu ikke markedsført) har en lignende favorabel effekt ved behandling af patienter, der ikke har responderet på andre stoffer, samt effekt på negative symptomer. Det samme gælder de kombinerede dopamin-, serotonin- og α -adrenerge antagonistiske risperidon og sertindol og det endnu ikke markedsførte ziprasidon.

Da antipsykotika ikke er specifikke, hvad angår psykosetype, må præparatvalget i høj grad baseres på balancen mellem ønskede og uønskede virkninger hos den enkelte patient. Ønskes en specifik hæmning af positive psykotiske symptomer som hallucinationer og vrangforestillinger, vil det oftest være mest hensigtsmæssigt at vælge et lav- eller middeldosispræparat, eventuelt suppleret med et benzodiazepin ved tilstande præget af uro – eller et af de nye atypiske antipsykotika. Ved mani anvendes oftest lavdosis- eller middeldosispræparater. Selvom gentagne studier ikke har vist forskelle i den antipsykotiske effekt af diverse antipsykotiske stoffer, er der alligevel kliniske data, der tyder på, at visse patienter, der ikke responderer på behandling med et klassisk antipsykotikum, kan respondere på et andet (59). Det kan derfor være relevant efter længere tids behandling med adækvate doser at skifte præparat frem for at afskrive antipsykotisk behandling eller behandle med clozapin. En alternativ mulighed er skift til et af de nye atypiske præparater (se kapitel 14).

Effekt og sikkerhed er veldokumenteret for såvel de klassiske antipsykotika som for risperidon. Alle disse stoffer kan derfor anvendes som førstevalgspræparater i behandlingen af psykotiske tilstande. Undtagelser er promazin og levomepromazin. For begge stoffer er den uspecifikke sederende effekt mere fremtrædende end den antipsykotiske virkning. I valget mellem de enkelte præparater må man – ud over bivirkningsprofiler og behovet for specifik antipsykotisk effekt – også lade sig lede af tidligere behandlingsrespons og patientens egne ønsker. Herudover kan det være hensigtsmæssigt allerede fra begyndelsen at gøre sig klart, om depotbehandling senere kan være ønskelig, og i givet fald vælge at behandle med et præparat der også foreligger i depotform. Det er sjældent indiceret at behandle med mere end ét antipsykotikum ad gangen. Undtagelser fra denne regel kan være tilfælde, hvor det af hensyn til kompliance er hensigtsmæssigt at supplere behandling med et atypisk antipsykotikum med en mindre dosis af et depotpræparat. Supplering af anden antipsykotisk behandling med et højdosisantipsykotikum (fx thioridazin) kan også være aktuel ved tilstande præget af uro,

hvor behandling med benzodiazepiner ikke er hensigtsmæssig – eller har paradoks effekt.

Dokumentationen for langtidseffekt og sikkerhed er mindre god for de senest registrerede eller endnu ikke markedsførte atypiske antipsykotika, ligesom prisen er højere både for de nyeste præparater og for risperidon. Såfremt igangværende og fremtidige kontrollerede undersøgelser og klinisk erfaring lever op til forventningerne (fra de hidtil publicerede arbejder), og såfremt stofferne markedsføres til parenteral administration, er der imidlertid ikke tvivl om, at de nyere atypiske antipsykotika i løbet af få år vil erstatte typiske antipsykotika som førstevalgspræparater. Specielt værdifulde er disse stoffer i behandlingen af patienter, der let får ekstrapyramidale bivirkninger, og i behandlingen af patienter der af hensyn til den fremtidige behandlingsalliance ikke bør opleve sådanne bivirkninger.

Også valget mellem de atypiske antipsykotika (risperidon, olanzapin, sertindol og clozapin) må afhænge af, hvilken virkning der ønskes, og hvilke bivirkninger man forsøger at undgå. Netop pga. præparaternes forskellighed vil de formentlig hver især finde en plads i behandlingen af akutte og kroniske psykoser. Det samme gælder sandsynligvis de andre antipsykotika, der forventes registreret inden for de nærmeste år (quetiapin, ziprasidon og amisulprid).

Risperidon har allerede været på markedet i fire år, og der foreligger derfor indtil videre flere kontrollerede undersøgelser med dette præparat end med de andre atypiske antipsykotika (frasat clozapin). Stoffet har en sikker effekt på positive skizofrene symptomer og muligvis også effekt på negative skizofrene symptomer (6, 60-67) og kognitive deficit (68, 69). Risperidon kræver en optitrering pga. tendens til ortostatisk blodtryksfald (α -1-effekt), men denne kan foregå relativt hurtigt (inden for 3-7 dage). Præparatet foreligger nu som mikstur. Depotpræparat og præparat til akut i.m. administration er i fase 2-afprøvning. Stoffet medfører kun i ringe grad sedering. Patienter med debuterende skizofreni kan ofte nøjes med mindre doser (2-4 mg). Doser i denne størrelsesorden giver sjældent anledning til EPS, der derimod optræder i stigende grad ved dosering over 6 mg (6).

Sertindol har en ret udtalt affinitet til α_1 -receptorer (70, 71). Det giver derfor anledning til ortostatisk hypotension. Længerevarende optitrering er nødvendig (2-3 uger). Herudover er der observeret forlænget QT-interval på ekg. Ekg skal kontrolleres, før behandlingen begynder, samt periodisk herefter. Vejledende anbefales indtil videre ekg-kontrol, umiddelbart inden behandlingen påbegyndes, efter en uge, efter tre uger, efter to måneder og herefter hvert halve år. Stoffet bør med baggrund i ovenstående ikke anvendes i behandlingen af ældre eller i behandlingen af patienter med hjerte- eller kredsløbsproblemer. Sertindol virker sjældent sederende, og det synes ikke, eller kun i ganske ringe grad, at medføre ekstrapyramidale bivirkninger. Klinisk erfaring med stoffet er endnu begrænset, men de under-

søgelsers, der foreligger, peger på effekt over for positive og muligvis også negative skizofrene symptomer (11, 72). Præparatet foreligger endnu ikke til parenteral administration.

Olanzapin giver i klinisk relevante doser kun anledning til få eller ingen bivirkninger fra det ekstrapyramidale system (73-76). Præparatet foreligger endnu ikke til parenteral administration. Optitrering er enten ikke nødvendig eller kan foregå hurtigt (afhængigt af dosis). Stoffet er derfor velegnet til behandling af akutte psykotiske tilstande. Olanzapin minder receptorbindingsmæssigt på mange måder om clozapin (77, 78). Selvom klinisk erfaring med stoffet her fra Danmark endnu er beskedent, foreligger der efterhånden god dokumentation for sikker effekt på positive og muligvis også negative skizofrene symptomer i den akutte behandling (73-76, 79). Der mangler indtil videre dokumentation for effekt i behandlingen af terapieresistente patienter, men til gengæld er de rapporterede bivirkninger mildere end ved behandling med clozapin. I modsætning til risperidon og sertindol, der sjældent virker sederende, kan olanzapin medføre øget søvn. Olanzapin giver ikke anledning til ortostatisk hypotension. I lighed med andre bredspektrede stoffer kan det medføre påvirkning af leverparametre (se også kapitel 8).

Clozapin giver ikke anledning til ekstrapyramidale bivirkninger, men pga. andre bivirkninger og risiko for udvikling af agranulocytose bør det ikke anvendes som førstevalgspræparat. Stoffet har imidlertid den i dag bedst dokumenterede effekt på patienter, der ikke har responderet på typiske antipsykotika. Hvorvidt clozapin er indiceret efter ét eller gentagne behandlingsforsøg med andre antipsykotisk virkende farmaka, må bl.a. afhænge af bivirkningsprofilen hos den enkelte patient. Ved udtalte neurologiske bivirkninger hos en patient uden hjerte-kar-sygdomme kan skift til clozapin overvejes allerede efter et behandlingsforsøg med et typisk antipsykotisk stof. I dag vil man dog nok foretrække først at indskyde behandling med et af de nyligt markedsførte atypiske antipsykotika (se også kapitel 14 samt *Lublin & Møllergaard* [19]).

Konklusion

Længerevarende psykotiske tilstande er svært invaliderende og ledsages af nedsat livskvalitet samt øget selvmordsrisiko. Behandling af psykotiske symptomer, inklusive behandling med antipsykotisk virkende farmaka, er væsentlig både mhp. at forbedre kortids- og langtidsprognosen og for at forhindre recidiv. Da patientens egen forståelse af sygdommens karakter og baggrunden for behandlingen er af afgørende betydning for behandlingsforløbet, er det vigtigt at indlede den farmakologiske behandling af debuterende psykotiske patienter »blødt«. Er der tale om psykotiske tilstande uden uro og aggressivitet, bør man således begynde med små doser af antipsykotisk virkende stoffer med færrest mulige bivirkninger.

Da et præparats tendens til at fremkalde akutte EPS

også menes at være forbundet med risikoen for udvikling af irreversible bivirkninger i form af fx TD, og da det er væsentligt for complians at undgå medikamentelle bivirkninger, bør et af de nyere atypiske antipsykotika overvejes som førstevalgspræparat ved debuterende skizofreni, ligesom det må anbefales, at patienter, der responderer utilfredsstillende på klassiske antipsykotika, eller som har bivirkninger af disse, skiftes over til atypisk antipsykotikum. Et problem indtil videre er dog, at de nye antipsykotiske stoffer endnu ikke foreligger i depotform eller til akut i.m. administration. Dokumentationen for sikkerhed og langtidseffekter er herudover endnu ikke så velunderbygget for de nye atypiske antipsykotika.

I valget af præparat bør man således tage hensyn til:

1. Ønskede virkninger.
2. Dokumentation for effekt og sikkerhed.
3. Tidligere respons.
4. Bivirkningsprofil.
5. Patientens følsomhed over for bivirkninger.
6. Risikoen for udvikling af irreversible bivirkninger (TD/tardiv dystoni).
7. Complians/præparater med færrest mulige bivirkninger.
8. Administrationsform.
9. Patientens egne præferencer.
10. Monoterapi bør tilstræbes (se dog side 11).

Den mere favorable bivirkningsprofil, herunder ikke mindst den mindskede risiko for udvikling af invaliderende/stigmatiserende irreversible bevægeforsstyrrelser ved behandling med atypiske stoffer, gør dog, at man ikke med baggrund i økonomien bør forholde patienterne behandling med et nyere atypisk antipsykotikum.

