

# Sundhedsstyrelsen

**Vejledning om  
behandling med antidepressiva**

**Vejledning om  
behandling med antipsykotika**

**Vejledning om behandling af  
børn med antidepressiva,  
antipsykotika og  
centralstimulerende midler**

**December 2000**

# **Vejledning om behandling med antidepressiva**

## **Vejledning om behandling med antipsykotika**

### **Vejledning om behandling af børn med antidepressiva, antipsykotika og centralstimulerende midler**

<b>Tabeloversigt.....</b>	<b>4</b>
<b>Generel del.....</b>	<b>5</b>
<b>Behandling med antidepressiva.....</b>	<b>9</b>
<b>Behandling med antipsykotika.....</b>	<b>27</b>
<b>Behandling af børn med antidepressiva, antipsykotika og centralstimulerende midler .....</b>	<b>49</b>
<b>Bilag .....</b>	<b>57</b>



# Forord

Brugen af lægemidler til depressionsbehandling har i de seneste år påkaldt sig stor opmærksomhed. Behandlingsmulighederne samt bekymringen for kendte såvel som uerkendte bivirkninger debatteres både i og uden for fagkredse, ligesom de økonomiske omkostninger ved brugen af disse lægemidler følges med stor interesse af sundhedsmyndighederne.

Særligt er forbruget af selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) siden deres ibrugtagning her i landet i begyndelsen af 90'erne steget meget, hvilket har givet anledning til overvejelser om, hvorvidt ordinationerne finder sted på et korrekt grundlag. Ligeledes foregår der for tiden en generel debat om behandling af ældre med antipsykotika med fokus på indikationerne for behandlingen. Endelig har behandlingen af børn (under 15 år) og ældre (over 70 år) vist sig at være forbundet med særlige problemstillinger både i relation til den lægefaglige diagnosticering og medicinering med antidepressiva og antipsykotika samt centralstimulerende midler.

Sundhedsstyrelsen har valgt at lave en samlet udsendelse af vejledninger for behandling med antidepressiva, behandling med antipsykotika samt behandling af børn med antidepressiva, antipsykotika og centralstimulerende midler, idet der diagnostisk og behandlingsmæssigt er en sammenhæng. Denne samling af vejledninger indledes med en omtale af nogle generelle juridiske problemstillinger, blandt andet som følge af at der i relation til dette patientgrundlag kan være behov for at inddrage pårørende, plejepersonale mv. i medicingivningen og observationen. Den juridiske del er gældende for alle tre vejledninger.

Vejledningerne er udarbejdet fortrinsvist med henblik på brug i almen praksis. Hovedvægten er derfor lagt på, hvorledes den alment praktiserende læge skal håndtere de problemstillinger, der er aktuelle hos patienter, der behandles i dette regi, samt hvilke patienter der skal viderehenvises til speciallæger i psykiatri og speciallæger i børne- og ungdomspsykiatri. Vejledningerne er ikke i samme omfang rettet til speciallæger i psykiatri, om end berøringsflader i et vist omfang er omtalt. Vejledningen om behandling med antipsykotika omtaler dog i nogen udstrækning faglige problemstillinger, der fortrinsvis er af interesse for læger med en særlig indsigt på dette område.

Vejledningerne er udarbejdet af en arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsen, i hvilken har deltaget en repræsentant fra henholdsvis Dansk Selskab For Almen Medicin og Dansk Psykiatrisk Selskab samt andre sagkyndige.

Sundhedsstyrelsen, den 1. december 2000

Gunnar Schiøler

Michael von Magnus

## Tabeloversigt

Tabel nr.	Tabel titel	Side
1	ICD-10 diagnostiske kriterier for depressiv episode	10
2	Hamiltons depressionsskala med 17 items (HDS)	11
3	De 4 vigtigste depressionsdiagnoser i ICD-10	12
4	Det melankoliforme syndrom	12
5	Antidepressiva inddelt efter farmakologisk virkningsmekanisme	14
6	Farmakologisk uønskede effekter ved antidepressiva	19
7	Serotonin syndromet	20
8	Seponeringssymptomer ved SSRI	21
9	Andre psykiske lidelser, hvor SSRI er registreret til behandling	25
10	Diagnostiske kriterier for skizofreni ifølge ICD-10	29
11	Skizofrene første rangs symptomer (FRS)	30
12	Negative symptomer ved skizofreni	31
13	Receptorbindingsprofiler for typiske antipsykotika	32
14	Receptorbindingsprofiler for atypiske antipsykotika	32
15	Dosistitrering i den akutte fase hos patienter med debuterende skizofreni	33
16	Ekvipotente doser af antipsykotika	34
17	Farmakologisk behandling ved tilbagefald hos patienter med kendt skizofreni	35
18	Indikationer for plasmakoncentrationsmåling ved behandling med antipsykotika	39
19	De væsentligste bivirkninger ved typiske antipsykotika	39
20	De væsentligste bivirkninger ved atypiske antipsykotika	40
21	Vigtige interaktioner mellem antipsykotika og andre farmaka	43
22	Andre indikationer for behandling med antipsykotika	46

# Generel del

---

<b>1. Indledning .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Tilsyn .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Misbrug og afhængighed.....</b>	<b>6</b>
<b>4. Information og samtykke.....</b>	<b>7</b>
4.1 Mindreårige .....	7
4.2 Varigt inhabile.....	7
4.3 Midlertidigt inhabile .....	8
4.4 Øjeblikkeligt behandlingsbehov .....	8
<b>5. Journalføring. ....</b>	<b>8</b>

# 1 Indledning

Af lovbekendtgørelse nr. 632 af 20. juli 1995 om udøvelse af lægegerning fremgår af § 6, at en læge under udøvelsen af sin virksomhed er forpligtet til at udvise omhu og samvittighedsfuldhed. Formålet med disse vejledninger er nærmere at præcisere den omhu og samvittighedsfuldhed, lægen skal udvise ved behandlingen af patienter med antidepressiva og antipsykotika og for børns vedkommende tillige visse centralstimulerende midler.

Der er her i landet tradition for, at depressionsbehandling iværksættes og videreføres såvel i almen praksis, som i psykiatrisk speciallægepraksis og på sygehusafdelinger. I dag ordineres der samlet flere antidepressive lægemidler i almen praksis end i sygehusregi. Det voksende udbud af lægemidler stiller imidlertid stadig større krav til den ordinerende læges indsigt, ligesom de faglige normer for, hvad der er omhyggelig og samvittighedsfuld lægegerning på dette område, er i stadig udvi kling.

Disse vejledninger er udarbejdet særligt med henblik på brug i almen praksis. Hovedvægten er lagt på, hvorledes den alment praktiserende læge skal behandle patienter med psykiske lidelser med antidepressiva og antipsykotika, samt hvilke patienter der skal viderehenvises til speciallæger i psykiatri. Vedrørende behandling med antipsykotika er der i nogen udstrækning omtalt faglige problemstillinger, der fortrinsvis er af interesse for læger med en særlig indsigt på dette område.

## 2 Tilsyn

I medfør af lovbekendtgørelse nr. 215 af 9. april 1999 om sundhedsvæsenets centralstyrelse mv. § 4 er sundhedspersoner underlagt Sundhedsstyrelsens tilsyn. Dette tilsyn udføres lokalt af embedslægeinstitutionerne på Sundhedsstyrelsens vegne.

Konstateres det, at en læge har afvejet fra disse vejledninger, vil Sundhedsstyrelsen eller embedslægeinstitutionerne derfor kunne pålægge lægen at begrunde afvigelsen. Findes begrundelsen ikke tilfredsstillende, vil sagen kunne indbringes for Sundhedsvæsenets Patientklagenævn.

## 3 Misbrug og afhængighed

Såvel antipsykotika som antidepressiva efterspørges sædvanligvis ikke af patienter i misbrugsøjemed, ligesom der ikke er dokumenteret nogen form for afhængighed af de pågældende præparater. Om end der kendes seponerings-symptomer i relation til ophør med brugen af selektive serotoningeoptyageshæmmere (SSRI-præparater) og tricykliske antidepressiva (TCA), er der ikke videnskabelig dokumentation for at antage, at hverken antidepressiva eller antipsykotika skulle være afhængighedsskabende.

## 4 Information og samtykke

Lov nr. 482 af 1. juli 1998 om patienters retsstilling indeholder i §§ 6 og 7 regler om det informerede samtykke til behandling. Det fremgår heraf, at behandling herunder medicinering kræver et samtykke fra patienten. Samtykket skal være et såkaldt informeret samtykke. En sundhedsperson har således pligt til af egen drift at informere patienten løbende om diagnose, prognose og behandlingsmuligheder herunder om risiko for komplikationer og bivirkninger, samt konsekvenserne af at der ikke iværksættes behandling.

Loven opstiller minimumskrav til informationen. Den enkelte patients særlige situation kan bevirke, at yderligere information er nødvendig. Også af hensyn til kompliance skal lægen være meget omhyggelig i sin information af patienten og/eller andre personer, der påregnes at være behjælpelige med at observere patienten og administrere medicinen.

Ønsker patienten ikke information, skal sundhedspersonen respektere dette.

Nedenfor er kort opregnet nogle af de problemområder, der er aktuelle i forhold til behandling med antidepressiva og antipsykotika. For en mere uddybende gennemgang henvises til Sundhedsstyrelsens vejledning af 16. september 1998 om information og samtykke og om videregivelse af helbredsoplysninger mv.

### 4.1 Mindreårige

For patienter, der ikke er fyldt 15 år, gives samtykket af forældremyndighedsindehaver(ne). En patient, der er fyldt 15 år, kan selv give samtykke til behandling. Forældremyndighedsindehaveren skal som udgangspunkt også informeres, men det er den 15 – 17 årige, der har samtykkekompetencen.

Såfremt sundhedspersonen skønner, at den 15 – 17 årige ikke er i stand til at forstå konsekvenserne af sin stillingtagen, er det forældremyndighedsindehaveren, der kan give informeret samtykke.

Det bemærkes, at lovbekendtgørelse nr. 849 af 2. december 1998 om frihedsberøvelse og anden tvang i psykiatrien også gælder for mindreårige.

### 4.2 Varigt inhabile

For så vidt angår patienter med varigt nedsat eller manglende handleevne, der kan have svært ved eller ikke kan forstå sundhedspersonens information, skal informationen gives til og samtykke indhentes fra de nærmeste pårørende. I de tilfælde hvor patienten allerede er under værgemål, der omfatter helbredsforhold, kan informeret samtykke dog gives af værgen. Dette er et såkaldt stedfortrædende samtykke.

Selv om patienten ikke kan give samtykke til behandling, skal vedkommende informeres og inddrages i drøftelserne, i det omfang patienten forstår behandlingssituationen, med mindre dette kan skade patienten. Patientens til-

kendegivelser skal, i det omfang de er aktuelle og relevante, tillægges betydning.

Hvis en varigt inhabil patient i ord eller handling tilkendegiver, at vedkommende ikke vil behandles, er der uanset stedfortrædende samtykke fra værge eller pårørende ikke hjemmel til at gennemføre behandlingen med tvang. Tvangsbehandling kan kun iværksættes, når betingelserne i lovbekendtgørelse nr. 849 af 2. december 1998 om frihedsberøvelse og anden tvang i psykiatrien er opfyldt.

### **4.3 Midlertidigt inhabile**

Det bemærkes, at pårørende ikke kan give et stedfortrædende samtykke, hvis patienten er midlertidigt inhabil, og der ikke er et akut behandlingsbehov.

### **4.4 Øjeblikkeligt behandlingsbehov**

Ved øjeblikkeligt behandlingsbehov kan der iværksættes behandling uden samtykke uanset om der er tale om varigt eller midlertidig inhabilitet.

## **5 Journalføring.**

Lægelovens § 13 omhandler lægers pligt til at føre ordnede optegnelser (journalføring). Endvidere er en læge i medfør af lægelovens § 6 forpligtet til at vise omhu og samvittighedsfuldhed under udøvelsen af sin gerning, hvilket forudsætter ordnede optegnelser.

Journaloptegnelser har først og fremmest betydning for patientsikkerheden både behandlingsmæssigt og diagnostisk. De vil herudover bl.a. have betydning i forbindelse med tilsyn og kontrol af lægens faglige virksomhed.

Pligten til at føre ordnede optegnelser (journaler) gælder enhver læge, der som led i sin virksomhed foretager undersøgelse og behandling af patienter. Det påhviler den læge, der benytter medhjælp ved udøvelsen af lægevirk-somhed, at sørge for, at undersøgelser og behandlinger mv., der på lægens ansvar udføres af medhjælpen, journalføres.

Det er den behandlende læges ansvar, at patientjournalen ud over relevante patientdata som minimum indeholder oplysninger om årsagen til patientkontakten, indikationer for undersøgelse/behandling, diagnosen eller lægens skøn angående sygdommens art og iværksat behandling/ordination af lægemidler (navn, styrke, mængde, dosering, administrationsmåde, hyppighed og/eller de intervaller, hvormed medicinen skal gives) samt hvilken information, der er givet til patienten.

Der henvises i det hele til Sundhedsstyrelsens cirkulære nr. 235 af 19. december 1996 om lægers pligt til at føre ordnede optegnelser (journalføring) og Sundhedsstyrelsens vejledning nr. 236 af samme dato om lægers journalføring.