10. DEN AKUTTE PSYKOTISKE FASE

Behandling med antipsykotika er indiceret ved de akutte faser hos skizofrene patienter samt ved de fleste andre akutte psykotiske tilstande præget af hallucinatoriske oplevelser, vrangforestillinger og tankeforstyrrelser. Effekten på positive psykotiske symptomer er vel dokumenteret i talrige undersøgelser. Ca. 60% af skizofrene patienter bliver enten symptomfrie eller oplever en klar bedring efter seks ugers behandling med et typisk antipsykotikum. Ca. 32% oplever nogen bedring, hvorimod 8% overhovedet ikke responderer på behandlingen. Ved placebobehandling har ca. 80% fortsat moderate eller svære symptomer efter seks uger (56, 80, 81). Patienter, der ikke responderer på behandling med et antipsykotikum, vil ofte kunne hjælpes med et andet (se side 11 samt kapitel 14). Herudover må det tages i betragtning, at maksimal antipsykotisk effekt kan være måneder om at indtræde, specielt ved langvarig ubehandlet psykose.

Den medikamentelle behandling bør hos kendte skizofrene patienter indledes straks. Hvis der er tvivl om

diagnosen – eller hvis det drejer sig om tilstande, der ikke er præget af uro, agitation eller forpindhed – kan en kortere observationsperiode (1-2 uger) være af værdi. Man må dog holde sig for øje, at man ved at udsætte den medikamentelle antipsykotiske behandling ikke alene forlænger en ofte pinagtig psykotisk tilstand – med heraf følgende øget risiko for at patienten påfører sig selv eller andre skade – men formentlig også mindsker muligheden for varig bedring. Et tiltagende antal undersøgelser tyder på, at længerevarende ubehandlede psykotiske symptomer hos debuterende skizofrene og gentagne recidiver forværrer prognosen (1-3, 82-87). Ved andre akutte psykotiske tilstande vil en primær medicinfri observation ofte være relevant. Ved mistanke om organisk udløst psykotisk tilstand bør ætiologien udredes, før der tages stilling til eventuel behandling.

Netop af hensyn til kompliance – og dermed langtidsprognosen – er det væsentligt at vælge en dosis, der er effektiv uden at medføre generende bivirkninger. I den akutte behandling af svære psykotiske tilstande præget af positive psykotiske symptomer, angst, uro og aggressivitet kan en forholdsvis høj initial dosis i visse tilfælde være indiceret, idet den ønskede virkning muligvis vil indtræde hurtigere, men kontrollerede undersøgelser har aldrig kunnet bekræfte, at behandling med meget høje doser (chlorpromazinækvivalente doser over 2.000 mg, se Tabel 5) er mere effektiv end behandling med lavere doser. Adskillige undersøgelser støtter derimod, at man ikke opnår yderligere effekt ved behandling med fx haloperidol i en dosis over 20 mg per dag (55, 63, 88). Disse undersøgelser er i overensstemmelse med PET-undersøgelser hos antipsykotikabehandlede skizofrene patienter, der har vist, at mere end 80% af hjernens dopamin D_2 -receptorer er blokerede ved indgift af små doser haloperidol (2-6 mg) (89, 90). PET-undersøgelser har ligeledes kunnet bekræfte en sammenhæng mellem effekt af de hidtil anvendte antipsykotiske stoffer og dopamin D_2 -receptorblokkade. 70-85% af hjernens dopamin D_2 -receptorer er således blokerede ved behandling med klinisk relevante doser (90, 91). Mætningskurven, der flader ud ved højere doser, forklarer, hvorfor forsigtig titrering er vigtig, og hvorfor relativt små dosisøgninger kan have stor effekt ved lavere doser, hvorimod man oftest ikke opnår yderligere effekt af dosisøgning ved højere doser (se kapitel 2).

Ækvipotente doser af diverse antipsykotiske stoffer fremgår af Tabel 5. Tabellen er vejledende. Oplysninger om ækvipotente doser af atypiske antipsykotika er endnu meget usikre, men olanzapin og zuclopenthixol synes at være lige potente.

I den akutte behandling af psykotiske patienter præget af positiv symptomatologi vil man ofte vælge behandling med lavdosis- eller middeldosispræparater. Er der behov for sedering og anxiolyse, bør der suppleres med benzodiazepiner. Ved behandling med konventionelle lav- eller middeldosispræparater anbefales doser ækvipotente med 5-20 mg haloperidol i døgnet. Dosisintervallet for risperidon bør være 4-6 mg/døgn, for olan-

Tabel 5. *Ækvipotente doser af typiske antipsykotika.*

Dosis som modsvarer 100 mg chlorpromazin:

Højdos:

Chlorpromazin	100 mg
Thioridazin	100 mg
Chlorprotixen	100 mg
Melperon	75 mg

Middeldosis:

Perfenazin	8 mg
Zuclopenthixol	6 mg

Lavdos:

Flupentixol	4 mg
Flufenazin	2 mg
Haloperidol	2 mg
Pimozid	2 mg

zapin 10-20 mg/døgn og for sertindol 12-24 mg. Sidstnævnte præparat er mindre velegnet i den akutte behandling af anspændte og urolige patienter pga. den langvarige titreringsfase og behovet for ekg-kontrol.

Såfremt patienten ikke oplever generende bivirkninger, bør ovennævnte dosisinterval afprøves i mindst tre uger. Der er sjældent indikation for at behandle med mere end ét antipsykotisk stof ad gangen. Ved manglende effekt kan det være relevant, afhængigt af præparatet, at monitorere serumkoncentrationen (se kapitel 13). Hvis patienten ikke responderer efter 4-6 uger, må medicinskift overvejes. Skift fra et typisk præparat til et andet (specielt fra en anden kemisk klasse) kan resultere i bedre effekt, men oftest vil det være mere relevant at afprøve et af de nye atypiske antipsykotika. Såfremt patienten ikke har bivirkninger, kan man også forsøge at øge dosis i en kortere periode (ca. to uger).

Selvom sammenhængen mellem de klassiske antipsykotiske stoffers potens og dopamin D_2 -receptorblokkade er dokumenteret, har andre studier vist, at også behandlingsresistente patienter har en mætning af dopamin D_2 -receptorer svarende til ca. 80%. Man opnår ikke yderligere effekt ved at behandle disse patienter med »megadoser«. Det forhold, at nogle af patienterne responderer positivt på behandling med clozapin, tyder derimod på, at skizofrene kan profitere af modulering af andre receptorsystemer end de dopaminerge. Det forhold, at clozapin og muligvis også flere af de nye atypiske antipsykotiske stoffer har antipsykotisk effekt ved en dopamin D_2 -receptorblokkade på 38-63% i basalganglierne, kan muligvis forklares på samme måde. Det skal dog anføres, at clozapin ud over at binde til dopamin D_2 -receptorer, også binder til D_1 - og D_4 -receptorer, hvilket eventuelt kan forklare en del af effekten (se også kapitel 9 og 14).

Det er væsentligt at være opmærksom på, at patienterne både i den akutte fase og i stabiliseringsfasen – ud over den medikamentelle behandling – har behov for at opholde sig i strukturerede, forudsigelige omgivelser, hvor de kan skjermes fra stress og irrelevante stimuli. Et stressende miljø, fx i en urolig afdeling hvor der ikke

er mulighed for »skærmning«, kan forhindre, at den antipsykotiske medicin virker efter hensigten. Resultatet kan være behov for uhensigtsmæssig øgning af dosis og forlængelse af sygdomsperioden.

Patienter, der ikke tidligere er behandlet med antipsykotika, responderer ofte på mindre doser (92, 93). Med henblik på at forbedre kompliance og minimere neurologiske, autonome og psykiske bivirkninger bør man hos debuterende skizofrene/psykotiske, der ikke er præget af svær uro og agitation, begynde med lave doser af præparater med færrest mulige bivirkninger, fx risperidon 2-4 mg/døgn, olanzapin 5-10 mg/døgn eller sertindol 12-16 mg/døgn (efter optitrering). Gives et klassisk stof, kan man fx vælge zuclopenthixol 4-10 mg/døgn. Selv om den antipsykotiske medikamentelle behandling ikke bør udsættes længere end højst nødvendigt (se ovenstående), vil en observationsperiode på 1-2 uger ofte være værdifuld. I denne periode er det væsentligt at tage stilling til, hvilke symptomer man ønsker at behandle med den antipsykotiske medicin. Samtidig bør patienten informeres nøje om baggrunden for den påtænkte behandling (se kapitel 17). Monoterapi bør også tilstræbes hos debutanter. I lighed med behandlingen af akutte urolige patienter kan det være relevant i en periode at supplere med benzodiazepiner mod angst, uro og søvnforstyrrelser. Antikolinergika bør ikke anvendes rutinemæssigt. I stedet bør bivirkninger primært behandles ved dosisjustering.

11. STABILISERINGSFASEN OG DEN STABILE FASE

Stabiliseringsfasen

Skizofrene patienter (inkl. debuterende skizofrene) bør i denne fase fortsat behandles med den medicin, som de blev indstillet på i den akutte fase. Såfremt behandlingen ikke giver anledning til ubehagelige bivirkninger, bør der ikke skiftes præparat, ligesom den oprindelige dosis almindeligvis bibeholdes. For tidlig sænkning af dosis eller seponering øger risikoen for tilbagefald.

Også i stabiliseringsfasen efter andre akutte psykotiske episoder må man være opmærksom på risikoen for recidiv ved for hurtig seponering. Maniske patienter bør dog hurtigst muligt omstilles til anden behandling (se kapitel 5). For alle patienter gælder, at dosis skal titreres langsomt ned.

Den stabile fase/vedligeholdelsesfasen

Værdien af vedligeholdelsesbehandling er veldokumenteret i talrige studier (94-96). Undersøgelser af skizofrene patienter, der har været symptomfri igennem et år, viser, at ca. 75% vil få tilbagefald inden for 12-18 måneder efter seponering af den antipsykotiske medikamentelle behandling (55, 97, 98). Nogle patienter vil have recidiv af behandlingskrævende symptomer til trods for vedligeholdelsesbehandling (15-30% per år). Depotbehandling mindsker risikoen for tilbagefald, formentlig pga. eliminering af complianceproblemer. Ved

ambivalens og tvivlsom compliance er depotbehandling at foretrække (se også kapitel 12).