# Behandling med antidepressiva

---

<b>1. Diagnose, klassifikation og bedømmelse af depressionens sværhedsgrad..</b>	<b>10</b>
<b>2. Indikation for behandling med antidepressiva.....</b>	<b>13</b>
<b>3. Behandlingsstrategi.....</b>	<b>13</b>
3.1 Behandling af depressiv enkeltepisode (førstegangsdepression, F32) .....	14
3.2 Behandling af kortvarige tilbagevendende depressive episoder (F38.1) .....	15
3.3 Behandling af tilbagevendende (periodisk) depression (F33) .....	16
3.4 Behandling af depression ved bipolar lidelse (F31) .....	16
3.5 Behandlingsfaser, dosering og plasmakoncentrationsmåling .....	16
3.6 Kombinationsbehandling .....	18
<b>4. Bivirkninger.....</b>	<b>19</b>
4.1 Tricykliske antidepressiva (TCA) .....	19
4.2 SSRI .....	20
4.3 "Dual action" .....	21
<b>5. Interaktioner.....</b>	<b>21</b>
<b>6. Ældre patienters specielle forhold.....</b>	<b>22</b>
6.1 Diagnose, klassifikation og bedømmelse af depressionens sværhedsgrad ....	22
6.2 Behandlingsstrategi.....	22
6.3 Behandling af depressiv enkeltepisode (førstegangsdepression).....	23
6.4 Behandlingsfaser, dosering og plasmakoncentrationsmåling .....	23
<b>7. Andre indikationer for ordination af antidepressiva.....</b>	<b>25</b>
7.1 Behandlingsstrategi.....	25

# 1 Diagnose, klassifikation og bedømmelse af depressionens sværhedsgrad

Den depressive episode, således som den er defineret i de internationale klassifikationssystemer, The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, WHO, 1992 (Tabel 1) er en hyppigt forekommende lidelse. Ifølge udenlandske undersøgelser har 4% af alle mænd og 8% af alle kvinder haft en depression indenfor det seneste år. Foretager man imidlertid en screening for depressionssymptomer, finder man, at 20-35% af alle kvinder og 10-20% af alle mænd har depressive symptomer, uden at de derfor nødvendigvis opfylder kriterierne for en depressiv episode. Af tilstande, hvor depressionssymptomer forekommer, kan nævnes normal sorgreaktion, tilpasningsreaktion i henhold til ICD-10, angsttilstande med depressive træk, alkoholmisbrug, dystymi, cyklotymi og andre psykiske lidelser som fx skizofreni. Desuden ledsages en række somatiske sygdomme af depressionssymptomer.

**Tabel 1. ICD-10 diagnostiske kriterier for depressiv episode**

I	Depressiv episode af mindst 2 ugers varighed og udelukkelse af organisk ætiologi
II Depressive kernesymptomer	1. Nedtrykthed 2. Nedsat lyst og interesse 3. Nedsat energi eller øget træthed
III Depressive ledsage symptomer	1. Nedsat selvtillid 2. Selvbeprejdelse eller skyldfølelse 3. Tanker om død eller selvmord 4. Tænke- eller koncentrationsbesvær 5. Agitation eller hæmning 6. Søvnforstyrrelser 7. Appetit- og vægtændring

Mild depression: I + mindst 2 af II + mindst 2 af III

Moderat depression: I + mindst 2 af II + mindst 4 af III

Svær depression: I + II + mindst 5 af III

Ved forekomst af depressionssymptomer er det nødvendigt at tage stilling til, hvorvidt der er tale om en egentlig depression, der opfylder de i ICD-10 opstillede kriterier til bedømmelse af depressionssygdommens type og svær-

hedsgrad, eller om symptomerne er udtryk for en anden lidelse med depressive symptomer.

Den diagnostiske teknik hviler på erkendelsen af tilstanden ud fra det kliniske billede. Den beror på patientens sygehistorie, lægens kendskab til patienten og lægens kliniske erfaring. Disse forhold er også af betydning for at vurdere suicidalrisiko, depressive vrangforestillinger mv. De er afgørende for valg af behandling, og for om den depressive patient bør behandles i primær sundhedssektor eller under indlæggelse i psykiatrisk hospitalsafdeling.

WHO's klassifikationssystem ICD-10 (Tabel 1) er grundlaget for diagnostik og registrering af depressive lidelser i Danmark. Diagnosesystemet bygger på beskrivelsen af depressionstilstandens symptomer frem for en stillingtagen til teoretiske årsagssammenhænge.

I ICD-10 klassifikationssystemet er definitionen af en depressiv episode en forenkling i forhold til tidligere diagnose-systemer, idet de såkaldte depressive kernesymptomer er overskuelige, enkle og kan omformes direkte til diagnostiske spørgsmål i den daglige klinik. Kombinationen af kernesymptomer og antallet af ledsagesymptomer afgør såvel diagnosen som sværhedsgraden af sygdommen (mild, moderat eller svær).

**Tabel 2. Hamiltons depressionskala med 17 items (HDS)**

<b>Item 1</b>	Nedsat stemningsleje	0-4
<b>Item 2</b>	Selvbebrejdelser og skyldfølelse	0-4
<b>Item 3</b>	Suicidale impulser	0-4
<b>Item 4</b>	Indsovningsbesvær	0-2
<b>Item 5</b>	Afbrudt søvn	0-2
<b>Item 6</b>	Tidlig morgenvågning	0-2
<b>Item 7</b>	Arbejde og interesser	0-4
<b>Item 8</b>	Hæmning (generelt)	0-4
<b>Item 9</b>	Agitation	0-4
<b>Item 10</b>	Psykisk angst	0-4
<b>Item 11</b>	Somatisk angst	0-4
<b>Item 12</b>	Gastrointestinale symptomer	0-2
<b>Item 13</b>	Somatiske symptomer (generelt)	0-2
<b>Item 14</b>	Seksuel interesse	0-2
<b>Item 15</b>	Hypokondri	0-4
<b>Item 16</b>	Manglende sygdomsindsigt	0-2
<b>Item 17</b>	Vægttab	0-2

(Vedr. vurdering/score af symptomer henvises til bilag 1, side 56)

Da validiteten af systemets sygdomsgradsinddeling imidlertid ikke er tilstrækkelig belyst anbefales, at Hamiltons depressionsskala (HDS) (Tabel 2) anvendes til bedømmelse af sværhedsgraden. Total score mellem 8 og 12 points svarer til en mulig depression, mens total score fra 13 til 17 point svarer til en mild depression, og total score på 18 points og derover svarer til en moderat til svær depression.

Med hensyn til identifikation af medikamentel behandlingskrævende depressiv tilstand er det vigtigt at påpege, at ICD-10 klassifikationssystemet inddeler de depressive lidelser i kategorier (Tabel 3): F32, depressiv enkeltepisode (førstegangsdepression), F33, tilbagevendende (periodisk) depression, F31.3-5, depressiv fase ved bipolar affektiv lidelse, en sindslidelse som er karakteriseret ved to eller flere episoder, hvor patientens stemningsleje og aktivitetsniveau har været tydeligt ændret i såvel manisk som depressiv retning og F38.1, kortvarig tilbagevendende depressive episoder, der opfylder symptomkriterierne for depressiv episode (Tabel 1), men varigheden af symptomerne er mindre end 2 uger og ofte kun få dage. Hyppigheden af episoderne er ca. en gang om måneden gennem det sidste år.

**Tabel 3. De 4 vigtigste depressionsdiagnoser i ICD-10**

Kode	Depressionslidelse
F32	Depressiv enkeltepisode
F33	Tilbagevendende depression
F31.3-5	Depressive faser ved bipolar affektiv sindslidelse
F38.1	Kortvarige tilbagevendende depressive episoder

For de depressive tilstande (F31.3-5, F32, F33) gælder, at ved forekomst af psykotiske symptomer er der altid tale om svær depression. Melankoliformt syndrom kan både optræde ved milde og moderate depressionstilstande, mens svære depressioner altid er ledsaget af melankoliformt syndrom ifølge ICD-10 klassifikationssystemet.

**Tabel 4. Det melankoliforme syndrom**

Tilstedeværelse af mindst 4 af følgende symptomer:	
1. Nedsat lyst og interesse	5. Hæmning eller agitation
2. Svækket emotionel reaktivitet	6. Nedsat appetit
3. Tidlig morgenvågning (?2 timer før vanlig)	7. Vægttab (?5% af vægten over 1 måned)
4. Morgenforværring.	8. Nedsat libido

Anvendelsen af HDS kan med fordel suppleres med vurdering af, hvorvidt melankoliformt syndrom er tilstede (Tabel 4), idet forekomsten af dette syndrom har betydning for valg af behandling.

De psykotiske symptomer, som kan indgå i den depressive tilstand, har i de fleste tilfælde et depressivt indhold fx somatiske (hypokondre) vrangforestillinger, nihilistiske vrangforestillinger og vrangforestillinger omkring skyld og skam. Sjældent forekommer forfølgelsesforestillinger og hallucinationer.

## **2 Indikation for behandling med antidepressiva**

For alle antidepressiva gælder, at de er registrerede til anvendelse på indikationen "major depression" svarende til ICD-10 diagnosen "moderat til svær depressiv episode". Ved registrering forstås, at Lægemiddelstyrelsen har godkendt den fremlagte videnskabelige dokumentation som et tilstrækkeligt bevis for, at der er effekt af behandlingen med lægemidlerne på denne indikation.

## **3 Behandlingsstrategi**

Når diagnosen depression er stillet, vil behandlingsvalget afhænge af, hvilken depressionskategori patienten har, hvor svær sygdommen er, og om der samtidig forekommer et melankoliformt syndrom.

Diagnosen og behandlingsplanen skal journalføres.

Med henblik på at oparbejde et solidt erfaringsgrundlag med de forskellige præparater anbefales det, at den enkelte læge som udgangspunkt begrænser sig til i sin virksomhed at anvende få præparater fx 1-2 fra hver af undergrupperne af selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI), kombinerede noradrenalin og serotonin virkende præparater ("dual action"), selektive, reversible monoaminoxidase (MAO)-hæmmere (RIMA) og tricykliske antidepressiva (TCA) (se Tabel 5).

Hvad angår antidepressiv effekt, er der påvist marginale forskelle mellem SSRI og TCA, men ingen væsentlige indbyrdes forskelle mellem præparaterne i de enkelte grupper.

For alle depressive patienter gælder, at en eventuel medikamentel behandling altid bør følges op af støttende samtalerterapi. Der skal altid gives information vedrørende forventet effekt af behandlingen, samt om bivirkninger og risici, der er forbundet med for tidlig ophør af behandling. Der henvises til den generelle del, kap. 4, side 7.

Angående forskelle i bivirkninger mellem stofgrupperne er disse beskrevet i kap. 4, side 19.

**Tabel 5. Antidepressiva inddelt efter farmakologisk virkningsmekanisme**

Præparatgruppe	Farmakologisk virkningsmekanisme
TCA	Kombineret NA og 5-HT genoptagshæmning plus multiple effekter på andre neuroreceptorer (fx amitriptylin, nortriptylin og klomipramin)
Tetracykliske	?-2 blokerende effekt øger NA; 5-HT <sub>2A</sub> blokerende effekt (mianserin)
SSRI	Selektiv 5-HT genoptagshæmning (fx citalopram, sertralin)
”Dual action”	Kombineret NA og 5-HT genoptagshæmning (fx venlafaxin) Overvejende NA genoptagshæmning (fx reboxetin) ?-2 blokerende effekt øger NA; 5-HT <sub>2A</sub> blokerende effekt (fx mirtazapin) 5-HT <sub>2A</sub> blokerende effekt, NA og 5-HT genoptagshæmning (fx nefazodon)
MAO-hæmmere	Non-selektive og irreversible (isocarboxazid) Selektive og reversible (moclobemid)

NA: noradrenalin, 5-HT: serotonin, 5-HT<sub>2A</sub>: postsynaptisk serotonin receptor, MAO monoaminoxidase

### 3.1 Behandling af depressiv enkeltepisode (førstegangsdepression, F32)

#### Mulig depression

Der er intet sikkert videnskabeligt belæg for, at medikamentel antidepressiv behandling er effektivt til behandling af disse tilstande, som typisk vil opnå en totalscore på 8-12 point på HDS. Ved uddybende spørgsmål til symptomerne vil de milde tilstande med depressive symptomer i nogle tilfælde vise sig at omhandle krise-/sorgreaktioner. Samtaleterapi bør under alle omstændigheder være førstevalg ved behandling af disse tilstande.

#### Mild depression (F32.0)

I denne kategori indgår patienter med en totalscore på 13 – 17 point på HDS. Førstevalg af behandling er psykoterapi. Hvis man primært har valgt at behandle med psykoterapi og tilstanden forværres eller er uændret efter 2-4 uger, bør behandlingen suppleres med et SSRI eller ”dual action” præparat.

#### Moderat til svær depression (F 32.1, F32.2 og F32.3)

I denne kategori indgår patienter, hvor Hamilton depressionsscoren er 18 og derover. I henhold til ICD-10 klassifikationssystemet tilhører alle disse patienter F32.1, F32.2 og F32.3 kategorien, men det kliniske billede kan være meget forskelligt.

Som tidligere anført går man i ICD-10 ud fra, at alle svære depressioner ledsages af melankoliformt syndrom (F32.2). Det er imidlertid dokumenteret at ca. 2/3 af patienterne i almen praksis med en HDS score på 18 og derover ikke opfylder kravene til melankoliform depression. Gruppen af moderat til svær depression kan derfor inddeles i:

#### Moderat til svær depression uden melankoliformt syndrom

Disse patienter kan behandles i almen praksis eller ambulantly regi afhængig af symptomernes sværhedsgrad.

Da der ikke er påvist forskelle, hvad angår antidepressiv effekt mellem de forskellige stofgrupper: TCA, SSRI, "dual action" og RIMA, bør førstevalgspræparat til denne patientgruppe være et SSRI eller "dual action" præparat.

#### Moderat til svær depression med melankoliformt syndrom

Behandling af disse patienter kan som hovedregel foregå i almen praksis eller i ambulantly regi afhængig af symptomernes sværhedsgrad. Hvis der er udtalt spisevægring og/eller risiko for suicidium, skal patienterne altid indlægges i stationær psykiatrisk hospitaafdeling.

Ud fra den videnskabelige dokumentation anses TCA for at være førstevalgspræparat ved disse tilstande. Vedrørende kontraindikationer, plasma-koncentrationsmåling mv. henvises til kap. 3.5 side 16. Der er ikke påvist forskelle i terapeutisk effekt mellem de forskellige TCA præparater. Valg af præparat afhænger derfor af den behandlende læges erfaring. Lægen bør ved valget tage hensyn til præparaternes bivirkningsprofil. Der henvises til kap. 4.1, side 19.

#### Moderat til svær depression med psykotiske symptomer

Patienterne skal altid henvises til hospitaafdeling. Til behandling af disse tilstande bør førstevalgspræparat være enten TCA eller Electro Convulsive Therapy (ECT).

### **3.2 Behandling af kortvarige tilbagevendende depressive episoder (F38.1)**

Sikker dokumentation for antidepressive præparaters effekt ved disse tilstande findes ikke, og præparaterne er ikke registreret til behandling af disse tilstande.

### **3.3 Behandling af tilbagevendende (periodisk) depression (F33)**

For denne kategori af depressive patienter gælder generelt de samme retningslinier som for førstegangsdepressionerne. Der er dog enkelte undtagelser:

- ?? Selv ved mild grad af depression (F33.0) kan medikamentel behandling være førstevalgsbehandling.
- ?? Valg af antidepressiv behandling bør træffes ud fra kendskab til hvilket præparat, der tidligere har været terapeutisk effektivt, og hvilket præparat der i det enkelte tilfælde har vist sig at have den mest hensigtsmæssige bivirkningsprofil.
- ?? Ved disse tilstande skal der tages stilling til profylaktisk behandling. Det tilrådes, at der tages kontakt til speciallæge i psykiatri. Vedrørende valg af profylaktisk behandling henvises til side 18.
- ?? Det er veldokumenteret, at patienter med flere depressive episoder i anamnesen ofte udvikler terapiresistens. Hospitalsindlæggelse er ofte nødvendig.

### **3.4 Behandling af depression ved bipolar lidelse (F31)**

Behandlingseffektiviteten af antidepressiva i denne kategori er kun undersøgt i begrænset omfang. Der er mange ubesvarede spørgsmål vedrørende effekt af den antidepressive behandling og valg af antidepressivum (TCA, SSRI osv.). Behandling af disse tilstande bør varetages af eller i samråd med en speciallæge i psykiatri.

### **3.5 Behandlingsfaser, dosering og plasmakoncentrationsmåling**

Såvel ved førstegangsdepression, ny episode ved tilbagevendende depression og depressiv episode ved bipolar affektiv lidelse inddeles behandlingen i 3 faser: den akutte behandlingsfase, vedligeholdelsesbehandlingsfasen og den profylaktiske behandlingsfase. Behandling af aktuelle depressive episode omfatter således både en akut behandlingsfase af 3 måneders varighed og en vedligeholdelsesbehandlingsfase. Ved vedligeholdelsesbehandlingsfasen forstås behandling i den periode, hvor en underliggende depression erfaringsmæssigt fortsat er til stede uden at være klinisk synlig pga. den symptomatiske antidepressive effekt. Empirisk sættes varigheden af denne periode til 9-12 måneder. I denne periode er risikoen for tilbagefald af depression væsentligt højere hos patienter, der ophører med medikamentel behandling sammenlignet med patienter, der fortsat er i medicinsk behandling.

I de tilfælde hvor man vælger behandling med TCA, skal doseringen ske på baggrund af samtidig plasmakoncentrationsmåling. Tricykliske antidepressi-

va som imipramin, clomipramin, amitriptylin og nortriptylin er effektive præparater, som kan reguleres under vejledning af plasmakoncentrationsmålinger, og for hvilke der forligger anbefalede terapeutiske plasmakoncentrationer. Plasmakoncentrationsmåling er nødvendig, da der er påvist store individuelle forskelle i metabolisering, som hos ca. 7% af de behandlede patienter kan medføre svære toksiske symptomer pga. høj plasmakoncentration på anbefalet døgndosis. Flere af de i kap. 4.1, side 19 omtalte bivirkninger forekommer allerede ved lave og ikke terapeutiske optimale plasmakoncentrationer. Dette betyder, at man i mange tilfælde, hvor doseringen alene styres ud fra forekomst af bivirkninger, behandler med subterapeutiske doser. Også af denne grund bør doseringen ske under vejledning af plasmakoncentrationsmåling.

For at opnå optimal effekt af plasmakoncentrationsmålingerne er det vigtigt, at såvel doserings- som blodprøvetagningstidspunktet standardiseres. Blodprøven skal tages i 2. behandlingsuge, hvor steady-state (ligevægtkoncentrationen) er indtrådt, og dosisjustering derfor vil kunne foregå. Blodprøven skal tages 12 timer efter sidste dosering. Plasmakoncentrationsmåling skal foretages mindst en gang i akutfasen. Resultatet skal fremgå af journalen.

Der er for SSRI og "dual action" præparaterne ikke påvist sammenhæng mellem kliniske effekter og plasmakoncentration af de individuelle farmaka.

## **Den akutte behandlingsfase**

Når man har besluttet sig til, at der er indikation for medikamentel antidepressiv behandling, og man har besluttet sig for hvilket præparat, der er det mest hensigtsmæssige efter de retningslinier, der er anført under kap. 3, side 13, påbegyndes behandling. Optimal dosering af antidepressiva er anført i Medicinfortegnelsen, Lægemiddelkataloget samt Lægemiddelstyrelsens produktresumé for hvert præparat.

Efter 2-4 ugers behandling kan forventes en betragtelig effekt af behandlingen, således at depressionens sværhedsgrad er halveret. Fuld remission opnås hos 60-80% af patienterne efter 6-8 ugers behandling. Hvis der kun opnås delvis remission, forsøges dosisøgning indenfor de rekommanderede doseringsgrænser. Der er ikke indikation for præparatskift, før et præparat er fuldt gennemprøvet, hvilket vil sige, at præparatet er anvendt i tilstrækkelig lang tid (6-8 uger) og i tilstrækkelig høj dosis.

Hos 20-40% af patienterne opnås dårligere eller ingen effekt af behandlingen. Diagnosen må da genovervejes. Hvis diagnosen bekræftes, kan den alment praktiserende læge vælge et andet antidepressivum fra en gruppe med anden farmakodynamisk virkningsprofil eller henvise patienten til speciallæge i psykiatri/psykiatrisk hospitalsafdeling.

## **Vedligeholdelsesbehandlingsfasen**

Behandlingen bør fortsætte i denne fase med samme præparat og dosering, som var effektiv i den akutte fase. Der er rimelig dokumentation for effekt, hvad angår forebyggelse af tilbagefald af depression for TCA og SSRI præparaterne. For de øvrige præparater er denne effekt endnu mangelfuldt belyst.

Hos 20-25 % af patienterne ses tilbagefald i denne fase trods igangværende behandling. For den behandlende læge skal dette medføre overvejelser med hensyn til kompliance, revurdering af diagnosen, øgning af dosis af det aktuelle antidepressivum, skift til andet antidepressivum eller henvisning til speciallæge i psykiatri/psykiatrisk hospitalsafdeling.

For patienter i TCA behandling kan eventuelle problemer med compliance vurderes ved hjælp af plasmakoncentrationsmåling.

## **Profylaktisk behandling**

Der er ingen klar definition af, hvornår der er indikation for at iværksætte profylaktisk behandling. Retningsgivende kan være forekomst af mindst 2 depressive episoder opstået med mindst 3 måneders mellemrum indenfor en 5-årig periode. Varigheden af en profylaktisk behandling er mindst 5 år, men behandlingen kan være "livslang". TCA og lithium er effektive profylaktika ved recidiverende depressioner. For de nye antidepressiva foreligger der ingen sikker dokumentation for profylaktisk effekt.

Det tilrådes, at indikationen for profylaktisk behandling stilles i samråd med speciallæge i psykiatri. Begrundelsen for iværksættelse og videreførelse af profylaktisk behandling skal journalføres.

## **3.6 Kombinationsbehandling**

Nogle patienter responderer ikke tilfredsstillende på behandlingen, selv når den er gennemført optimalt dvs. med tilstrækkelig høj dosis og i tilstrækkelig lang tid og med afprøvning af mindst to antidepressiva med forskellig farmakologisk profil. I tilfælde hvor den manglende effekt ikke kan forklares ud fra forkert diagnose, manglende compliance, samtidig tilstedeværende somatisk sygdom, anden psykisk sygdom eller misbrug, kan man forsøge at forstærke effekten af den igangværende behandling. Dette kan ske ved at kombinere behandlingen med et andet antidepressivum/antipsykotikum, evt. ved tilføjelse af lithium. Ved kombination med lithium vil ca. halvdelen af de tidligere behandlingsresistente patienter opnå effekt inden for 7-10 dage.

Effekten af de forskellige kombinationsbehandlinger er ikke veldokumenteret og interaktionspotentialer er stort set ikke belyst. Kombinationsbehandling skal derfor forestås af eller foregå i samarbejde med speciallæge i psykiatri.

## 4 Bivirkninger

Hyppigheden af bivirkninger ved behandling med antidepressiva kan være vanskelig at registrere, idet en række af de farmakologisk inducerede bivirkninger samtidig optræder som symptomer ved den depressive tilstand. Her tænkes på symptomer som mundtørhed, obstipation, svimmelhed, træthed, søvnforstyrrelser, angst, uro, tremor, hjertebanken og øget svedtendens.

### 4.1 Tricykliske antidepressiva (TCA)

En oversigt over de mest almindelige bivirkninger fremgår af Tabel 6.

**Tabel 6. Farmakologisk uønskede effekter.**

Præparat	Antikolinerge effekter (mundtørhed, synsforstyrrelser, obstipation)	Serotonerge effekter (kvalme, andre gastrointestinale forstyrrelser)	Seksuelle forstyrrelser	CNS effekter (somnolens, forvirrings-tilstande)	Epileptogene effekter (risiko for kramper)	Kardiotoksiske effekter (overledningsforstyrrelser, orthostatisk BT-reaktion)
<b>TCA</b>	+++	+(+)	++	++*	++	+(+)? +++
<b>SSRI</b>	0 (+)	+++	+++	+++*	+	0
<b>“dual action”</b>	0	++(+)	0 ? +++	0 ? +(+)*	+	0
<b>RIMA</b>	0	+	0	0	(+)	0

Plusserne repræsenterer skøn over graden af receptorbinding af antipsykotika baseret på tilgængelig litteratur.

\* Serotonin syndrom (Tabel 7)

De mest generende antikolinerge bivirkninger er mundtørhed, obstipation og urinretention. Patienterne skal informeres om, at mundtørheden medfører øget cariesfrekvens, og hyppige tandlægebesøg skal derfor tilrådes kombineret med øget mundhygiejne.

De cirkulatoriske bivirkninger er de alvorligste, specielt må man være opmærksom på ændringer i hjertets overledningshastighed såvel intraventrikulært i form af grenblok som varierende grader af AV-blok. EKG skal derfor kontrolleres før behandlingens start. En observeret overledningsforstyrrelse vil forværres under behandlingen, og behandlingen skal derfor varetages af en speciallæge i psykiatri i samråd med kardiolog. Udvikling af EKG-forandringer hos hjerteriske patienter ses ofte ved relativt høje plasmakoncentrationer.

Af større praktisk betydning er risikoen for udvikling af orthostatisk blodtryksfald, som kan forventes hos ca. 20 % af patienterne. Orthostatisk blodtryksfald optræder allerede ved subterapeutiske doser umiddelbart efter behandlingens start, hvorfor det orthostatiske blodtryk skal måles i denne behandlingsfase. Vedr. ældre patienter henvises til kap. 6, side 22.

De såkaldte seponeringssymptomer kan opstå efter behandling med TCA. Der henvises til næste kapitel.

## 4.2 SSRI

Når det gælder SSRI-præparaterne (se Tabel 6), er bivirkningerne overvejende af gastrointestinal karakter nemlig kvalme, som ses hos 25 % af de behandlede patienter, diarré og i værste fald opkastninger. Der beskrives desuden bivirkninger i form af angst, agitation og søvnbesvær. Hos ældre kan der opstå faldtendens. Ligesom for TCA er der seksuelle bivirkninger. Den mest alvorlige komplikation til SSRI-præparater er serotonin syndromet (Tabel 7). Det kliniske billede optræder i begyndelsen af behandlingen eller ved dosisøgning, samt ved kombinationsbehandling med farmaka der også fremmer den serotonerge neurotransmission. Hovedsymptomerne er hypertermi (mere end 38°C) og muskelspasmer. Tilstanden udvikles meget hurtigt, og dødelige forløb er beskrevet.