Også i den stabile fase vil antipsykotika fortsat aktivt supprimere psykotiske symptomer hos en del skizofrene patienter. Hvis behandlingen afbrydes, eller hvis dosis reduceres væsentligt hos disse patienter, vil de psykotiske symptomer hurtigt recidivere (99). Dosis må derfor til stadighed titreres nøje, afhængigt af symptomer og bivirkninger.

Såfremt tilstanden er stabil og den skizofrene patient ikke længere har positive psykotiske symptomer, bør dosis forsøgsvis reduceres langsomt. En dosisreduktion på ca. 20% hver sjette måned til *lavest mulige effektive dosis* anbefales (98). Et problem i titreringen er, at der kan gå måneder efter en dosisreduktion, før symptomerne begynder at recidivere. Det er derfor vigtigt, at patienten fortsat følges nøje og samtidig instrueres i at være opmærksom på tidlige tegn på fornyet sygdomsaktivitet. Om muligt skal familien også inddrages og oplyses om symptomer, der bør føre til intervention.

Ved fastlæggelsen af »lavest mulige dosis« må risikoen for recidiv afvejes imod eventuelle medikamentelle bivirkninger. Der foreligger endnu meget begrænset dokumentation for relevante dosisintervaller for de nye atypiske antipsykotika i denne fase, ligesom stofferne værdi i den profylaktiske behandling indtil videre er sparsomt belyst. Tidligere erfaring med antipsykotisk behandling tyder dog på, at stoffer, der har vist sig effektive i den akutte fase, også vil være virksomme i den recidivprofylaktiske behandling.

I henhold til de tidligere beskrevne PET-studier, der har vist blokering af ca. 80% af basalgangliernes dopamin D₂-receptorer ved behandling med relativt lave doser af vanlige antipsykotika, vil en vedligeholdelsesdosis svarende til 5 mg haloperidol i døgnet oftest være tilstrækkelig (se kapitel 10, Tabel 5). Det skal understreges, at der er store individuelle forskelle. Nogle patienter vil kunne titreres helt ned til doser ækvivalente med 2,5 mg haloperidol i døgnet, hvorimod andre kræver højere doser (98). Risikoen for recidiv øges generelt ved lave doser (<4 mg haloperidol/døgn) (88).

Da mange patienter ikke oplever recidiv af psykotiske symptomer før efter adskillige måneders medicinpause, har man forsøgt at indføre intermitterende behandling i vedligeholdelsesbehandlingen. Denne behandlingsstrategi fordoblede risikoen for tilbagefald (55; se også 100), ligesom andre undersøgelser peger på øget risiko for udvikling af TD i forbindelse med intermitterende behandling (101). *Drug-holidays* kan således ikke forsvares som led i en vedligeholdelsesbehandling. Nedtrapning bør ske på indikationerne lavest mulig vedligeholdelsesdosis eller forsøg på seponering. Behandlingen bør seponeres, såfremt den skizofrene patient har ringe eller ingen terapeutisk effekt af gentagne behandlingsforsøg med flere forskellige klassiske og atypiske antipsykotika (se også kapitel 14).

Patienter, der har responderet på antipsykotisk be-

handling, og som har haft mere end to psykotiske recidiver, bør forblive i vedligeholdelsesbehandling (lavest mulig dosis) i mindst fem år. Patienter med sygdomsindsigt, der har været stabile og uden positive skizofrene symptomer i fem år, kan forsøges udtrappet af medicinen som ovenfor beskrevet. Varig vedligeholdelsesbehandling kan være indiceret hos patienter, der anamnestisk har udvist sværere selvdestruktiv eller aggressiv adfærd i psykotisk tilstand, og hos patienter med mange psykotiske recidiver.

Når det drejer sig om nyopstået psykose, afhænger behandlingsvarigheden af anamnesen (prodromalsymptomer/varighed af psykotiske symptomer). Da et flertal af debuterende psykotiske patienter i lighed med kronisk skizofrene vil opleve recidiv af psykotiske symptomer ved seponering af den antipsykotiske medikamentelle behandling, bør denne vanligvis fortsætte ½-1 år efter symptomfrihed, hvorefter man langsomt kan forsøge at trappe ud i henhold til ovenstående. Ved længerevarende symptomer eller to psykotiske episoder bør langsom seponering over minimum et halvt år tidligst påbegyndes efter 1-2 års symptomfrihed (55, 83, 102).

12. ADMINISTRATIONSFORM

I den akutte behandling anvendes primært den perorale administrationsform, oftest i form af tabletter. Peroral medicin i flydende form kan dog være hensigtsmæssig, såfremt der er problemer i form af ambivalens eller usikkerhed om, hvorvidt patienten indtager medicinen (manglende kompliance).

Fra depotbehandling har injektionsbehandling sit væsentligste indikationsområde ved tvangsbehandling. Intravenøs administration har ingen anvendelse.

Depotformen kan anvendes, hvor behandling gennem længere tid skønnes indiceret, og hvor der er gentagne psykotiske recidiver med baggrund i ambivalens og manglende compliance (103). Behandlingsformen fritager patienterne fra dagligt at skulle indtage medicin og kan derfor føles som en lettelse for den velmotiverede patient. Depotbehandling bør ikke være initialbehandling, ligesom den kun på specielle indikationer bør anvendes ved tvangsbehandling (se kapitel 17).

Depotantipsykotika anvendes i skizofrenibehandlingen hos ca. 50% af patienterne. Dette medfører:

1. mere kontrol med den indgivne dosis (mindst 50% af patienterne er ellers tilbøjelige til ikke at tage den ordnede dosis),
2. at koncentration i organismen holdes mere stabil, og
3. at det er lettere at fastholde »den laveste effektive dosis«, idet man undgår tilbagefald pga. medicin-svigt.

Ulemperne ved depot er, at nogle patienter føler ubehag ved injektionen, ligesom en del har oplevelsen af at være »umyndiggjort«.

13. TERAPEUTISK

LÆGEMIDDELMONITORERING

På grund af en stor interindividuel farmakokinetisk variation må det antages, at der generelt er en bedre overensstemmelse mellem plasmakoncentrationen af lægemidlet og effekten end mellem dosis og effekten. For flere antipsykotika har man forsøgt at identificere et såkaldt optimalt område for plasmakoncentrationen, inden for hvilket der kan opnås effekt med kun minimale bivirkninger. De bedst designede undersøgelser er lavet med haloperidol, men selv her har det været vanskeligt at opnå entydige resultater. Blandt andre nogenlunde velundersøgte stoffer finder man perphenazin, zuclopenthixol og clozapin.

Tabel 6. Vejledende plasmakoncentrationsområder i nanomol/l (dalværdier) samt plasmahalveringstider i timer ved peroral behandling.

Genetisk navn	Plasmahalveringstid	Vejledende plasmakoncentration
Haloperidol	24	18-30
Perfenazin	9	2-3
Zuclopenthixol	20	7-30
(Clozapin)	12	500-1.000)

Plasmakoncentrationer skal bestemmes ved ligevægt, hvilket ved peroral behandling for de fleste antipsykotika indtræder efter ca. fem døgn. De vejledende koncentrationer bygger på såkaldte »dalværdier«, dvs. målinger taget umiddelbart inden næste planlagte dosis, typisk 12 timer efter sidste tabletindtagelse. Ved depotbehandling indtræder ligevægt først efter ca. fem indgive depotinjektioner, svarende til 2-3 måneder.

Rutinemæssig terapeutisk lægemiddel (*drug*)-monitorering (TDM) ved antipsykotisk behandling er ikke nødvendig. Imidlertid kan TDM være særdeles nyttig på nærmere beskrevne indikationer.

Tabel 7. Indikationer for TDM.

<ul style="list-style-type: none"> • Udeblivende effekt • Mistanke om manglende compliance • Mistanke om interaktioner (polyfarmaci) • Adskillelse af bivirkninger og psykotiske symptomer (fx akinesi eller uro) • Mistanke om ændringer i farmakokinetikken (ældre, børn, patienter med somatisk lidelse)
--

Ved bivirkninger bør dosis forsøges reduceret uanset plasmakoncentrationen. Hvis man har opnået tilfredsstillende virkning uden bivirkninger, skal der gode grunde til at reducere dosis alene på grund af et svar fra laboratoriet. I sådanne situationer bør man forsøge en klinisk nedtitrering mod lavest effektive dosis (se kapitel 3 og 11).

14. BEHANDLINGSRESISTENS

Den terapeutiske virkning af antipsykotika på skizofreni er meget varierende – fra total symptomelimination til total udeblivende effekt. Hos nogle patienter, specielt sent debuterende paranoide patienter, kan symptomerne svinde fuldstændigt og sociale funktioner genoptages i fuldt omfang. Hos de fleste er effekten af antipsykotika dog mindre; symptomerne aftager mere eller mindre, hallucinationerne og vrangforestillingerne bleges af og mister deres imperative karakter, og angsten mildnes, men følsomheden og varierende restsymptomer persisterer.

Omkring 20% af de behandlede skizofrene patienter oplever trods adækvat behandling med typiske antipsykotika ikke tilfredsstillende bedring i deres tilstand. Det er de såkaldte terapieresistente patienter. Deres symptomatologi er ofte præget af negative symptomer, kognitive defekter og adfærdsproblemer. Det er patienter, som ofte er indlagt i lange perioder, eventuelt permanent, og patienter der ikke kan klare sig alene, og som pga. symptomer og ejendommelig adfærd ikke kan bo i egen bolig.

Om man vil, kan man opstille formelle kriterier for terapieresistens. Det gøres specielt i forskningssammenhæng. Men man må gøre sig klart, at der ikke er tale om et entydigt begreb. Det kan således altid diskuteres, hvor grænserne går, og hvor mange og hvilke symptomer der skal restere, for at man kan tale om resistens. I daglig klinisk praksis vil det være brugbart at definere terapieresistens som *manglende eller utilstrækkelig effekt af to forskellige typiske antipsykotika, givet i adækvate doser (om muligt kontrolleret ved plasmakoncentrationsmåling) i perioder af 4-6 uger.*

Det kan så tilføjes, at der i mange tilfælde vil være partiel resistens eller partielt respons, forstået på den måde at visse symptomer er bedret (fx positive psykotiske symptomer), mens andre persisterer (fx kognitivt deficit og social inkompetence). Efterhånden som der kommer nye antipsykotika med færre bivirkninger (end clozapin), vil tærsklen for terapieresistens blive sænket, og man vil acceptere færre og færre restsymptomer for at begynde en specialbehandling med nye antipsykotika.