**Tabel 7. Serotonin syndromet**

Tilstedeværelse af mindst tre af følgende kliniske manifestationer sammenfaldende med addition eller dosisøgning af serotonergt præparat:	
1. Psykiske ændringer (konfusion, eufori)	6. Kulderystelser
2. Agitation	7. Tremor
3. Myokloni	8. Diarré
4. Hyperrefleksi	9. Koordinationsforstyrrelser
5. Øget svedtendens	10. Feber
Paraklinisk kan ses blodtryksændringer, leukocytose og forhøjet creatinkinase, i alvorlige tilfælde dissimineret intravaskulær koagulation (DIC), leverskade og død.	

En anden vigtig ”bivirkning” ved SSRI-behandling er de såkaldte seponeringssymptomer (se Tabel 8), som kan opstå 3-4 dage efter seponering af præparaterne.

Varigheden af disse symptomer er fra få dage til flere uger, og det kliniske billede er varierende. Hyppigheden af symptomerne er uvis. Under alle omstændigheder skal disse præparater seponeres gradvist over 1 – 2 uger. Endvidere skal patienten informeres om seponeringssymptomerne og opfordres til at kontakte lægen ved forekomst af disse.

**Tabel 8. Seponeringssymptomer ved SSRI**

Symptomerne opstår oftest 3-4 dage efter seponering, varighed fra dage til uger.	
<b>Somatiske symptomer:</b>	<b>Psykiske symptomer:</b>
1. Svimmelhed	1. Angst/agitation
2. Ataksi	2. Grådlabilitet
3. Kvalme/opkastning	3. Irritabilitet
4. Træthed	4. Overaktivitet
5. Myalgi	5. Depersonalisations oplevelser
6. Kulderystelser	6. Koncentrations- og hukommelsesforstyrrelser
7. Paræstesier	7. Nedtrykthed og konfusion.
8. Søvnforstyrrelser	

### 4.3 "Dual action"

Når det gælder bivirkninger indenfor denne gruppe af antidepressive midler, er erfaringerne endnu beskedne. Det er karakteristisk for præparaterne, at de påvirker både noradrenalin- og serotoninssystemet i forskellig grad, hvorfor de kan antages at give nogle af de samme bivirkninger som de andre grupper af antidepressiva. Se Tabel 6.

Med hensyn til forskelle i bivirkningsprofil henvises til Medicinfortegnelsen, Lægemiddelkataloget og Lægemiddelstyrelsens produktresumé for hvert af præparaterne.

## 5 Interaktioner

For SSRI-præparaterne gælder at paroxetin, fluoxetin og fluvoxamin, men ikke citalopram og sertralin er kraftige hæmmere af visse mikrosomale enzymer i leveren. De førstnævnte præparater kan derfor forventes at hæmme omsætningen af flere lægemidler bl.a. antipsykotika. Udtalt øgning af plasmakoncentrationerne af TCA, propranolol, theophyllin og clozapin er iagttaget. Stigningen kan medføre toksiske reaktioner. Specielt skal det anføres, at ved præparatskift fra fluoxetin til et TCA præparat bør begyndelsesdoseringen af TCA være 1/3 af den rekommanderede TCA-dosis, og at det varer op til 5 uger, før optimal dosering af TCA-præparatet kan opnås. Dette skyldes fluoxetinmetabolittens lange halveringstid. Ugentlige plasmakoncentrationsmålinger af TCA-præparatet anbefales.

Til brug i almen praksis anbefales SSRI-præparater med kort halveringstid (1 – 2 døgn) og mindst mulig risiko for interaktioner.

For TCA gælder, at metabolismen øges af carbamazepin, phenytoin, barbiturater og ormepræparater, hvilket medfører en nedsat plasmakoncentration.

Kombinationsbehandling med non-selektive og irreversible MAO-hæmmere skal forestås af speciallæger i psykiatri pga. risiko for svære toksiske reaktioner.

## 6 Ældre patienters specielle forhold

Depression er en hyppig lidelse hos ældre. Prævalensen antages at være den samme som hos yngre.

### 6.1 Diagnose, klassifikation og bedømmelse af depressionens sværhedsgrad

Depressionsdiagnosen hos ældre kompliceres ofte af samtidigt forekommende somatiske og organiske lidelser samt andre psykiatriske lidelser. Disse forhold er formentlig en væsentlig årsag til, at depressionssyndromet overses i denne patientgruppe.

ICD-10 klassifikationssystemet indeholder ikke en aldersspecifik begrænsning, og videnskabelige undersøgelser vedrørende symptomprofilen hos yngre og ældre patienter bekræfter, at aldersspecifikke kriterier ikke er nødvendige, idet ICD-10 kriterierne tager hensyn til eventuelt forekommende forskelle i symptomprofil. Der henvises til kap. 1, side 10.

### 6.2 Behandlingsstrategi

Brugen af såvel TCA som nyere antidepressiva til ældre depressive patienter er generelt dårligt videnskabeligt belyst. Der er kun få klinisk kontrollerede undersøgelser, der omfatter aldersgruppen over 70 år. Den viden, der eksisterer om samtlige antidepressivas ønskede og uønskede virkninger, baseres i stor udstrækning på kliniske iagttagelser både angående virkninger hos depressive patienter uden komorbiditet, hos patienter med samtidig somatisk eller anden psykiatrisk lidelse samt ved samtidige organiske lidelser (fx demenssygdomme).

Den medicinske behandling af ældre over 70 år er alligevel veletableret i den daglige klinik. Behandlingen sker overvejende med baggrund i den antagelse, at resultaterne fra de klinisk kontrollerede undersøgelser vedrørende yngre depressive patienter kan overføres til den ældre gruppe, og under hensyn til de mulige farmakologiske forskelle der må forventes mellem aldersgrupperne. Dette sidste gælder såvel farmakodynamiske som farmakokinetiske forskelle.

Disse forhold har betydning for valg af præparat i almen praksis, henvisningsprocedurerne til speciallæge/hospitalsambulatorium og hospitalsindlæggelse i psykiatrisk afdeling/gerontopsykiatrisk afdeling.

Hvor TCA-præparaterne anbefales som førstevalgspræparat, gælder specielle forhold, som vanskeliggør en behandling i almen praksis. Bivirkningshyp-

pigheden begrænser ofte denne behandling, især hvad angår orthostatisk blodtryksreaktioner og EKG-forandringer. Disse bivirkninger er ikke nødvendigvis relateret til toksiske plasmakoncentrationer, men er mere relateret til ændret farmakodynamik hos den ældre. Alvorlige komplikationer af organisk art kan forekomme pga. disse præparaters antikolinerge bivirkninger, som i alvorligste konsekvens kan udløse et delirium. Under alle omstændigheder kræver iværksættelse af en TCA-behandling nøje kontrol af plasmakoncentrationen, orthostatisk blodtryk og EKG. EKG og orthostatisk blodtryk skal således kontrolleres før behandlingen iværksættes. Påvises en orthostatisk systolisk blodtryksreaktion på 20 mmHg eller derover, skal TCA-behandlingen ikke iværksættes i almen praksis. Vedrørende EKG-forandringer henvises til kap. 4.1, side 19. EKG bør kontrolleres en gang i den akutte behandlingsfase.

### **6.3 Behandling af depressiv enkeltepisode (førstegangsdepression)**

Vedrørende mild depression (F32.0) gælder de samme vejledninger som beskrevet i kap. 3.1, side 14.

#### **Moderat til svær depression (F 32.1, F32.2 og F32.3)**

Ved førstegangsdepressioner af moderat til svær grad, hvor TCA skønnes indiceret, bør behandlingen påbegyndes af speciallæge i psykiatri eller i samråd med denne.

Ved førstegangsdepressioner af moderat til svær grad med psykotiske symptomer skal patienten indlægges på hospitalsafdeling.

#### **Behandling af tilbagevendende (periodisk) depression (F33)**

Ved ny episode er kendskabet til de i kap. 6.2, side 22 omtalte uønskede virkninger oftest afklaret, og risiko for at de udvikles derfor mindre. Dog kan mange forhold (fx nytilkommen somatisk lidelse) tale for, at man anvender samme procedure, som beskrevet ovenfor.

### **6.4 Behandlingsfaser, dosering og plasmakoncentrationsmåling**

#### **Den akutte behandlingsfase**

Af de nyere antidepressiva er der størst viden om SSRI-præparaternes kliniske virkninger. Når SSRI-præparaterne i almen praksis under alle forhold er førstevalgs præparat til ældre depressive patienter, baseres dette udelukkende på præparaternes bivirkningsprofil og specielt de sjældent forekommende kardiovaskulære bivirkninger. Hvad angår serotonergt syndrom og sepon-

ringssymptomer (se Tabel 7 og 8) gælder de samme forholdsregler som for den yngre aldersgruppe.

Som hovedregel bør behandlingen med et SSRI-præparat påbegyndes med en dosis, der svarer til halvdelen af den, der rekommanderes til yngre. En langsom optitrering til rekommanderet dosis tilrådes, og der skal iagttages stor forsigtighed, hvad angår forekomsten af interaktion med andre lægemidler inkl. naturlægemidler (fx perikon). (Vedr. interaktioner henvises til kap. 5, side 21.)

Blandt TCA-præparaterne har nortriptylin en fordel på grund af dets bivirkningsprofil, som adskiller sig fra øvrige TCA præparater. Det gælder specielt forekomsten af orthostatisk blodtryksreaktion, som er sjældnere for dette præparats vedkommende. Ved anvendelsen af TCA skal doseringen justeres efter plasmakoncentrationsmåling. I øvrigt gælder de samme vejledninger for akut behandling, som beskrevet i kap. 3.5, side 17.

De få kontrollerede undersøgelser, der er gennemført i denne patientgruppe, viser dog, at effekten af antidepressiva er ringere end i de yngre aldersgrupper, og der er en stor individuel variation i de anførte bivirkninger for alle typer af antidepressiva. Patienterne skal derfor følges tæt initialt i den akutte behandlingsfase.

### **Vedligeholdelsesbehandlings-/profylaktisk behandlingsfasen**

Effekten af den medikamentelle behandling i disse faser er utilstrækkeligt belyst i den ældre aldersgruppe. Der henvises til kap. 3.5, side 18.

Undersøgelser peger på, at tilbagefalds- og recidivfrekvensen er større i ældregruppen, specielt hos ældre hvor depressionssygdommen har debut efter 60 års alderen. Patienterne bør informeres herom, og det tilrådes at kontrollere patienterne hyppigt fx hver måned.

### **ECT behandling**

ECT-behandling er en effektiv behandling hos ældre, men samtidigt er tilbagefaldsrisikoen høj i efterforløbet. Dette betyder, at ECT-behandlingen efterfølgende altid skal suppleres med et antidepressivum.

ECT-behandling vil ofte være førstevalgsbehandling hos ældre depressive patienter med kardiovaskulære lidelser, hvor SSRI præparaterne ikke har vist terapeutisk effekt. Disse patienter skal altid henvises til behandling i stationær psykiatrisk afdeling.

## 7 Andre indikationer for ordination af antidepressiva

Antidepressiva er primært registreret til behandling af moderat til svær depressiv episode, men kan også anvendes ved andre tilstande. I Tabel 9 er anført de psykiske lidelser, hvortil der er registreret præparater til behandling. Ved anvendelsen af antidepressiva til behandling af disse tilstande skal ICD-10 kriterierne være opfyldt. I tvivlstilfælde skal patienten henvises til udredning og behandling ved speciallæge i psykiatri.

**Tabel 9. Andre psykiske lidelser, hvor SSRI er registreret til behandling**

ICD-10	Psykiske lidelse	Præparat registreret til behandling
F40.1	Socialfobi	paroxetin
F41.0	Panikangst	citalopram, paroxetin
F41.1	Generaliseret angst	venlafaxin
F42	Obsessiv-kompulsiv lidelse (OCD)	paroxetin, sertralin
F50.2	Bulimia nervosa	fluoxetin

### 7.1 Behandlingsstrategi

Når det gælder angsttilstande og OCD, viser forskningsresultaterne, at 50-70% bedres på behandlingen. Ved OCD er symptomreduktionen moderat (30-50%), en bedring der dog anses for klinisk relevant.

Det er karakteristisk, at effekten er tilstede så længe, patienten er i behandling, og den aftager efter seponering. En mere langvarig effekt ses, hvis behandlingen kombineres med psykoterapi. Der vides kun lidt om effekten af medicinsk behandling ved langtidsbehandling.

Når en effektiv behandling er gennemført, er det vigtigt at nedtrappe SSRI langsomt. Hvis man trapper for hurtigt ned, kan patienten opleve uro, øget angst, søvnløshed, spændinger i kroppen og hovedpine. Symptomerne er forbigående, men det er vigtigt at oplyse patienten om dem. Vedrørende bivirkninger i øvrigt henvises til kap. 4.2, side 20.

Den behandlende læge skal være opmærksom på, at behandlingen ikke må fortsætte med mindre, der er sikker effekt. Efter 3 måneder skal lægen revurdere, om der fortsat er behandlingsbehov, herunder overveje om patienten bør viderehenvises til speciallæge i psykiatri. Indikationen for iværksættelse og/eller videreførelse af behandling skal fremgå af journalen.