Hensigten med denne diskussion af terapieresistens og insufficient responderende skizofrene patienter er først og fremmest at komme frem til en bedre behandling, at få bugt med terapieresistensen og at få forbedret den terapeutiske effekt – alt sammen for at patienterne kan blive udskrevet, klare sig bedre, fungere socialt og få mere livskvalitet. De behandlingsresistente skizofrene patienter er ud fra både menneskelige og samfundsmæssige synspunkter en gruppe, der i højere grad bør udforskes og hjælpes. De udgør en af de mest omkostningstunge sygdomsgrupper i sundhedsvæsenet.

Atypiske antipsykotika, specielt clozapin

Clozapin har gennem de sidste 15 år været *the drug of choice* i behandlingen af terapieresistente skizofrene. 30-50% af de behandlingsresistente patienter får det herun-

der bedre. Flere undersøgelser har således vist, at clozapin har en gunstig effekt på både positive psykotiske symptomer, negative symptomer, kognitive defekter og social funktionsevne. Også risikoen for suicidium synes mindsket under clozapinbehandling (19). Men clozapin har mange bivirkninger (risiko for agranulocytose, hypersalivation, sedering og mange antikolinerge og anti-noradrenerge bivirkninger), hvilket komplicerer behandlingen.

På denne baggrund vil man i dag anbefale, at »terapieresistente« patienter først tilbydes behandling med et andet atypisk antipsykotikum, fx olanzapin eller risperidon, hvis disse stoffer ikke har været anvendt som førstvalgspræparat. Dokumentationen for de nye atypiske antipsykotikas værdi i behandlingen af terapieresistente patienter er dog endnu mangelfuld. Virker en sådan behandling ikke, er clozapin det eneste tilbageværende alternativ – sammen med de nedenfor nævnte potenserende behandlingsmuligheder.

Forstærkning af en insufficient effekt af antipsykotika

Under forløbet af en skizofrenibehandling med typiske eller atypiske antipsykotika kan det, afhængigt af symptomerne, være hensigtsmæssig at supplere behandlingen med: 1) et benzodiazepin, 2) et antidepressivum, 3) lithium eller anden stemningsstabiliserende medicin eller 4) ECT, specielt ved terapieresistens.

1. *Benzodiazepiner* anvendes traditionelt i psykosebehandlingen som supplement til behandlingen med et antipsykotikum, hvor der foreligger svær angst og spænding, søvnbesvær eller akatisi, sidstnævnte fremkaldt af et typisk antipsykotikum. Effekten af benzodiazepiner på psykotiske symptomer er omdiskuteret. Det primære fokus for benzodiazepinbehandling er angst og søvnløshed. Kan man derigennem muliggøre en reduktion i dosis af det givne antipsykotikum, er behandlingen hensigtsmæssig. Ved en sådan kombinationsbehandling ses relativt sjældent udvikling af de afhængighedsproblemer, der kan ses hos ikkepsykotiske misbrugere. Man må dog være opmærksom på, at enkelte patienter kan reagere paradoksalt og udvikle en forværring i den psykotiske tilstand under benzodiazepinpåvirkning. Hvis benzodiazepiner kombineres med clozapin, skal man erindre sig risikoen for respiration og hjertestop, der er beskrevet i enkelte tilfælde (40). Clozapinbehandling skal derfor indledes meget forsigtigt (12,5 mg) hos patienter i behandling med benzodiazepiner.

2. *Antidepressiva* kan først og fremmest anvendes i behandlingen af skizofreni, når der foreligger depressive symptomer, det være sig primære depressive symptomer, postpsykotisk depression eller medikamentelt fremkaldt depression. De nye SSRI synes ofte at være de mest hensigtsmæssige, idet de har relativt få bivirkninger og ingen antikolinerg effekt, der i visse situationer kan bidrage til en forværring i en psykotisk tilstand.

Man må dog, som ved anden kombinationsbehandling, erindre sig risikoen for interaktioner (se kapitel 6 samt *Ereshesky* [39]). Risikoen for toksiske serumkoncentrationer øges således med en faktor 10, når clozapinbehandling kombineres med et SSRI-præparat (41). TDM anbefales. Der foreligger endvidere en vis dokumentation for effekt på negative symptomer (fluvoxamin) (104). Virkningen skyldes formentlig den antidepressive og emotionelt stabiliserende effekt, som SSRI har. Er man i tvivl, er det rimeligt at lade tvivlen komme patienten til gode og aftale en begrænset behandlingsperiode på fx seks uger. Man må dog være opmærksom på risikoen for en eventuel forværring af de positive psykotiske symptomer ved tillæg af antidepressiva.

3. *Lithium* har, fraset at stoffet virker stemningsstabiliserende, ringe effekt på skizofreni. Indikation for kombinationsbehandling med antipsykotika og lithium kan være skizoaffektiv sindslidelse eller mani.

Carbamazepin kan have gunstig effekt på terapiresistente patienter i antipsykotisk behandling, specielt når der foreligger abnormt eeg eller skizoaffektiv symptomatologi. Det anbefales samtidig at måle plasmakoncentrationen af de givne stoffer, idet carbamazepin har enzyminducerende effekt på leverens enzymer og derved ofte øger omsætningen af det samtidig givne antipsykotikum 2-3 gange.

Valproat kan også anvendes på samme indikationer, men erfaringerne hermed er endnu beskedne.

4. *ECT* kan have gunstig effekt på katatonisk og skizoaffektiv skizofreni samt ved truende psykotisk delir. *ECT* kan endvidere betragtes som sidste udvej ved svær terapieresistens.

15. BEHANDLING AF BØRN

Indikationer

Antipsykotika bruges relativt sjældent i behandlingen af psykiske lidelser i barnealderen, men der er et øget behov for behandling med disse farmaka hos ældre børn med psykiske lidelser, der medfører psykotiske tilstande svarende til, hvad man kan se i ungdomsårene.

Psykotiske symptomer ved skizofreni og mani behandles hos ældre børn efter samme principper som hos voksne.

Antipsykotika kan desuden anvendes i behandlingen af børn med psykiske lidelser, der ikke frembyder de symptomer, vi almindeligvis karakteriserer som psykotiske. Det vil især dreje sig om følgende diagnosegrupper: gennemgribende udviklingsforstyrrelser (infantil autisme og Aspergers syndrom), Tourettes syndrom, opmærksomhedsforstyrrelser og hyperkinetisk syndrom, søvnforstyrrelser samt mental retardering med udtalt impulsivitet (105).

Farmakokinetik

Børn metaboliserer antipsykotisk medicin hurtigere

end voksne, og der er mere udtalt autoinduktion af enzymer, der nedbryder farmaka. Ved samme dosis målt i mg/kg legemsvægt vil plasmakoncentrationen hos børn gennemsnitligt ligge lavere end hos voksne. Desuden vil der hos børn på grund af deres vækst være tendens til faldende plasmakoncentration over tid med konstant dosering, målt som mg/døgn (106).

Selv om børn således generelt behøver relativt større doser for at opnå samme effekt, må man som i behandlingen af unge med debuterende psykose være opmærksom på, at aldrig tidligere behandlede patienter er mere følsomme over for såvel antipsykotikas effekt som bivirkninger.

Bivirkninger

Bivirkningsproblemerne er som i voksenalderen, dog optræder EPS i form af parkinsonisme, akatysi og dyskinesier formentlig oftere ved visse af barnealderens hjerneorganiske dysfunktioner (fx ved gennemgribende udviklingsforstyrrelser og mental retardering) end ved psykiske forstyrrelser hos voksne. Herudover må man være opmærksom på den øgede risiko for akut dystoni hos yngre.

Antipsykotisk medicin sænker krampetærsklen ved epilepsi. Mange af barnealderens psykiatriske syndromer har ledsagende hjerneorganiske dysfunktioner, og der kan være øget comorbiditet med epilepsi.

Det har været fremført, at behandling med antipsykotisk medicin i barnealderen og hos retarderede medfører øget risiko for reduktion af de kognitive funktioner med nedsat indlæring som følge. Det er imidlertid kun dokumenteret som en initial effekt, og kun hvis der i øvrigt er opstået sedering (107).

Forundersøgelser

Behandlingen af skizofreni og mani hos børn under 14 år bør være en landsdelsopgave, idet der kun gennem en centralisering kan oparbejdes tilstrækkelig erfaring med disse sjældne forløb. Også når det drejer sig om stillingtagen til anvendelse af antipsykotika til andre psykiske forstyrrelser hos børn, anbefales det, at specialister generelt konsulterer kolleger med særlig psyko-farmakologisk erfaring og interesse.

Der bør undersøges for epilepsi forud for medicinering med antipsykotisk medicin i børneårene. Forudgående eeg bør således være rutine. I barnealderen kontrolleres levertal, før behandlingen iværksættes, samt i et vist omfang under denne.

Behandlingsforløb

Når børn medicineres, spiller forældrene en central rolle såvel ved beslutningen om iværksættelse af behandling som ved kontrollerne under behandlingsforløbet. Direkte samtaler med og observationer af barnet er vigtige, men ved vurderingen af børn er forældrenes observationer af stor værdi, ligesom også skole- og dag-institutionsrapporter kan få betydning.

Syndromer

Skizofreni

Skizofreni er yderst sjældent forekommende før 13-14 års alderen. Behandlingen er en specialisopgave. I behandlingen af skizofreni hos ældre børn foreligger der primært dokumentation for virkninger og bivirkninger af de typiske antipsykotika, og de kan derfor fortsat vælges som førstevalgspræparater. Dokumentation for effekt og sikkerhed af de nyere atypiske præparater er endnu mangelfuld. Med baggrund i de nye atypiske antipsykotikas mindre tilbøjelighed til at fremkalde EPS – og formentlig også færre kognitive bivirkninger – kan disse præparater dog også hos debuterende skizofrene under 18 år overvejes som førstevalgspræparater. Man bør være tilbageholdende med anvendelsen af clozapin. Stoffet bør ikke anvendes som førstevalgspræparat.