## **Angsttilstande**

TCA og SSRI har en dokumenteret effekt på behandling af social fobi og panikangst. Når det gælder panikangst, er der dokumenteret effekt ud over den akutte fase. De anvendte præparater gives i samme doser som ved depressionsbehandling, og effekten kan forventes at indtræde efter 2-6 ugers behandling.

Behandlingsresistente tilfælde bør henvises til speciallæge i psykiatri.

## **OCD**

OCD behandles enten med klomipramin, som har en kraftig serotonerg virkning eller med et af de godkendte SSRI præparater.

Uanset hvilken præparatype der vælges, er det karakteristisk, at det anvendte farmakon skal gives i højere doser end ved behandling af depression, og at effekten først kan forventes efter op til 12 ugers behandling. Ved manglende effekt gælder samme retningslinier som ved depressionsbehandling.

# Behandling med antipsykotika

---

<b>1. Indledning .....</b>	<b>28</b>
<b>2. Diagnose og klassifikation af skizofreni .....</b>	<b>28</b>
2.1 Udredning af patienter med skizofrenisuspekterede symptomer .....	30
<b>3. Behandlingsstrategi .....</b>	<b>31</b>
3.1 Inddeling af antipsykotika .....	31
3.2 Præparatvalg .....	33
3.3 Behandlingsfaser .....	36
3.4 Administrationsform .....	38
3.5 Plasmakoncentrationsmåling .....	39
<b>4. Bivirkninger ved behandling med anti-psykotika .....</b>	<b>39</b>
4.1 Extrapyramidale bivirkninger (EPS) .....	40
4.2 Autonome/kardiovaskulære bivirkninger .....	41
4.3 Psykiske bivirkninger .....	41
4.4 Prolactinøgning .....	42
4.5 Vægtøgning .....	42
4.6 Malignt neuroleptikasyndrom (MNS) .....	42
4.7 Bloddyskrasi .....	42
4.8 Epileptiske anfald .....	43
<b>5. Interaktioner og kontraindikationer .....</b>	<b>43</b>
5.1 Interaktioner .....	43
5.2 Kontraindikationer .....	43
<b>6. Ældre patienters specielle forhold .....</b>	<b>44</b>
6.1 Præparatvalg .....	44
6.2 Bivirkninger .....	44
6.3 Specielle forhold ved specifikke tilstande hos ældre .....	45
6.4 Demens (F00-F03) .....	46
<b>7. Andre indikationer for antipsykotisk medikamentel behandling .....</b>	<b>46</b>
7.1 Psykotiske tilstande med relation til misbrug (F1x.5) .....	47
7.2 Andre tilstande .....	47

# 1 Indledning

Antipsykotika kaldtes tidligere neuroleptika. Denne betegnelse kan fortsat anvendes om de ældre, såkaldt typiske antipsykotika. Betegnelsen neuroleptika forbindes med de ældre antipsykotikas tendens til at medføre muskelstivhed. Med fremkomsten af en ny generation af præparater, de såkaldte 2. generations antipsykotika eller atypiske antipsykotika, er betegnelsen neuroleptika erstattet med antipsykotika. Atypiske antipsykotika har betydeligt færre eller ingen ekstrapyramidale bivirkninger.

Antipsykotika er midler rettet mod psykotiske symptomer. Indførelsen af behandling med antipsykotika midt i 1950erne betød, at mange psykotiske patienter fik en forbedret livskvalitet med mulighed for reintegrering i samfundet. Antipsykotika kan fjerne eller lindre pinagtige psykotiske symptomer og anvendt på de rigtige indikationer og i korrekt dosering, peger nye undersøgelser på, at rettidig behandling forbedrer prognosen for skizofrene patienter. Omvendt kan ukorrekt anvendelse af disse potente præparater medføre unødvendige fysiske og psykiske bivirkninger. En optimal behandling kræver et indgående kendskab til såvel psykotiske lidelser som til de antipsykotiske stoffers affinitet til forskellige receptorsystemer i hjernen samt receptorprofilens betydning for såvel effekt som bivirkninger.

Indikation for behandling med antipsykotika i mere end 2-3 uger er en psykiatrisk speciallægeopgave, og speciallæger i psykiatri skal varetage den fortsatte behandling eller vejlede heri. Da tidlig behandling menes at være af stor betydning for sygdomsforløbet, skal debuterende skizofrenisuspekterede symptomer hos en patient umiddelbart føre til viderehenvisning til en psykiatrisk afdeling/distriktskykiatrisk center, eller en børne- og ungdomspsykiatrisk afdeling. Ved psykotiske recidiver bør det ligeledes nøje overvejes, om patienten skal henvises til psykiatrisk afdeling med henblik på fornyet vurdering og stillingtagen til behandling. Disse overvejelser skal journalføres.

Vedrørende problemstillingerne i relation til information og samtykke samt journalføring henvises til den generelle del, kapitel 4, side 7.

For en bredere fremstilling henvises til fx Dansk Psykiatrisk Selskabs vejledende retningslinjer for behandling med antipsykotika. (Ugeskrift for Læger, Klaringsrapport nr.5, 1998).

## 2 Diagnose og klassifikation af skizofreni

WHO's klassifikationssystem ICD-10 (Tabel 10) er grundlaget for diagnostik og registrering af skizofrene sindslidelser. Skizofrenidiagnosen er defineret ved tilstedeværelsen af typiske symptomer, der har varet mindst 1 måned. Denne varighed er valgt for at adskille skizofreni fra akutte og forbigående psykoser (F23) samt fra psykotiske tilstande (F1x.5) betinget af psykoaktive stoffer. Sidstnævnte tilstande vil oftest klinge af inden for 1 måned, såfremt patienten kan holdes stoffri.

**Tabel 10. Diagnostiske kriterier for skizofreni ifølge ICD-10**

I	1. $\geq 1$ første rangs symptom (se Tabel 11) 2. Vedvarende "bizarre" vrangforestillinger 3. $\geq 2$ af følgende: ?? Vedvarende hallucinationer med vrangforestillinger uden affektivt indhold ?? Sproglige tankeforstyrrelser ?? Kataton adfærd ?? Negative symptomer
II	Varighed $\geq 1$ måned
III	Udelukkes: 1. Primær affektiv sindslidelse 2. Organisk ætiologi

Diagnosesystemet bygger på beskrivelsen af karakteristiske psykopatologiske fænomener fremfor en stillingtagen til teoretiske årsagssammenhænge. Selvom årsagerne til udvikling af skizofreni og andre psykotiske tilstande fortsat er omdiskuterede, er det væsentligt at have kendskab til, hvilke biologiske processer i hjernen antipsykotika påvirker for at kunne tilbyde en optimal og individuel farmakologisk behandling af de psykotiske symptomer.

Det er således væsentligt for alle læger, som kommer i forbindelse med skizofrene patienter, at vide, at der hos disse patienter er påvist forskellige biologiske forstyrrelser i de dele af hjernen, der er involveret i bearbejdning af ydre eller indre indtryk. De biologiske fund er i overensstemmelse med observerede forstyrrelser i informationsbearbejdningen, der bevirker, at skizofrene patienter er specielt følsomme over for belastning med mange samtidige stimuli.

Antipsykotika beskytter mod stimulationsbelastning, men såfremt den farmakologiske behandling ikke følges op af samtidig miljøbehandling i form af skærmning mod ydre stimuli fx i form af støj og krav, vil der primært i de akutte faser kunne opstå et behov for unødvendig og uacceptabel øgning af medicindosis. Dette forhold understreger nødvendigheden af samtidig miljøbehandling, men også behovet for social intervention med henblik på at forebygge en belastet dagligdag, der vil kunne fremprovokere psykotiske recidiver.

Skizofrene sindslidelser er kendetegnet ved karakteristiske forstyrrelser af tænkning, perception og affekt samt af såkaldt positive symptomer, som hallucinationer og vrangforestillinger. Som særligt karakteristiske symptomer har man i ICD-10 først og fremmest valgt de Schneiderske første rangs symptomer (FRS) (Tabel 11). Symptomerne er dog ikke patognomoniske for

skizofrenidiagnosen, der kan stilles selvom patienten aldrig har haft første rangs symptomer. Diagnosen skizofreni bør ikke stilles ved tilstedeværelse af udtalte depressive eller maniske symptomer, med mindre de skizofrene symptomer var tilstede forud for den affektive lidelse, ligesom diagnosen heller ikke bør stilles ved åbenbar cerebral lidelse eller ved tilstande opstået i forbindelse med “stof”-intoksikation eller -abstinens.

**Tabel 11. Skizofrene første rangs symptomer (FRS) i henhold til ICD-10**

<b>Tankepåvirkningsoplevelser:</b>	Tanke-fradrag Tanke-påføring Tanke-udspredning Tanke-hørlighed
<b>Styringsoplevelser:</b>	Påførte handlinger Påførte viljeimpulser Påførte følelser
<b>Tredje-persons hørelsehøllucinationer:</b>	Kommenterende stemmer Diskuterende stemmer
<b>Legemlige påvirkningsoplevelser</b>	
<b>Vrangagtige sansningsoplevelser</b>	

## 2.1 Udredning af patienter med skizofrenisuspekte symptomer

Nyere studier tyder på, at længerevarende ubehandlet psykose forværrer langtidsprognosen. Psykotiske symptomer uden kendt årsag samt andre skizofrenisuspekte symptomer skal altid føre til umiddelbar henvisning til psykiatrisk afdeling/distriktspsykiatrisk center.

Det er væsentligt, at den læge, der først ser patienten, indsamler grundige oplysninger om aktuel og tidligere psykopatologi, varighed, grad af symptomer og eventuelle tidligere behandlingsresultater, herunder hvilke præparater, der blev anvendt og i hvilke doser, endvidere bør information om evt. misbrug indhentes. Det er ligeledes vigtigt at være opmærksom på faktorer, der påvirker antipsykotikas farmakokinetik (se kap. 5.1, side 43).

En grundig klinisk undersøgelse er vigtig for at udelukke somatisk lidelse, som årsag til de psykotiske symptomer. Dette gælder alle aldersgrupper, men er ikke mindst relevant hos ældre patienter og ved akut opstået psykose.

### 3 Behandlingsstrategi

Antipsykotika modvirker først og fremmest hallucinationer og vrangforestillinger. Hertil kommer, at de har en vis effekt på formelle tankeforstyrrelser. De fleste undersøgelser viser ingen eller ringe effekt af typiske antipsykotika på skizofrene kognitive forstyrrelser, eller på de såkaldte defektsymptomer eller negative skizofrene symptomer (Tabel 12). Et tiltagende antal undersøgelser peger derimod på, at atypiske antipsykotika har en vis effekt overfor kognitive forstyrrelser og negative symptomer.

**Tabel 12. Negative symptomer i henhold til ICD-10**

Træghed	Kontakt-forringelse
Sløvhed	Manglende fremdrift eller interesser
Affekt-affladning	Tom eller formålsløs adfærd
Initiativløshed	Indsynken i sig selv
Passivitet	Social tilbagetrækning eller ensomhedssøgen
Sprogfattigdom	

Antipsykotika har herudover en angst- og aggressionsdæmpende effekt, ligesom de nedsætter aktivitetsniveauet. Denne sederende virkning er til tider ønsket og til tider uønsket. Det skal understreges, at benzodiazepiner almindeligvis bør foretrækkes frem for antipsykotika med henblik på opnåelse af uspecifik sedering eller behandling af angstsymptomer ved akutte psykotiske episoder.

Den maksimale antipsykotiske virkning indtræder hyppigt først efter uger, og ikke sjældent efter måneders behandling. Dette gælder ikke mindst for clozapin, hvor der kan ses tiltagende effekt i op til et år efter påbegyndt behandling. Det er endnu uafklaret, hvorvidt det samme gælder for de andre atypiske antipsykotika

#### 3.1 Inddeling af antipsykotika

Antipsykotika inddeles i typiske (1. generations- eller ældre) antipsykotika, og atypiske (2. generations- eller nyere antipsykotika. En mulig virkningsmekanisme ved medikamentel antipsykotisk behandling er, at medicinen nedsætter den mængde af stimuli, der samtidigt når frem til bevidstheden jævnfør ovenstående. Herved bliver patienten bedre i stand til at bearbejde indtryk, herunder at korrigere fejlagtigt opståede forestillinger (psykotiske tanker).

## Typiske antipsykotika

De typiske antipsykotika inddeles i lavdosis, middeldosis og højdosis stoffer. Lavdosisstofferne har primært affinitet til dopaminreceptorerne, hvorimod højdosisstofferne har en bredere receptorprofil. Uanset receptorprofilen virker alle typiske antipsykotika ved at blokere mindst 70% af hjernens dopamin D<sub>2</sub>-receptorer. Lavdosisstofferne har større affinitet til dopamin D<sub>2</sub>-receptorerne, hvorfor de virker ved lavere dosis. Selvom virkningsmekanismen er den samme for alle stofferne, betyder receptorprofilen meget for bivirkningerne (Tabel 13).

**Tabel 13. Receptorbindingsprofiler for typiske antipsykotika.**

Antipsykotika	Receptorbinding				
	D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	? -1	ACH	Histamin
Lavdosis	+++	+	+	-	-
Middeldosis	+++	++	++	-	-
Højdosis	+++	++	+++	++	++

Plusserne repræsenterer skøn over graden af receptorbinding af antipsykotika baseret på tilgængelig litteratur.

Antipsykotika binder også til forskellige andre dopamin og serotonin (fx 5-HT<sub>2A</sub>)-receptorer, men den kliniske relevans heraf er usikker.

## Atypiske antipsykotika

Også de atypiske antipsykotika blokerer dopamin D<sub>2</sub>-receptorerne, men flertallet af de atypiske antipsykotika er herudover karakteriseret ved en mere udtalt affinitet til hjernens serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-receptorer end til dopaminreceptorerne, ligesom de deler affinitet til ?-1-adrenoceptorerne (Tabel 14). Affiniteten til serotonin 5HT<sub>2A</sub>-receptorerne og til ?-receptorerne er eventuelt af betydning for de atypiske stoffers mindre tilbøjelighed til at fremkalde extrapyramidale bivirkninger samt for deres formodede bedre effekt over for de negative skizofrene symptomer og over for visse kognitive forstyrrelser.

**Tabel 14. Receptorbindingsprofiler for atypiske antipsykotika.**

Antipsykotika	Receptorbinding				
	D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	? -1	ACH	Histamin
Sulpirid*	+++	-	-	-	-
Risperidon	+++	+++	++	-	-
Clozapin	+(+)	++	+++	+++	++
Olanzapin	++	++	++	+++	++

Plusserne repræsenterer skøn over graden af receptorbinding af antipsykotika baseret på tilgængelig litteratur.

Antipsykotika binder også til forskellige andre dopamin og serotonin (fx 5-HT)-receptorer, men den kliniske relevans heraf er usikker.

\* Se tekst

Det synes dog at være af lige så stor betydning, at disse stoffer i højere grad påvirker limbiske end motoriske dopaminsystemer, dvs. at de primært virker på den del af dopaminsystemet, der menes at have betydning for udvikling af positive skizofrene symptomer som hallucinationer og vrangforestillinger.

Sulpirid kan karakteriseres som delvist atypisk, idet det netop med baggrund i større affinitet til limbiske sammenlignet med motoriske dopaminreceptorer medfører færre extrapyramidale bivirkninger end typiske antipsykotika.

## 3.2 Præparatvalg

### Typiske antipsykotika

Hvad angår antipsykotisk effekt, har talrige studier ikke kunnet bekræfte væsentlige forskelle imellem typiske antipsykotika. For levomepromazin og promazin gælder dog, at den uspecifikke sederende effekt er mere udtalt end den antipsykotiske effekt. Da disse stoffer samtidig har udtalte autonome bivirkninger, har de kun en yderst begrænset plads i behandlingen af psykotiske patienter.

Ved behandling af patienter med debuterende psykose bør behandlingen i al almindelighed indledes med mindste anbefalede dosis (ækvipotent med haloperidol 2-4 mg i døgnet). Ved svære symptomer eller ved utilstrækkelig effekt efter 4-8 uger kan dosis optimeres. (Se Tabel 15)

**Tabel 15. Dosistitrering i den akutte fase hos patienter med debuterende skizofreni (ideelt scenario).**

Start med mindst anbefalet dosis (ved svære symptomer optitrer over dage)
?
Evaluer i mindst 2 uger (ved svære symptomer hyppigere)
?
Ved utilfredsstillende effekt øges dosis med 25-50%
?
Gentag evaluering x 1 ugentlig, øg om nødvendigt dosis
?
Ved bivirkninger følges Tabel 17

### Atypiske psykotika

Clozapin er ikke førstevalgspræparat. Det er imidlertid det præparat, der har den bedst dokumenterede effekt hos behandlingsresistente patienter. Det er muligt, at også de andre atypiske antipsykotika har en favorabel effekt ved behandling af patienter, der ikke har responderet på typiske antipsykotika, herunder ikke mindst på de negative symptomer og kognitive forstyrrelser.

Omvendt gælder, at patienter, der ikke har responderet på behandling med atypiske antipsykotika, vil kunne have effekt af behandling med typiske antipsykotika.

Der foreligger endnu kun begrænset dokumentation for de atypiske præparaters effekt ved akutte tilstande præget af uro og aggressivitet ligesom præparaterne for nærværende ikke fås til parenteral administration. Hos patienter, der tidligere har modtaget antipsykotisk behandling, bør man i valget af præparat tage hensyn til effekt og bivirkninger i forbindelse med tidligere behandling. (Se fx Dansk Psykiatrisk Selskabs vejledende retningslinier) Herudover bør man allerede ved ordinationen overveje, hvorvidt der på et senere tidspunkt kan blive tale om depotbehandling. Er dette tilfældet, kan det være en fordel at anvende et præparat, der findes i depotform.

Clozapin er fortsat det eneste registrerede antipsykotikum, der er helt fri for EPS (extrapyramidale bivirkninger), ligesom det har den bedst dokumenterede effekt på terapieresistente psykoser. Olanzapin medfører ligeledes få eller ingen EPS ved normal dosering, men stoffet kan give anledning til generende vægtøgning (se kap. 4.5, side 42).

Risperidon medfører sjældent generende bivirkninger i doser på 1-4 mg, men i doser på 6 mg eller herover minder stoffet i tiltagende grad om typiske antipsykotika med hensyn til bivirkningsprofil. Til gengæld er risikoen for vægtøgning mindre ved behandling med dette præparat end ved behandling med olanzapin.

**Tabel 16 Ekvivalente doser af antipsykotika**

<b>Højdosis</b>		<b>Lavdosis</b>	
Chlorpromazin	100 mg	Flupentixol	4 mg
Thioridazon	100 mg	Flufenozen	2 mg
Chlorprotixen	100 mg	Haloperidol	2 mg
Melperon	75 mg	Pimozed	2 mg
<b>Middeldosis</b>		<b>Atypiske</b>	
Perhenathixol	8 mg	Olanzapin	6 mg?
Zuclopenthixol	6 mg	Risperidon	1-2 mg?

Dosis modsvarer 100 mg chlorpromazin

## Generelt

Præparatvalget skal forestås af eller i samarbejde med en speciallæge i psykiatri eller børne/ungdomspsykiatri. Ikke mindst i behandlingen af patienter med debuterende skizofreni er det af afgørende betydning at undgå bivirkninger både af hensyn til patientens livskvalitet og den fremtidige behandlingsalliance. Såvel pga. den mildere bivirkningsprofil som den formodede effekt på kognitive forstyrrelser og negative skizofrene symptomer, vil man i

almindelighed vælge at starte behandlingen af patienter med debuterende skizofreni med et atypisk præparat. (Tabel 17)

**Tabel 17. Farmakologisk behandling af patienter med debuterende skizofreni**

<b>Dominerende kliniske symptomer</b>	<b>Præparatvalg</b>
Hallucinationer og vrangforestillinger i lettere eller middelsvær grad	Atypisk antipsykotikum eller typisk lav- eller middeldosis antipsykotikum i lave doser
”Negative” symptomer eller kognitive forstyrrelser	Atypisk antipsykotikum i doser som ovenfor anført
Angst, uro, anspændthed	Suppler med benzodiazepin. Tåler patienten ikke eller misbruges benzodiazepiner, kan i stedet tillægges højdosis antipsykotikum
<b>Bivirkninger</b>	<b>Behandling</b>
EPS	Reducer dosis eller skift til atypisk præparat. Er dette ikke muligt, kan der i stedet i den akutte fase behandles med antikolinergica, benzodiazepiner eller $\alpha$ -blokkere, afhængigt af symptomer
Autonome	Reducer dosis eller skift til præparat med smallere receptorprofil
Sedering	Ofte forbigående. Ved fortsatte symptomer, dosisreduktion eller skift til præparat uden affinitet til kolinerge eller histaminerge receptorer
Kognitive bivirkninger	Skift til atypisk præparat
Vægtøgning	Skift præparat, hvis kost/motionsvejledning er uden effekt
Alvorlige bivirkninger (MNS, knoglemarvsdepression mv.)	Se tekst side 42

Ved valget mellem typiske og atypiske stoffer må man være opmærksom på det forhold, at de fleste sammenlignende undersøgelser har anvendt for høje doser af de typiske antipsykotika, som de atypiske præparater er sammenlignet med. Hertil kommer, at også atypiske antipsykotika kan have generende bivirkninger. Hos patienter med debuterende psykose vil man kunne forvente en tilstrækkelig grad af dopamin  $D_2$ -receptorblokada ved lave doser af typiske stoffer svarende til 1-4 mg haloperidol i døgnet (Tabel 16). Alternativt til atypiske antipsykotika kan man derfor i stedet vælge at indlede behandlingen med lave doser af et lav- eller middeldosis antipsykotikum.

Det skal understreges, at optimal antipsykotisk effekt først indtræder efter uger til måneders behandling. Monoterapi bør med få undtagelser være reglen, men der findes enkelte tilfælde, hvor det af hensyn til kompliance vil være hensigtsmæssigt at supplere behandlingen med et atypisk antipsykotikum

med en mindre dosis af et depotpræparat. Ved tilstande præget af uro anbefales almindeligvis tillæg af benzodiazepiner, men supplerende af anden antipsykotisk behandling med et højdosis antipsykotikum kan være aktuelt hos urolige, angstpatienter, hos hvem benzodiazepiner er kontraindiceret (pga. paradokseffekt eller misbrug).

Uanset hvilket præparat man vælger, er det væsentligt at monitorere såvel effekt som bivirkninger nøje i forbindelse med behandlingen. Da udvikling af extrapyramidale symptomer (EPS) i forbindelse med den akutte behandling menes at prædiktere senere udvikling af irreversible, tardive dyskinesier, bør forekomst af EPS umiddelbart føre til dosisreduktion og behandlingsskift.

Ordnation af antipsykotiske præparater skal følges af nøje orientering om effekt og bivirkninger samt vejledning i diæt og motion.

### **3.3 Behandlingsfaser**

#### **Den akutte behandlingsfase**

Behandling med antipsykotika er indiceret ved de fleste akutte psykotiske tilstande, præget af hallucinatoriske oplevelser, vrangforestillinger og tankeforstyrrelser. Som anført i kap. 1 og 2, side 28-30 tyder nyere forskning på, at længerevarende ubehandlede psykotiske symptomer hos debuterende skizofrene patienter og gentagne recidiver forværrer prognosen, hvorfor mistanke om udvikling af skizofreni umiddelbart skal føre til henvisning til psykiatrisk afdeling/distriktskykiatrisk center. Også patienter med kendt skizofreni bør almindeligvis henvises til psykiatrisk afdeling/distriktskykiatrisk center, hvor behandlingen oftest kan indledes straks. Den akutte behandling skal i almindelighed forestås af speciallæge i psykiatri, men ved voldsom psykotisk uro kan akut behandling med antipsykotisk virkende medicin i sjældne tilfælde være indiceret udenfor hospitalsregi. Patienter med debuterende psykose bør så vidt muligt udredes inden behandling indledes. Angst og uro i den akutte skizofrene fase behandles almindeligvis med tillæg af benzodiazepiner, såvel hos kendte skizofrene patienter, som hos patienter med debuterende skizofreni. Mange patienter vil have behov for akut indlæggelse, men behandlingen kan i visse tilfælde gennemføres ved tæt ambulanskontakt.

Effekten på symptomer som vrangforestillinger og hallucinationer er veldokumenteret i talrige undersøgelser. Ca. 60% af patienterne oplever enten en klar bedring eller bliver symptomfri efter 6 ugers behandling med et typisk antipsykotikum, ca. 32% oplever nogen bedring, hvorimod 8% overhovedet ikke responderer på behandlingen.

Det skal understreges, at selv om psykofarmakologisk behandling bør indledes hurtigst muligt af hensyn til chancerne for varig bedring eller helbredelse, skal den, hvor det overhovedet er muligt, forudgås af grundig udredning, som anført i kap. 2.1, side 30. Det er endvidere af afgørende betydning for behandlingsforløbet, at der etableres en bæredygtig behandlingsalliance, her-

under at patienterne informeres grundigt om resultatet af udredningen samt de forventede effekter og evt. bivirkninger ved medikamentel behandling.

Den medikamentelle behandling kan ikke stå alene. Skizofrene patienter har nedsat evne til at tolerere udsættelse for mange samtidige stimuli i fx et uroligt miljø (se kap. 2, side 28). Specielt i den akutte fase bør de derfor skærmes i strukturerede og forudsigelige omgivelser, fx på en enestue med god kontakt til et begrænset antal behandlere og pårørende. Ophold i urolige omgivelser vil omvendt kunne forværre de psykotiske symptomer og øge behovet for antipsykotisk medicin.

Varigheden af den akutte psykotiske fase kan variere fra uger til måneder, afhængig af såvel sygdommens sværhedsgrad, varigheden af forudgående ubehandlet psykose, optimering og individualisering af medikamentel antipsykotisk behandling og miljøbehandling samt etablering af en god og bæredygtig alliance med patienten. Af betydning er også mulighederne for at holde patienterne fri for stof- og alkoholmisbrug.

### **Stabiliseringsfasen**

I stabiliseringsfasen efter en akut episode bør patienten fortsat behandles med det præparat, som har vist sig effektivt i den akutte fase. Såfremt der ikke er tale om bivirkninger eller utilfredsstillende behandlingseffekt, bibeholdes den oprindelige dosis, idet det forudsættes, at patienten allerede i den akutte fase er titreret ind på behandling med "lavest mulige dosis".