Antipsykotika til 12-14-årige børn bør, hvis tilstanden tillader det, gives med lav initialdosis, fx 2 mg perphenazin daglig den første uge, stigende til den ønskede effekt eventuelt opnås. Ofte vil den endelige dosis ligge lidt over den sædvanlige voksendosis målt i mg/kg legemsvægt.

Mani

I barneårene er affektive forstyrrelser hyppigere end skizofreni. Behandlingen er som i voksenalderen, dog almindeligvis med lavere initial dosering, fx 0,5-1,0 mg haloperidol de første dage, hvorefter dosis kan øges, afhængigt af effekt og bivirkninger.

Gennemgribende udviklingsforstyrrelser

Ved de vigtigste former for gennemgribende udviklingsforstyrrelser (atypisk autisme, infantil autisme og Aspergers syndrom) kan behandling med antipsykotika være indiceret over for svære sekundære symptomer som angst og forpinthed eller udtalte tvangssymptomer, eventuelt af selvmutilerende art (108).

Antipsykotika har almindeligvis ikke terapeutisk effekt over for kernesymptomerne ved de gennemgribende udviklingsforstyrrelser (afvigende socialt spil, afvigende kommunikation og mangelfuld fantasievne).

De former for gennemgribende udviklingsforstyrrelser, hvor der i barneårene vil kunne være anledning til behandling med antipsykotika, er atypisk autisme og infantil autisme. I puberteten vil der kunne være et yderligere behov for behandling med antipsykotika, om end tidsbegrænset. Puberteten kan erfaringsmæssigt medføre en midlertidig forværring i tilstanden ved infantil autisme. Små doser af lav- eller middeldosisantipsykotika vil ofte være tilstrækkelige, fx stigende til 1-2 mg haloperidol daglig.

Ved Aspergers syndrom er det først i og op mod ungdomsårene at behandling med antipsykotika kan blive aktuel. Behandling er primært aktuel i de relativt korte faser, hvor der kan forekomme impulsivitet og kaos, fx i forbindelse med ydre belastning af miljømæssig art. Vigtigst er det at få den psykiske kaostilstand til at falde til ro ved at genskabe struktur og regelbundethed i barnets liv.

Endelig kan der hos nogle få af de ældre børn, der har Aspergers syndrom, opstå faser med psykotiske symptomer, oftest med visuelle hallucinatoriske oplevelser og dertil knyttede vrangforestillinger. Almindeligvis responderer disse tilstande godt på konventionel antipsykotisk medicinering.

Tourettes syndrom

Ved Tourettes syndrom kan grundsymptomerne dæmpes ved behandling med dopaminselektive antipsykotika. Det kan dog være vanskeligt i de enkelte patientforløb at evaluere behandlingen, da spontanforløbene ved Tourettes syndrom er præget af perioder med remission af symptomerne. Midlertidig bedring kan derfor være udtryk for spontanforløb mere end behandlingseffekt. Behandlingen må evalueres over længere tid.

Patienter med Tourettes syndrom har ofte også andre psykiske lidelser som OCD (obsessiv kompulsiv lidelse), opmærksomhedsforstyrrelser/hyperkinetisk syndrom, Aspergers syndrom og adfærdsforstyrrelse med asocialitet (*conduct disorder*). Det er ikke afklaret, om disse andre problemer ved Tourettes syndrom er varianter af Tourettes syndrom, eller om det er comorbiditet. Forløbsundersøgelser og behandlingserfaring tyder dog på det sidste. Man skal derfor næppe forvente, at antipsykotika vil kunne dæmpe andet end symptomerne på Tourettes syndrom, dvs. de multiple tics.

Hyperkinetisk syndrom

Antipsykotisk medicin er kun i sjældne tilfælde indiceret hos børn med hyperkinetisk syndrom, og da kun i tilfælde hvor centralstimulantia ikke har effekt. Man vil almindeligvis afprøve et middel- eller højdosispræparat i lave doser, fx chlorprothixen 10 eller 20 mg daglig til henholdsvis yngre eller ældre børn i skolealderen.

Søvnforstyrrelser

Det bør være undtagelsen, at søvnforstyrrelser hos børn behandles medikamentelt, men der kan opstå situationer, hvor barnets samlede situation er så opkørt, at behandling er begrundet. Børn kan respondere paradokst på hypnotika. Såfremt barnet hverken responderer på defenhydramin, hydroxyzin eller hypnotika kan man prøve at få barnet til at falde til ro med en relativt moderat dosis af et sederende højdosispræparat.

Mental retardering

Ved mental retardering er der en øget forekomst af stort set alle former for psykiske forstyrrelser i forhold til forekomsten blandt ikke-retarderede. Retarderede børn vil derfor relativt hyppigere have symptomer eller syndromer, der indikerer behandling med antipsykotisk medicin. Det kan dreje sig om samtidigt optrædende gennemgribende udviklingsforstyrrelser (comorbiditet) eller psykotiske tilstande. Svære tvangssymptomer af selvmutilerende art kan være så svært behandlelige, at også medikamentel behandling med fx antipsykotika bør forsøges.

16. BEHANDLING AF ÆLDRE

Ældre¹ er langt oftere end yngre i behandling med psykofarmaka. Således er omkring 3% hjemmeboende gamle og knap 20% på kommunale plejehjem i fast behandling med antipsykotika.

Bivirkninger

Blandt de alvorligste bivirkninger hos ældre er faldtendens, ophævelse af gangfunktion, medicininduceret sengeleje og frakturer som følge af parkinsonisme, hypotension, sedering, pseudodemens og delir (109). Ældre får endvidere hyppigere EPS (dog ikke akut dystoni). De mere sederende antipsykotika (højdosismidlerne) med affinitet til kolinerge og histaminergerceptorer skal af denne grund frarådes.

Bivirkningsmedicin (antikolinergika) er relativt kontraindiceret, idet ældre i almindelighed og demente i særdeleshed regelmæssigt reagerer med øget amnesi eller med delir (se også kapitel 8).

Præparatvalg

I henhold til ovenstående anbefales generelt lav- eller middeldosispræparater, idet de medfører færre autonome og kognitive bivirkninger. Den øgede tilbøjelighed til udvikling af TD og parkinsonisme er dog et problem. Det er derfor vigtigt at være opmærksom på, at ældres følsomhed over for antipsykotika både gælder virkninger og bivirkninger (39, 110, 111). Følsomheden skyldes formentlig en kombination af aldersbetinget nedsættelse af dopamin- og acetylkolinaktiviteten i hjernen og nedsat udskillelse af farmaka. Størst forsigtighed skal udvises hos gamle over 80 år og hos patienter med organisk hjerneskade eller anden somatisk lidelse. TDM vil ofte være af stor værdi.

Indikationer hos ældre

Skizofreni

Patienter med sent debuterende skizofreni synes i lighed med debuterende skizofrene at være mere følsomme over for antipsykotika (112). Omvendt vil specielt de positive skizofrene symptomer blege af med alderen hos en del tidligt debuterende patienter (113-115). De mildere symptomer kombineret med øget følsomhed over for virkninger og bivirkninger bevirker, at dosisreduktion eller seponeringsforsøg må anbefales hos ældre skizofrene. Ved ophør med behandling må man dog være opmærksom på den betydelige risiko for recidiv af symptomer (116). På grund af forskelle i aldersbetingede ændringer i transmitterfunktion og udskillelse af lægemidler vil der være store individuelle forskelle i følsomheden for antipsykotika. Typisk vil begyndelsesdosis skulle ligge på en fjerdedel af normaldosis hos yngre voksne. Dosisøgning bør foregå langsomt, ligesom det af hensyn til bivirkningerne ofte vil være en fordel at dele dosis op i to.

1) Ældre defineres internationalt som personer på 65 år og derover (65+-årige).

Tabel 8. Antipsykotika til ældre.

Eksempler på:	
Egnede præparater	Mindre egnede præparater
haloperidol	levomepromazin
pimozid	chlorprothixen
penfluridol	chlorpromazin
flupenthixol	thioridazin
zuclopenthixol	
perfenazin	
risperidon	
melperon	

Kronisk paranoid psykose

Ved paranoide kroniske psykoser (tidligere benævnt parafreni) er effekt af antipsykotika som oftest overbevisende. Der bør benyttes beskedne doser svarende til 0,5-2 mg haloperidol i døgnet. Det perorale langtidsvirkende antipsykotikum penfluridol (Semap) egner sig særligt til behandling ved problemer med tabletindtagelse, fx 5-10 mg 1-2 gange ugentlig administreret af hjemmesygeplejerske.

Delir (akut organisk psykosyndrom, konfusionel psykose)

Årsagen til delir hos ældre er som regel fysisk sygdom eller bivirkninger af forskellige farmaka. Symptomerne ved mere stiltfærdigt delir forveksles ikke sjældent med demens, men tilstanden er ofte farverig og dramatisk. Specielt fører hallucinationer ofte til ønsket om psykiatrisk intervention.

Delirbetingede hallucinationer og de heraf afledte flygtige vrangforestillinger responderer almindeligvis dårligt på behandling med antipsykotika. Behandling af delir er primært at seponere al ikke livsnødvendig medicin og at efterspore og behandle underliggende legemlig lidelse, herunder især elektrolyt- og væskeforstyrrelser, hypotension, hypoksi eller infektion.

Delir er ikke sjældent ledsaget af stærk emotionalet, angst, tristhed og vrede, måske stigende til korporlig aggressivitet. I disse tilfælde kan antipsykotika være indiceret som aggressionsdæmpende middel, fx haloperidol 2-5 mg én gang i døgnet gennem få dage, gerne om aftenen for at understøtte og genetablere en normal døgnrytme. Behandlingsresultatet er ikke dramatisk, og effekten kan være dage om at indfinde sig.

Der er således tale om en rent symptomatisk behandling af delelementer i et delir. Psykofarmaka kan hæmme reorienteringen og dermed forlænge delirepisoden. P.n.-behandling og utålmodigt skift fra det ene præparat til det andet er ikke rationelt. Dosis bør hurtigt reduceres svarende til 0,5-1 mg haloperidol, og det er væsentligt at inkorporere en seponeringsdato i ordinationen.

Motorisk uro og gener for omgivelserne, der ikke har baggrund i tydelig panisk angst eller paranoidt betonet aggressivitet, bør ikke behandles med psykofarmaka. Her kræves snarere mennesker omkring patienten, fx en fast vagt.