I denne fase bør patienterne fortsat beskyttes mod mange samtidige indtryk, men han eller hun vil i stigende grad kunne profitere af tilbud om strukturerede aktiviteter, støttende samtaler, information om/undervisning i sygdommens karakter og behandling. Miljøbehandling og den psykofarmakologiske behandling bør endvidere kombineres med socialpsykiatrisk behandling, for at sikre at patienten vender tilbage til omgivelser, der i videst muligt omfang tager hensyn til hans/hendes sårbarhed overfor psykiske belastninger.

### **Vedligeholdelsesbehandlingsfasen**

Også vedligeholdelsesbehandlingen bør i almindelighed forestås af speciallæge i psykiatri.

Den recidivforebyggende effekt af antipsykotika er veldokumenteret. Undersøgelser af skizofrene patienter, der har været uden symptomer i 1 år, har vist, at ca. 75% vil få tilbagefald inden for 1-1½ år efter seponering af den antipsykotiske medikamentelle behandling. Andre patienter vil opleve recidiv af behandlingskrævende symptomer til trods af vedligeholdelsesbehandling. Denne risiko kan mindskes ved depotbehandling formentlig på grund af færre komplianceproblemer. For en del skizofrene patienter vil antipsykotika fortsat aktivt supprimere psykotiske symptomer i den stabile fase. Hos disse

patienter gælder, at en væsentlig dosisreduktion eller seponering af behandlingen vil føre til hurtigere recidiver.

Er tilstanden stabil, og har patienten ikke længere symptomer, bør dosis forsøgsvis reduceres langsomt. Der anbefales en dosisreduktion på ca. 20% hver 6. måned til "lavest mulige effektive dosis". Det er vigtigt, at patienten i denne fase følges nøje, og patienten bør ikke afsluttes før tidligst 2 år efter seponering. Der kan gå måneder til år efter en dosisreduktion, før de psykotiske symptomer recidiverer. Patienten samt om muligt dennes familie bør derfor instrueres i at være opmærksomme på tidlige tegn på fornyet sygdomsaktivitet.

Vedligeholdelsesbehandling af patienter efter debuterende psykose skal altid forestås af en speciallæge i psykiatri.

Det har vist sig, at et flertal af debuterende skizofrene patienter i lighed med kroniske skizofrene patienter vil opleve recidiv af psykotiske symptomer ved seponering. Ved længerevarende symptomer forud for debut eller ved 2. psykotiske episode bør langsom seponering over minimum et halvt år tidligst påbegyndes efter 1-2 års symptomfrihed. Hvis patienten har haft mere end 2 psykotiske recidiver, bør man almindeligvis fortsætte vedligeholdelsesbehandlingen ("lavest mulige dosis") i mindst 5 år. Varig vedligeholdelsesbehandling vil oftest være indiceret hos patienter med mange psykotiske recidiver, samt hos patienter der som led i en skizofren tilstand har udvist svær selvdestruktiv eller aggressiv adfærd i psykotisk tilstand.

Da den sociale prognose hos skizofrene patienter ikke overraskende har vist sig at være afhængig af de kognitive skizofrene forstyrrelser, er det ikke mindst i vedligeholdelsesbehandlingen væsentligt at være opmærksom på sådanne.

### **3.4 Administrationsform**

I den akutte behandling anvendes primært den perorale administrationsform i form af tabletter. Peroral medicin i flydende form kan imidlertid være hensigtsmæssig, såfremt der er problemer i form af ambivalens eller manglende kompliance. Fraset depotbehandling har injektionsbehandling sit væsentligste indikationsområde ved tvangsbehandling. Tvangsbehandling kan kun foregå på psykiatrisk afdeling og vil derfor ikke blive beskrevet nærmere. Der henvises til lovbekendtgørelse nr. 849 af 2. december 1998 om frihedsberøvelse og anden tvang i psykiatrien samt bekendtgørelse nr. 879 af 10. december 1998 om tvangsbehandling mv. på psykiatriske afdelinger.

Depotbehandling bør ikke være initial behandling. Den kan anvendes, hvor behandling gennem længere tid skønnes indiceret, og hvor der er gentagne psykotiske recidiver med baggrund i ambivalens eller manglende compliance. Ved at fritage patienterne fra dagligt at skulle indtage medicin, kan behandlingsformen føles som en lettelse også af den motiverede patient. Depotbehandling giver bedre kontrol med den indtagne dosis, ligesom koncentration-

nen i organismen holdes mere stabil. Dette kan være en fordel ved fastholdelse af lavest mulige effektive dosis.

Ulemperne ved depotbehandling er bla., at nogle patienter føler ubehag ved injektionen eller har en oplevelse af at være umyndiggjort. Selvom depotbehandling forbedrer komplians, vil man formentlig hos en del patienter kunne opnå samme grad af komplians ved hyppig kontakt.

### 3.5 Plasmakoncentrationsmåling

Rutinemæssig måling af plasmakoncentrationer ved antipsykotisk behandling er ikke indiceret hos yngre, raske patienter. Plasmakoncentrationsmåling vil imidlertid være særdeles nyttig på nærmere beskrevne indikationer (Tabel 18). Se endvidere kap. 6.2, side 44.

**Tabel 18. Indikationer for plasmakoncentrationsmåling**

Udebleven effekt
Mistanke om medicinsvigt
Adskillelse af bivirkninger og psykotiske symptomer (fx akatysi eller psykotisk uro)
Mistanke om interaktioner (polyfarmaci)
Mistanke om ændring i farmakokinetikken (ældre, børn, patienter med somatisk lidelse)

## 4 Bivirkninger ved behandling med antipsykotika

De fleste bivirkninger kan udledes af antipsykotikas affinitet til forskellige receptorsystemer (Tabel 19 og 20).

**Tabel 19. De væsentligste bivirkninger ved typiske antipsykotika**

Antipsykotika	Bivirkninger		
	Sedering	Autonome	EPS
Lavdosis	+	+	+++
Middeldosis	++	++	++
Højddosis	+++	+++	+

Plusserne repræsenterer skøn over graden af bivirkninger af antipsykotika baseret på tilgængelig litteratur.

Bivirkningerne spiller en væsentlig rolle for såvel livskvalitet som evt. manglende komplians. De kan i vidt omfang undgås ved at tage hensyn til

den enkelte patients følsomhed ved valget af medicin og ved at monitorere såvel behandlingseffekt som bivirkninger nøje. Det er her væsentligt at være opmærksom på, at den optimale effekt af behandling med antipsykotiske præparater først indtræder efter uger til måneders behandling. Dosistitreringen skal derfor foregå langsomt.

**Tabel 20. De væsentligste bivirkninger ved atypiske antipsykotika**

Antipsykotika	Sedering	Autonome	EPS
Sulpirid	+	+	+(+)
Risperidon	+	+(+)	+(+)
Clozapin	+++	+++	-
Olanzapin	++	+(+)	(+)

Plusserne repræsenterer skøn over graden af bivirkninger af antipsykotika baseret på tilgængelig litteratur.

## 4.1 Extrapyramidale bivirkninger (EPS)

EPS er en hyppig årsag til manglende kompliance. Tidlig diagnosticering og behandling af EPS er vigtig for at modvirke udvikling af irreversible tardive syndromer. EPS eksisterer i 4 former: parkinsonisme, dystoni, dyskinesier og akatisi. Med hensyn til bivirkningernes kliniske billede og en nærmere beskrivelse af sammenhængen mellem receptorantagonisme og bivirkninger henvises til fx Dansk Psykiatrisk Selskabs vejledende retningslinjer for behandling med antipsykotika.

### Parkinsonistiske bivirkninger

Parkinsonistiske bivirkninger kan optræde fra starten af behandlingen. Bivirkningerne bør resultere i dosisreduktion eller skift til atypisk antipsykotikum. Anvendelse af antikolinerge midler bør minimeres og forbeholdes tilfælde, hvor det på grund af fx svær psykotisk uro er nødvendigt at behandle med større doser i en akut fase, eller tilfælde hvor man ikke kan overgå til atypiske antipsykotika på grund af behov for depotmedicinering eller anden parenteral administration. En anden mulighed er at supplere en depotbehandling med et atypisk præparat med henblik på reduktion af depotdosis.

### Akut dystoni

Akut dystoni ses specielt hos yngre patienter tidligt i behandlingen. Med henblik på at undgå denne ubehagelige bivirkning er det væsentligt fra starten at behandle med "lavest mulige dosis". Tilstanden behandles effektivt med biperidin parenteralt. Dystoni findes i lighed med dyskinesier i en tardiv form, der kan være irreversibel.

## **Tardive dyskinesier**

Tardive dyskinesier udvikles efter længere tids behandling. Tardive dyskinesier kan ses hos yngre patienter, men ældre patienter er specielt følsomme. Da der menes at være en sammenhæng mellem udvikling af akut EPS og senere udvikling af tardive dyskinesier, er det af afgørende betydning at undgå førstnævnte. De tardive dyskinesier vil ofte være reversible i begyndelsen, men ændres eller seponeres behandlingen ikke, vil en del tilfælde blive irreversible.

## **Akatisi**

Akatisi er en kombineret extrapyramidal og psykisk bivirkning, der er forbundet med et udtalt subjektivt ubehag. I lighed med de øvrige EPS er den primære behandling dosisreduktion eller skift til atypisk antipsykotikum. Er dette ikke muligt, kan man i stedet anvende bivirkningsmedicin i form af betablokkere, benzodiazepiner eller evt. antikolinergica.

## **4.2 Autonome/kardiovaskulære bivirkninger**

Disse bivirkninger kan primært tilskrives blokaden af kolinerge og noradrenerge receptorer. De antikolinerge bivirkninger svarer til, hvad der i endnu højere grad ses ved tricykliske antidepressiva, dvs. mundtørhed, dilaterede pupiller, akkomodationsvanskeligheder, øget hjerteaktion, nedsat mavesyresekretion, nedsat tarmmotilitet, urinretention og forsinket/nedsat ejakulation. Pga. risikoen for udvikling af antikolinergt syndrom med svimmelhed, konfusion og evt. synshallucinationer er antipsykotika med antikolinerg effekt kontraindiceret hos ældre patienter samt hos patienter med organisk hjerne-skade, der disponerer til udvikling af delir. Samtidig behandling med tricykliske antidepressiva og et antikolinergt virkende antipsykotikum evt. kombineret med et antiparkinsonmiddel medfører øget risiko for udvikling af kolinergt syndrom.

Antinoradrenerge bivirkninger er bl.a. sedering, hypotension og takykardi. Højdosis antipsykotika og visse atypiske antipsykotika kan i sjældne tilfælde medføre EKG forandringer i form af forlængelse af QT-intervallet og afladning/forsænkning af T-takkerne. Se endvidere afsnittet "Behandling med antidepressiva" kap. 4 side 19. Før behandling af patienter med mulig kardiovaskulær lidelse indledes, bør der især ved behandling med højdosis præparater foretages EKG-kontrol.

Clozapin kræver specielle forholdsregler.

## **4.3 Psykiske bivirkninger**

Psykiske bivirkninger kan delvis tilskrives dæmpning af psykiske funktioner med baggrund i dopaminblokering. Dette er i visse tilfælde tilsigtet, men kan i andre opleves som en generende bivirkning. Atypiske antipsykotika synes i

mindre grad at have denne bivirkning, der også kan imødegås ved behandling med lave doser af typiske præparater. Antipsykotika kan endvidere give anledning til sedering, svækket bevidsthed og hukommelsesforstyrrelser. Disse bivirkninger tilskrives primært stoffernes affinitet til kolinerge og histaminerge receptorer.

#### **4.4 Prolactinøgning**

Prolactinøgning skyldes blokering af dopaminreceptorer i hypothalamus og hypofysen. Symptomerne er brystspænding, galactoré samt nedsat menstruationshyppighed og varighed. De behandles med dosisnedsættelse eller præparatskift.

#### **4.5 Vægtøgning**

Vægtøgning kan specielt være et problem ved behandling med clozapin eller olanzapin, men ses også ved behandling med andre antipsykotika. Man bør fra starten af behandlingen orientere patienterne om risikoen og i øvrigt tilbyde diætvejledning/vejledning om motion.

#### **4.6 Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)**

MNS er en sjælden, men meget alvorlig bivirkning ved behandling med antipsykotika. Syndromet viser sig ved et eller flere af følgende symptomer: EPS (parkinsonisme, evt. dystone træk), autonome forstyrrelser (forhøjet temperatur og puls, labilt blodtryk, sved) og bevidsthedsændringer (stupor, forvirring, mutisme, coma). Laboratorieundersøgelser viser ofte leucocytose og forhøjet kreatininkinase (CK) (ikke specifik for MNS), evt. elektrolytforstyrrelser og forhøjede leverenzzymer.

Selvom MNS formentlig er sjældnere ved behandling med clozapin, forekommer syndromet, og det er som regel hos disse patienter fulgt af EPS. Clozapin kan endvidere give forhøjelse af CK uden kliniske tegn på MNS.

Hvis der ikke gribes ind i tide vil MNS i ca. 20% af tilfældene ende letalt, ofte på grund af respirationsstop, kardiovaskulær kollaps eller myoglobulin-uri med nyresvigt. Nogle tilfælde ender med irreversible neurologiske defekter. Med baggrund i den sjældne forekomst er dokumentationen for valg af behandling mangelfuld. Patienterne bør overflyttes til intensivt afsnit med henblik på symptomatisk behandling. Herudover kan anvendes dopaminagonister og/eller muskelrelaksantia. Der henvises til relevant faglitteratur.