L-dopa-psykosen

Mange patienter med paralysis agitans får efter 5-10 års sygdom en organisk hallucinatorisk psykose, der må betragtes som en bivirkning af antiparkinsonismebehandlingen (Sinemet, Madopar, Bromocriptin, Eldepryl). Behandlingen består ideelt i reduktion af de dopaminerge præparater. Klassisk antipsykotisk behandling er kontraindiceret, idet selv ganske små doser stort set ophæver effekten af parkinsonmidlerne.

Hvis patienten ikke tåler en dosisreduktion, kan clozapin i ganske lav dosering fra 5 mg til 50 mg eller olanzapin 2,5 mg daglig forsøges. Behandlingen er en specialistopgave.

Demens

Antipsykotika har kun en begrænset plads i rationel psykofarmakologisk behandling af demens. Problemadfærd ved demens er sjældent et lægeligt anliggende og bør henvises til socialt og plejefaglig intervention.

Antipsykotika må formodes at forværre de primære demenssymptomer og hæmme patientens funktionsforståen.

Simple adfærdsforstyrrelser som rastløshed, bortgæen, krænkelser af naboers/medpatienters territorium, handletrang (>beskæftigelsesdelir<), råberi og natteuro (som ikke må forveksles med søvnløshed) kan ikke modificeres med psykofarmaka. Patienten ophører først med adfærden, når han har mistet gangfunktionen eller – hvad angår råben – er konstant sovende.

Antipsykotikas hovedindikation ved demens er emotionelle forstyrrelser som angst og tilbøjelighed til irriterabilitet, vrede eller aggressivitet.

Fysisk aggressivitet på baggrund af nedsat impuls kontrol er ofte uforudsigelig og går ikke sjældent ud over medpatienter. Her bør man udnytte antipsykotikas aggressionsdæmpende virkning. Der kan behandles med haloperidol i doser fra 0,5 mg op til 2 mg, zuclopenthixol 2-6 mg eller perfenazin 4-8 mg.

Lette emotionelle symptomer som irriterabilitet, tristhed eller ængstelse kan behandles med fx haloperidol ½-1 mg, men i dag foretrækkes oftest SSRI-præparater.

Demensbetingede hallucinationer og vrangforestillinger kan også behandles med antipsykotika i små doser.

Ikke sjældent forveksles agnostiske forstyrrelser med hallucinationer. Patienten, der skælder ud på sit spejlbillede, eller som serverer mad for familieportrætterne, er ikke hallucineret, ligesom patienten, der vil hjem til »mor«, ikke handler under indflydelse af vrangforestillinger. Sådanne agnostiske eller konfabulatoriske forestillinger er ikke tilgængelige for medicinsk behandling. Endelig kan hallucinationer og vrangforestillinger være led i delir, som er en hyppig komplikation til demens, og delir kræver somatisk intervention.

Sammenfattende

1) Antipsykotika har kun en begrænset plads i behandlingen af demensassocierede problemer.

2) Vigtige indikationer er fysisk aggressivitet, som ikke lader sig modificere af plejefaglig eller social intervention.

3) Antipsykotika har ingen plads i behandlingen af simpel motorisk uro eller handletrang.

17. INFORMATION OG SAMTYKKE

Behandling med antipsykotika er i lighed med en hvilken som helst anden lægelig behandling omfattet af en række eksisterende retslige og etiske bestemmelser. I *cirkulæreskrivelse fra Sundhedsstyrelsen af 22. september 1992* er det fremhævet, at voksne habile patienter som hovedregel har krav på information om deres sygdom, herunder om undersøgelser, behandlinger og indgreb samt om risikoen for eventuelle komplikationer og bivirkninger i det omfang, de ønsker det. Der vil i enkelte tilfælde kunne gøres undtagelser herfra, når patientens tarv tilsiger det, fx hvis lægen finder, at en vidtgående information vil skabe unødigt ængstelse og utryghed hos patienten. Lægen har endvidere pligt til at informere patienten om forhold, som denne må formodes ikke at være bekendt med, og som må anses for væsentlige for patientens stillingtagen til undersøgelse, behandling mv. I *lægelovens § 6, stk. 3, (1992)* er endvidere anført: »Lægen må ikke indlede eller fortsætte en behandling mod patientens vilje, medmindre andet er særligt hjemlet.«

Danske psykiatere er ligeledes forpligtet over for den af verdenspsykiaterorganisationen vedtagne *Madrid-deklaration*. Det er her anført, at det påhviler enhver psykiater at informere patienten om tilstandens natur, om de terapeutiske midler og procedurer, herunder andre tilgængelige behandlingsmuligheder, og om det forventede resultat af behandlingen.

Der er med loven om frihedsberøvelse og anden tvang i psykiatrien desuden indført en generel regel om informations- og vejledningspligt og en pligt til at søge opnåelse af patientens samtykke til gennemførelse af en behandlingsplan, der skal foreligge senest en uge efter indlæggelsen og i øvrigt revideres løbende. Kravene om information og samtykke gælder også for ambulante psykiatriske behandlinger. Ved diskussion af behandlingsplanen med patienten vil det være oplagt at benytte lejligheden til patientundervisning. Centrale elementer i den information, der er givet, bør tilføres journalen.

Antipsykotika er indicerede i behandlingen af næsten alle akutte faser af skizofreni samt i stabiliseringsfasen. Stofferne nedsætter også klart risikoen for recidiv. Et tiltagende antal undersøgelser tyder herudover på, at langtidsprognosen forbedres ved tidligt indsat behandling og recidivprofylakse. Af hensyn til forløbet er det derfor meget væsentligt fra begyndelsen at opnå en behandlingsalliance med såvel patienten som, om muligt, dennes familie. En behandlingsalliance bygger på gensidig respekt og åbenhed mht. såvel baggrunden for behandlingen som formålet med den. Selvom psykotiske patienters indsigte og vurderingssevne kan være læ-

deret, vil langt de fleste patienter kunne have gavn af indgående information/patientundervisning vedrørende sygdommens natur og behandlingsmulighederne. Patientundervisning bør finde sted løbende i læge-patient-kontakten, ligesom man med held i flere hospitalsafdelinger har indført egentlig struktureret undervisning af patienter og pårørende.

Inden behandlingen påbegyndes bør patienten grundigt informeres om det givne præparats virkningsmekanismer og mulige bivirkninger. Det anbefales at udarbejde skriftligt informationsmateriale om afdelingens standardpræparater og om de store psykiatriske sygdomme.

I forbindelse med lægevidenskabelige forsøg har lægen skærpet informationspligt, herunder skal lægen efter mundligt information indhente forsøgspersonens frit afgivne informerede samtykke, fortrinsvis i skriftlig form. Der henvises til cirkulære fra Sundhedsstyrelsen om information og samtykke (22. september 1992) samt til Madrid-deklarationen.

Konklusion

I henhold til ovenstående er lægen forpligtiget til vidtgående information som grundlag for samtykke i forbindelse med antipsykotisk medikamentel behandling, en sådan information vil i langt de fleste tilfælde have en gunstig virkning på behandlingsalliancen og prognosen på længere sigt.

Loven om frihedsberøvelse og anden tvang i psykiatrien er for tiden under revision. Tvangsbehandling må kun anvendes over for personer, der opfylder betingelserne for tvangstilbageholdelse, og tvangsbehandling skal udføres efter »det mindste middels princip«. I helt akutte tilfælde er der også i loven bemyndigelse til at behandle en meget urolig patient med et beroligende middel.

Ifølge den gældende lov skal man primært anvende afprøvede lægemidler i sædvanlige doseringer med færrest mulige bivirkninger. Der foreligger omfattende dokumentation for effekt, bivirkninger og sikkerhed af de klassiske antipsykotika – og af det ældste af de »nye« antipsykotiske stoffer, risperidon. Disse præparater kan derfor alle anvendes ved tvangsbehandling. Selvom olanzapin har færre bivirkninger end konventionelle præparater, og selvom det synes velegnet i den akutte psykosebehandling, er dokumentationen for langtidseffekter og sikkerhed indtil videre for sparsom til, at det kan forsvares at give stoffet mod patientens vilje. Clozapin er yderst velegnet i behandlingen af anspændte og psykotiske patienter, men pga. risikoen for udvikling af agranulocytose og hjerteinsufficiens kan præparatet kun anvendes, såfremt patienten accepterer og samarbejder om behandlingen, det vil sige såfremt patienten stillet over for tvangsbehandling selv foretrækker clozapin frem for et typisk antipsykotikum.

Sertindol er ikke velegnet til tvangsbehandling af akutte psykotiske tilstande præget af uro og anspændthed. Ekg-monitorering er påkrævet, og stoffet bør kun gives med patientens accept – og under forudsætning af

at der eksisterer en bæredygtig behandlingsalliance. Hverken risperidon, olanzapin, clozapin eller sertindol findes endnu til parenteral administration. Risperidon injektionspræparater er dog i fase 2-afprøvning, og stoffet foreligger nu som mikstur.

Det præciseres også, at frihedsberøvede patienter ikke må underkastes forsøgsbehandling. I bemærkningerne til den gældende lov er der endvidere anført, at ordinationerne skal følge de retningslinjer, der er angivet i Lægemedelfortegnelsen, at ekstraordinært store doser ikke må anvendes, og at depotpræparater i videst muligt omfang bør undgås. Disse præparater må ikke være begyndelsesbehandling ved tvangsmedicinering af patienter, hvis reaktion på behandlingen lægen ikke kender. Såfremt patienten tidligere har været velbehandlet med et givent præparat (der også foreligger i depotform), kan der dog være situationer, hvor tvangsbehandling med depotmedicin må anses for at være mere skånsom end en eller flere daglige injektioner med samme stof. Ved man, at en patient, der ikke accepterer peroral behandling, tåler zuclophentixol, kan tvangsbehandling med Cisordinol-Acutard (parenteral zuclophentixol-præparat med virkningsvarighed på 2-3 døgn) ligeledes opleves af patienten som mindre traumatiserende end hyppigere administration af et kortere virkende stof.

Tvangsadministration af »beroligende medicin« bør ligeledes finde sted med afprøvede lægemidler i sædvanlig dosering med færrest mulige bivirkninger. Som beroligende medicin kan anvendes såvel benzodiazepiner som antipsykotika, enten hver for sig eller kombineret. Er der tale om *ikke* hurtigt afklingende psykotisk uro, der må forventes at kræve administration af beroligende medicin gentagne gange, kan behandling med Cisordinol-Acutard overvejes under forudsætning af, at patienten tidligere har tålt zuclophentixol.

Der er tale om tvangsbehandling, så længe patienten modsætter sig denne. Behandlingen kan gennemføres enten ved intramuskulær injektion eller peroralt. Der er ikke fastsat grænser for, hvor længe en tvangsbehandling må finde sted, men i henhold til de tidligere anførte principper for terapistyring vil det være relevant at gennemføre en egentlig »medikamentel antipsykotisk kur«. Det vil sige, at patienten bør behandles i en periode efter remission af de positive psykotiske symptomer. Selvom langvarig behandling ville være formålstjenlig bør man dog ikke, når der er tale om tvang, udstrække denne periode ud over et par måneder efter remission af positive psykotiske symptomer.

18. RESUMÉ

Antipsykotika er indicerede i behandlingen af de akutte faser hos skizofrene patienter, ligesom de har en veldokumenteret recidivforebyggende effekt. Stofferne er herudover effektive i behandlingen af andre psykotiske tilstande i voksenalderen, specielt de der er præget af hallucinatoriske oplevelser og vrangforestillinger.

Tidlig intervention, herunder også tidligt indsat behandling med antipsykotisk virkende stoffer, og effektiv recidivprofylakse menes at forbedre langtidsprognosen for skizofreni. De typiske antipsykotika giver i varierende grad anledning til ekstrapyramidale, autonome og kognitive bivirkninger. Af hensyn til kompliance og livskvalitet – og dermed forløbet – er det af afgørende betydning at behandle med præparater med færrest mulige bivirkninger og givet i lavest mulige dosis. Dosisstrategier er beskrevet i kapitlerne 10 og 11. Både effekt og bivirkninger afhænger af stoffernes binding til forskellige receptorer i hjernen, herunder ikke mindst dopamin D₂-receptorerne.

De nye atypiske antipsykotika har en afvigende receptorprofil. De giver anledning til færre ekstrapyramidale og formentlig også kognitive bivirkninger. Desuden synes de at have en vis effekt på negative skizofrene symptomer. Præparaterne er derfor specielt velegnede i behandlingen af debuterende skizofrene og i behandlingen af patienter, der har bivirkninger af de traditionelle antipsykotika. Ved præparatvalget må man endvidere overveje den – indtil videre – mindre dokumentation for de nye stoffers langtidseffekter og sikkerhed mod det forhold, at behandling med atypiske antipsykotika med overvejende sandsynlighed vil mindske risikoen for udvikling af stigmatiserende irreversible motoriske bivirkninger betydeligt. Et problem er, at de atypiske antipsykotika endnu ikke findes i depotform. Behandling med depotpræparater nedsætter risikoen for recidiv pga. bedre compliance. En lignende god compliance vil dog eventuelt opnås med nye atypiske stoffer med en mild bivirkningsprofil.

Der foreligger omfattende dokumentation for effekt, bivirkninger og sikkerhed af både de klassiske stoffer og efterhånden også det ældste af de nye atypiske antipsykotika, risperidon. Disse præparater kan derfor alle anvendes som førstevalgspræparater – også i forbindelse med tvangsmedicinering.

Ved behov for behandlingsskift med baggrund i manglende effekt af et klassisk antipsykotikum kan man enten primært forsøge med et andet typisk stof eller direkte skifte til et af de nye atypiske præparater. Det er endnu uafklaret, hvorvidt de nye atypiske antipsykotika har samme effekt i behandlingen af terapieresistente patienter som clozapin (se kapitel 14).

Generelt må det tilstræbes ikke at behandle med mere end ét antipsykotikum ad gangen. Lavdosis- og middeldosispræparater er ligesom risperidon og olanzapin velegnede til at behandle akutte psykotiske tilstande præget af positiv symptomatologi. Ved behov for sedering er det at foretrække at tillægge benzodiazepiner. Disse kan dog i sjældne tilfælde have en paradoks effekt. Er det tilfældet, kan der i stedet suppleres med fx thioridazin.

Skizofrene patienter, der har responderet på antipsykotisk behandling, og som har haft mere end to psykotiske recidiver, bør almindeligvis forblive på vedligeholdelsesbehandling (lavest mulige effektive dosis) i mindst fem år (se kapitel 11).

Da mange debuterende skizofrene patienter i lighed med langvarigt syge vil opleve recidiv af psykotiske symptomer ved seponering af den antipsykotiske medikamentelle behandling, bør denne almindeligvis fortsætte mindst et år efter symptomfrihed. Er diagnosen usikker, eller har symptomerne kun været til stede i kortere tid, kan seponering forsøges efter et halvt års symptomfrihed (se kapitel 11).

Udtrapning – eller dosisreduktion – af behandling med antipsykotika bør foregå langsomt og under nøje monitorering. Både i denne fase og ved indledning af behandlingen må patienten (og om muligt også de pårørende) oplyses om og undervises i såvel tegn på sygdomsaktivitet som medicinens virkninger og bivirkninger. Gensidig respekt og tillid er af afgørende betydning for behandlingsresultatet både på kortere og længere sigt.

Ved skizofreni og affektive lidelser i barne- og ungdomsårene behandles efter samme retningslinjer som i voksenalderen. Andre indikationer for antipsykotisk behandling i barndommen og ungdommen er beskrevet i kapitel 15.

De vigtigste indikationer for behandling med antipsykotika hos ældre er skizofreni og fysisk aggressivitet, som ikke lader sig modificere af plejefaglig intervention. Også ikkeskizofrene psykotiske symptomer i alderdommen kan behandles med antipsykotisk virkende farmaka. Præparaterne har kun en begrænset plads i behandlingen af demensassocierede problemer og ingen plads i behandlingen af simpel motorisk uroler handletrang. Antikolinergt virkende psykofarmaka bør generelt ikke anvendes. De nærmere principper for behandling af ældre er beskrevet i kapitel 16.

19. LITTERATUR

1. McGlashan TH. Early detection and intervention in schizophrenia: Editor's introduction. *Schizophr Bull* 1996; 22: 197-9.
2. McGlashan TH, Johannessen JA. Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophr Bull* 1996; 22: 201-22.
3. Wyatt RJ, Green MF, Tuma AH. Long-term morbidity associated with delayed treatment of first admission schizophrenic patients: a re-analysis of the Camarillo State Hospital data. *Psychol Med* 1997; 27: 261-8.
4. Kinon BJ, Lieberman JA. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology* 1996; 124: 2-34.
5. Kopala LC, Kimberley PG, Honer WG. Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 308-13.
6. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 825-35.
7. Umbricht D, Kane JM. Risperidone: efficacy and safety. *Schizophrenia Bull* 1995; 21: 593-606.
8. Sanchez C, Arnt J, Dragsted N, Hystel J, Lembøj HL, Meier E et al. Neurochemical and in vivo pharmacological profile of sertindole, a limbic-selective neuroleptic compound. *Drug Dev Res* 1991; 22: 239-50.
9. Skarsfeldt T. Differential effects of repeated administration of novel antipsychotic drugs on the activity of midbrain dopamine neurons in the rat. *Eur J Pharmacol* 1995; 281: 289-94.
10. Stockton ME, Rasmussen K. Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A9 and A10 dopamine neuron. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 97-104.
11. Van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, Kardatzke D, Seebree TB. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996; 124: 168-75.
12. Kufferle B, Tauscher J, Asenbaum S, Vesely C, Podreka I, Brucke T et al. IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptors in psychotic patients treated with the novel antipsychotic substance quetiapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 1997; 133: 323-8.
13. Philbrick KL, Rummans TA. Malignant catatonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 1-13.
14. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, Welz WKR, Kling MA, Hayashida M. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1374-81.
15. Rohland BM, Carroll BT, Jacoby RG. ECT in the treatment of catatonic syndrome. *J Affect Disord* 1993; 29: 255-61.
16. Fleischhacker WW, Unterwieser B, Kane JM, Hinterhuber H. The neuroleptic malignant syndrome and its differentiation from lethal catatonia. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81: 3-5.
17. White DAC. Catatonia and the neuroleptic malignant syndrome – a single entity? *Br J Psychiatry* 1992; 161: 558-60.
18. Licht RW. Mani. I lyset af psykiatriens nye sprog. *Månedsskr Prakt Lægegern*, Februar 1997; 202-12.
19. Lublin H, Møllergaard M, eds. Clozapin – nyere forskning og rekommandationer. *Nord J Psychiatry* 1997; suppl 40 (51): 1-80.
20. Abdel-Hamid HA, Abdel-Rahman MS, Abdel-Rahman SA. Teratogenic effect of diphenylhydantoin and/or fluphenazine in mice. *J Appl Toxicol* 1996; 16: 221-5.
21. Gill TS, Guram MS, Geber WF. Haloperidol teratogenicity in the fetal hamster. *Dev Pharmacol Ther* 1982; 4: 1-5.
22. Kola I, Folb PI. Chlorpromazine inhibits the mitotic index, cell number, and formation of mouse blastocysts, and delays implantation of CBA mouse embryos. *J Reprod Fertil* 1986; 76: 527-36.
23. Altshuler LL, Szuba MP. Course of psychiatric disorders in pregnancy. *Neural Clin* 1994; 12: 613-35.
24. Godet PF, Marie-Cardine M. Neuroleptics, schizophrenia and pregnancy. Epidemiological and teratologic study. *Encephale* 1991; 17: 543-7.
25. McCullar FW, Heggeness L. Limb malformations following maternal use of haloperidol. *JAMA* 1975; 231: 62-4.
26. Sitland-Marken PA, Rickman LA, Wells BG, Mabie WC. Pharmacologic management of acute mania in pregnancy. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 78-87.
27. Handal M, Matheson I, Bechensteen AG, Lindemann R. Antipsykotika og gravide. *En kasuistikk. Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 2539-40.
28. Abdul-Karim RW. Drugs during pregnancy – clinical perspectives. Philadelphia: George F. Stickley Company, 1981: 91-101.
29. Cohen LS. Psychotropic drugs use in pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 1989; 40: 566-7.
30. Goldberg HL. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *J Psychiatry Med* 1994; 24: 129-49.
31. Guze BH, Guze PA. Psychotropic medication use during pregnancy. *West J Med* 1989; 151: 296-8.
32. Kerns LL. Treatment of mental disorders in pregnancy – a review of psychotropic drug risks and benefits. *J Nerv Mental Dis* 1986; 174: 652-9.
33. Kerns LL. The clinical dilemma of psychotropic drugs use during pregnancy. *West J Med* 1989; 151: 321.
34. Mortola J. The use of psychotropic agents in pregnancy and lactation. *Psychiatr Clin North Am* 1989; 12: 69-87.
35. Rieder RO, Rosenthal D, Blumenthal H. The offspring of schizophrenics; fetal and neonatal deaths. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 200-11.
36. McBride WG, Hicks LJ. Acetylcholine and choline levels in rabbit fetuses exposed to anticholinergics. *Int J Dev Neurosci* 1987; 5: 117-25.
37. Miller LJ. Clinical strategies for the use of psychotropic drugs during pregnancy. *Psychiatry Med* 1991; 9: 275-98.
38. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar R. Neuroleptic drugs in breast-milk: a study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants. *Psychol Med* 1998; 28: 81-91.
39. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interaction: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 11): 12-25.
40. Jackson CW, Markowitz JS, Brewerton TD. Delirium associated with clozapine and benzodiazepine combinations. *Ann Clin Psychiatry* 1995; 7: 139-41.
41. Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, Kando J, Volpicelli SA, Flood JG. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 820-2.
42. Peacock L, Gerlach J. Antipsychotic-induced side effects related to receptor affinity, I: Csernansky J. ed. *Antipsychotics – handbook of experimental pharmacology*. Berlin: Springer, 1996; 120.
43. Kerwin R, Taylor D. New antipsychotics. A review of their current status and clinical potential. *CNS Drugs* 1996; 6: 71-82.
44. Richelson E. Preclinical pharmacology of neuroleptics: focus on new generation compounds. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 11): 4-11.
45. Casey DE. Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. I: Hirsch S, Weinberger DR, eds. *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell, 1995: 546-65.
46. Kane JM, Jeste DV, Barnes TRE, Casey DE, Cole JO, Davis JM et al. Tardive dyskinesia: a task force report of the American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1992.
47. Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients: a review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 173-88.
48. Fenton WS, Wyatt RJ, McGlashan TH. Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 643-50.
49. Chatterjee A, Chakos M, Korean A, Geisler S, Sheitman B, Woerner M et al. Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal sign and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1724-9.
50. Glenthøj BY, Hemmingsen R. Dopaminergic sensitization: implications for the pathogenesis of schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21: 23-46.
51. Glenthøj B, Hemmingsen R. Transmitter dysfunction at various stages of process schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand, Suppl* 1998 (i trykken).
52. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 15: 20-6.
53. Davis JM, Barter JT, Kane JM. Antipsychotic drugs. I: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 5th Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989; 2: 1591-626.
54. Dencker SJ, Giös I, Mårtensson E, Nordén T, Nyberg G, Persson R et al. A long-term cross-over pharmacokinetic study comparing perphenazine decanoate and haloperidol decanoate in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1994; 114: 24-30.
55. Kane JM. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1996; 334: 34-41.
56. Klein DF, Davis JM. Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders. Huntington, NY: Krieger, 1969.

57. Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine: a novel antipsychotic agent. *N Engl J Med* 1991; 324: 746-54.
58. Buchanan RW. Clozapine: Efficacy and safety. *Schizophr Bull* 1995; 21: 579-91.
59. Shalev A, Hermish H, Rothberg J, Munitz H. Poor neuroleptic response in acutely exacerbated schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 86-91.
60. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 213-8.
61. Ceskova E, Svestka J. Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 121-4.
62. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, Mac Ewan W et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 25-39.
63. Claus A, Bollen J, DeCuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre doubleblind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 324: 746-54.
64. Hoyberg OJ, Fensbo C, Remvig J, Lingjaerde O, Sloth-Nielsen M, Salvesen M. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 395-402.
65. Min SK, Rhee CS, Kim CE, Kang DY. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients: a parallel group double-blind comparative trial. *Yonsei Med J* 1992; 34: 179-90.
66. Müller-Spahn F and the International Risperidone Research Group. Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients: an international double-blind parallel-group study versus haloperidol. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15 (suppl 1): 90-1A.
67. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 712-26.
68. Gallhofer B, Bauer U, Lis S, Krieger S, Gruppe H. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agent and conventional neuroleptic drugs. *Eur Neuropsychopharmacology* 1996; 6: S2-13-20.
69. Green MF, Marshall BD, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154: 799-804.
70. Hyttel J, Nielsen JB, Nowak G. The acute effect of sertindole on brain 5-HT₂, D₂ and alpha 1 receptors (ex vivo radio receptor binding studies). *J Neural Transm* 1992; 89: 61-9.
71. Tamminga CA. Sertindole, a new antipsychotic drug. *Today's Ther Trends* 1997; 14: 267-81.
72. Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, Daniel DG, Mack RJ, Wozniak PJ et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 782-91.
73. Beasley CM, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996; 124: 159-67.
74. Beasley CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American Double-blind Olanzapine Trial. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 111-23.
75. Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 457-65.
76. Tollefson GD, Beasley CM, Tamura RN, Tran PV, Potvin JH. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1248-54.
77. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Type NC et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 87-96.
78. Nyberg S, Farde L, Halldin C. A PET study of 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy induced by olanzapine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 1-7.
79. Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 466-74.
80. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ Jr. (eds.) Principles and practice of psychopharmacotherapy. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 93-184.
81. National Institute of Mental Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1964; 10: 246-61.
82. May PR, Tuma AH, Yale C, Potepan P, Dixon WJ. Schizophrenia: a follow-up study of results of treatment. II. Hospital stay over two to five years. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 481-6.
83. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. The Northwick Park study of first episodes of schizophrenia. II. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 120-7.
84. Lieberman JA, Kinon BJ, Loebel AD. Dopaminergic mechanisms of idiopathic and drug induced psychosis. *Schizophr Bull* 1990; 16: 97-110.
85. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JMJ, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1183-8.
86. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991; 17: 325-51.
87. Wyatt RJ. Antipsychotic medication and the long-term course of schizophrenia. I: Contemporary issues in the treatment of schizophrenia. Shrikui CL, Nasrallah HA, eds. Washington D.C., American Psychiatric Press, Inc 1995: 385-410.
88. Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 79-90.
89. Farde L, Hall H, Ehrin E, Sedvall G. Quantitative analysis of D₂ dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science* 1986; 22: 258-61.
90. Farde L, Wiesel F-A, Halldin C, Sedvall G. Central D₂-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 71-5.
91. Farde L, Wiesel F-A, Nordström AL, Sedvall G. D₁- and D₂-dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology* 1989; 99: 28-31.
92. Lieberman JA. Understanding the mechanism of atypical antipsychotic drugs: review of compounds in use and development. *Br J Psychiatry* 1993; 163 (suppl 22): 7-18.
93. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia: a controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 739-45.
94. Davis JM. Overview: maintenance therapy in psychiatry. I. Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 1237-45.
95. Hogarty GE, Ulrich RF, Mussare F, Aristigueta N. Drug discontinuation among long term, successfully maintained schizophrenic outpatients. *Dis Nerv Syst* 1976; 37: 494-500.
96. Kane JM. Treatment programme and long-term outcome in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990; 358: 151-7.
97. Davis JM, Mantalon L, Watanabe MD, Blake L. Depot antipsychotic drugs: place in therapy. *Drugs* 1994; 47: 741-73 [Erratum *Drugs* 1994; 48: 616].
98. Kissling W, ed. Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. Berlin: Springer-Verlag, 1991.
99. Hertz MI, Glazer WM, Mostert MA, Sheard MA, Szymanski HV, Hafez H et al. Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia: two-year results. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 333-9.
100. Gaebel W, Frick U, Köpcke W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F et al. Early neuroleptic intervention in schizophrenia: are prodromal symptoms valid predictors of relapse? *Br J Psychiatry* 1993; 163 (suppl 21): 8-12.
101. Glenthøj BY. The brain dopaminergic system: pharmacological, behavioural and electrophysiological studies. *Dan Med Bull* 1995; 42: 1-21.
102. Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, Nayak D, Ramos-Lorenzi J. Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 70-3.
103. Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Ayuso Gutierrez JL, Brunello N, Fleischhacker WW et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8: 55-66.
104. Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, Hubbard JW, Amico E. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995; 117: 417-23.
105. Clein PD, Riddle MA. Pharmacokinetics in children and adol-

- escents. I: Lewis M, ed. Child and adolescent psychiatry. A comprehensive textbook 2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
106. Jørgensen OS. Farmakoterapi. I: Lier L, Isager T, Jørgensen OS, Larsen FW eds. Børnepsykiatri. 2. udg. København: Hans Reitzels Forlag, 1993.
 107. Green WH. Child and adolescent. Clinical psychopharmacology 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995.
 108. Jørgensen OS. Psykofarmakologisk behandling af personer med autisme. Virum: Videncenter for Autisme, 1997.
 109. Gulmann NC. Ethical aspects of psychotropic drugs in dementia. I: Treatment of mental conditions in patients with dementia. Læke-medelsverket/Statens Legemiddelkontroll, 1995.
 110. Marder SR, Davis JM, Janicak P. Clinical use of neuroleptic plasma levels. Washington DC: American Psychiatric Press, 1993.
 111. Salzman C. Principles of psychopharmacology. I: Bienenfeld D, ed. Verwoerd's clinical geropsychiatry. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990: 235-49.
 112. Jeste DV, Harris MJ, Krull A, Kuck J, McAdams LA, Heaton R. Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 722-30.
 113. Ciompi L. The natural history of schizophrenia in the long term. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 413-20.
 114. Ciompi L. Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr Bull* 1980; 6: 608-18.
 115. DeSisto MJ, Harding CM, McCormick RV, Ashikaga T, Brooks GW. The Maine and Vermont Three-Decade Studies of Serious Mental Illness. I. Matched comparison of cross-sectional outcome. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 331-42.
 116. Jeste DV, Lacro JP, Gilbert PL, Kline J, Kline N. Treatment of late-life schizophrenia with neuroleptics. *Schizophr Bull* 1993; 19: 817-30.