#### **4.7 Bloddyskrasi**

Bloddyskrasi ses specielt ved anvendelse af clozapin, hvor hyppigheden er 1%. Behandlingen er en psykiatrisk speciallægeopgave, hvor der foretages ugentlig kontrol af leucocytal og differentialtælling i de første 18 uger, ef-

terfulgt af kontrol med 1 måneds mellemrum eller ved tegn på infektion. Hyppigheden af bloddyskrasi ved behandling med antipsykotika er skønsmæssig 0,01%.

## 4.8 Epileptiske anfald

Epileptiske anfald ses specielt ved behandling med clozapin eller ved kombineret antipsykotisk og antidepressiv medikamentel behandling. Alle antipsykotika sænker dog krampetærsklen.

# 5 Interaktioner og kontraindikationer

## 5.1 Interaktioner

Mange psykofarmaka interagerer, fordi de nedbrydes via de samme enzym-systemer i leveren. Ikke mindst cytokrom P 450 (CYP) spiller en stor rolle for de klinisk relevante interaktioner. Se Tabel 21.

**Tabel 21. Vigtige interaktioner mellem antipsykotika og andre farmaka**

CYP-induktion (? nedsat plasmakoncentration)	Carbamazepin, phenytoin, barbiturater, ormepræparater
CYP-inhibition (? øget plasmakoncentration)	SSRI-præparater, visse tricykliske antidepressiva, isoniazid, methylphenidat, erythromycin, visse benzodiazepiner m.fl.

## 5.2 Kontraindikationer

Med hensyn til udredning henvises til kap. 2, side 30. Ved den neurologiske undersøgelse af patienten må man være opmærksom på evt. parkinsonistiske eller andre motoriske symptomer, som vil kunne forværres ved behandlingen eller forveksles med bivirkninger. Der skal endvidere udspørges om epileptiske symptomer, idet antipsykotika som anført ovenfor nedsætter krampetærsklen. Dette gælder især clozapin. Såfremt en patient med epilepsi sættes i behandling med antipsykotisk virkende medicin, er det væsentligt at være opmærksom på, at antiepileptika kan øge omsætningen af antipsykotika, se kap. 5.1. Der skal udspørges om tidligere allergiske reaktioner over for antipsykotika. Der vil ofte være krydsallergi inden for samme kemiske gruppe. Snævertvinklet glaucom, vandladningsbesvær og ortostatisk hypotension udgør relative kontraindikationer over for behandling med især traditionelle højdosis præparater og andre antipsykotika med affinitet til det adrenerge og kolinerge system. Stærkt nedsat leverfunktion bør udelukkes.

For en nærmere omtale af behandling med antipsykotika i forbindelse med graviditet og amning henvises fx til Dansk Psykiatrisk Selskabs vejledende retningslinjer.

## 6 Ældre patienters specielle forhold

Indikationerne for behandling af ældre patienter med antipsykotika er de samme som for yngre patienter. Der henvises til kap. 2, 3 og 7. Der er vigtigt at være opmærksom på, at ældre er specielt følsomme over for såvel antipsykotikas virkninger som bivirkninger. Dette skyldes formentlig en kombination af aldersbetinget nedsættelse af aktiviteten af forskellige transmitter-systemer i hjernen og en nedsat udskillelse af farmaka. Behandlingen bør varetages af eller foregå i samarbejde med speciallæge i psykiatri.

### 6.1 Præparatvalg

Højdosisstoffer må frarådes i behandlingen af ældre. Bedst egnede er dopaminselektive stoffer som haloperidol i en lav dosering på 0,5 - 2 mg i døgnet. Ved behandling med lavdosis antipsykotika må man imidlertid være opmærksom på ældre patienters øgede tilbøjelighed til at udvikle EPS i form af parkinsonisme, akatasi og ikke mindst tardive dyskinesier. Ud over haloperidol kan andre lav- eller middeldosis præparater anvendes i ekvipotente doser. Risperidon i lave doser synes ligeledes generelt at tåles godt af ældre patienter. Selvom præparatet i mindre grad giver anledning til udvikling af EPS end de typiske antipsykotika, kan også dette stof medføre motoriske bivirkninger, ligesom der er risiko for udvikling af hypotension pga. affinitet til  $\alpha_1$ -receptorer. Klinisk erfaring har vist, at behandling med risperidon i høje doser kan medføre dødsrigdom. Erfaringerne med olanzapin til ældre er begrænsede.

### 6.2 Bivirkninger

Såvel den aldersbetingede nedsættelse af bl.a. dopamin- og acetylkolinaktiviteten i hjernen som den nedsatte udskillelse resulterer i øget følsomhed over for toksiske virkninger. Hertil kommer, at både organisk hjerneskade og anden somatisk lidelse øger følsomheden over for antipsykotika, ligesom polyfarmaci kan give anledning til interaktioner.

Mange ældre patienter er samtidigt i langvarig behandling for somatisk lidelse, og plasmakoncentrationsmåling skal anvendes ved dosisændringer, komplicerende somatisk sygdom, ændringer i tilstanden eller ved ordination eller seponering af andre farmaka. Der skal desuden hos ældre foretages plasmakoncentrationsmåling i 2. uge efter behandlingens påbegyndelse.

Ældre får hyppigere end yngre parkinsonistiske og dyskinetiske bivirkninger. Man må endvidere være specielt opmærksom på mulige kardiovaskulære og autonome bivirkninger. Såvel EPS som orthostatisk hypotension og sebering kan resultere i ophævelse af gangfunktion, medicininduceret sengeleje og frakturer. Højdosispæparater med affinitet til kolinerge og histaminerger

receptorer kan udover sedering resultere i udvikling af pseudodemens og delir, hvorfor disse præparater ikke bør anvendes i behandlingen af ældre.

Bivirkningsmedicin (antikolinergica) er ligeledes relativt kontraindiceret på baggrund af risiko for udvikling af amnesi eller delir.

## **6.3 Specielle forhold ved specifikke tilstande hos ældre**

### **Skizofreni (F20)**

Ca. 10% af ældre skizofrene patienter har sent indsættende debut. Disse patienter synes i lighed med unge debuterende skizofrene patienter at være mere følsomme over for antipsykotikas effekt. Dertil kommer, at symptomer som hallucinationer og vrangforestillinger ofte vil blege af med alderen hos tidligere debuterende skizofrene patienter. De milde symptomer kombineret med øget følsomhed over for virkninger og bivirkninger bevirker, at dosisreduktion eller seponeringsforsøg må anbefales hos ældre skizofrene patienter. Der er som hos yngre patienter en betydelig risiko for recidiv af psykotiske symptomer, og dosisreduktionen bør derfor foregå langsomt og under nøje observation. En dosisreduktion på ca. 20% hver 6. måned til lavest mulige effektive dosis eller seponering anbefales. Ved nystartet behandling anbefales hos ældre patienter med skizofreni en begyndelsesdosis på ca. 25% af normal dosis hos yngre voksne. Dosisøgning bør foregå langsomt, ligesom det af hensyn til bivirkningerne ofte vil være en fordel at dele dosis op i 2 doser. Med hensyn til præparatvalg henvises til ovenstående.

### **Enkeltparanoia (F22.0)**

Behandling med antipsykotika bør forsøges ved kroniske paranoide psykoser hos ældre (tidligere benævnt parafreni). Der bør benyttes beskedne doser. Behandlingen bør forstås af eller foregå i samarbejde med speciallæge i psykiatri.

### **Akut organisk psykosyndrom (delir, konfusionel psykose, F05.0 - F 05.1)**

Behandlingen af akut organisk psykosyndrom med antipsykotika bør forestås af eller foregå i samarbejde med speciallæge i psykiatri.

Ved akut organisk psykosyndrom skal behandlingen primært rettes imod den legemlige lidelse, specielt bør man være opmærksom på elektrolyt- og væskeforstyrrelser, hypotension, hypoksi eller infektion. Al ikke livsnødvendig medicin bør seponeres, da medikamantelle bivirkninger kan medføre delir. Akut organisk psykosyndrom kan være ledsaget af stærk emotionalitet med angst og aggressivitet.

Såfremt den tilgrundliggende årsag er identificeret, kan antipsykotika være indiceret ved ledsagende stærk emotionalitet, angst, tristhed, vrede eller korpulig aggressivitet. Der er tale om symptomatisk behandling af delelementer

i deliret. Antipsykotika kan hæmme orienteringen og dermed forlænge delir episoden. Simpel motorisk uro og gener for omgivelserne, der ikke har baggrund i paranoidt betonet aggressivitet, responderer dårligt på behandling med antipsykotika. Er der tale om stærk emotionalitet med angst og aggressivitet til trods for somatisk behandling, kan normal døgnrytme forsøges genetableret ved hjælp af primært dopaminselektive stoffer, fx haloperidol 2 mg til natten. Dosis bør hurtigst muligt reduceres svarende til 0,5 - 1 mg haloperidol i døgnet, ligesom der bør tages stilling til en seponeringsdato. Behandlingsvarigheden bør almindeligvis ikke overskride en uge. Motorisk uro og gener fra omgivelserne, der ikke har baggrund i paranoidt betonet aggressivitet responderer ofte dårligt på behandling med antipsykotika. Motorisk uro og handlekraft bør behandles med omsorg og ikke antipsykotika.

## 6.4 Demens (F00-F03)

Antipsykotika bør kun i velindicerede særtilfælde anvendes i demensbehandlingen. Behandling ud over en uge bør enten forestås af eller foregå i samarbejde med speciallæge i psykiatri. Antipsykotisk medikamentel behandling medfører stor risiko for forværring af de kognitive forstyrrelser samt hæmning af patientens funktionsformåen. Der er ingen effekt af antipsykotika på simple adfærdsforstyrrelser som rastløshed, råben, krænkelser af medpatienters territorium eller natteuro. Præparaterne har en vis effekt på fysisk aggressivitet på baggrund af nedsat impuls kontrol samt demensbetingede hallucinationer og vrangforestillinger.

Det er væsentligt at være opmærksom på, at vrangforestillinger og hallucinationer kan være et led i et delir, der kræver somatisk intervention.

# 7 Andre indikationer for antipsykotisk medikamentel behandling

Antipsykotisk medikamentel behandling har vist sig virkningsfuld ved de i Tabel 22 nævnte tilstande, der alle skal medføre viderehenvisning til psykiatrisk afdeling/distriktspsykiatrisk center.

**Tabel 22. Andre indikationer for behandling med antipsykotika**

F21	Skizotypi
F22	Paranoide tilstande
F25	Skizo-affektive tilstande
F30-31	Manisk episode med psykotiske symptomer
F33	Depressiv episode med psykotiske symptomer

Akut organisk psykosyndrom er beskrevet i kap. 6.3, side 45.

## **7.1 Psykotiske tilstande med relation til misbrug (F1x.5)**

Behandlingen bør forestås af eller foregå i samarbejde med speciallæge i psykiatri. Indikationen skal altid stilles af speciallæge i psykiatri. Efter en passende observationsperiode kan behandling med antipsykotika være relevant. I tilfælde med recidiverende misbrugsudløst psykose kan der være indikation for langtidsbehandling. Man må være opmærksom på, at antipsykotika nedsætter krampetærsklen.

## **7.2 Andre tilstande**

Ved forskellige psykiske udviklingstilstande og andre psykiske forstyrrelser med debut i børne- og ungdomsårene og med mental retardering med psykotiske symptomer, kan behandlingen med antipsykotika af og til være indiceret. Der er altid tale om børnepsykiatrisk speciallægebehandling. Der henvises i øvrigt til afsnittet om børn, kap. 3, side 53.



# Behandling af børn med antidepressiva, antipsykotika og centralstimulerende midler

---

<b>1. Indledning .....</b>	<b>50</b>
<b>2. Behandling med antidepressiva.....</b>	<b>50</b>
2.1 Behandling af depression (F32 og F33).....	51
2.2 Behandling af OCD .....	53
<b>3. Behandling med antipsykotika .....</b>	<b>53</b>
<b>4. Behandling med centralstimulerende midler.....</b>	<b>53</b>
4.1 Diagnose og behandling .....	53
4.2 Bivirkninger.....	54
4.3 Behandlingsstrategi.....	54

# 1 Indledning

Behandling af børn med psykiske lidelser består dels i sociale og/eller pædagogiske tiltag, dels i psykoterapeutisk behandling og i nogle tilfælde endvidere i medikamentel behandling med psykofarmaka.

Undersøgelser af hyppigheden af psykiatriske lidelser blandt børn viser meget varierede tal for behandlingskrævende tilstande. Udenlandske undersøgelser antyder, at op mod 15% af børn under 18 år på et eller andet tidspunkt vil opfylde kriterierne for en behandlingskrævende lidelse. I øjeblikket kommer børne- og ungdomspsykiatrien i Danmark i kontakt med ca. 0,4% af denne patientgruppe.

Medikamentel behandling af børn med psykiske lidelser er et kontroversielt emne. Anvendelsen af psykofarmaka til børn under 18 år har været stigende (med 29% i perioden 1997-98), hvilket især skyldes en stigning i forbruget af SSRI-præparater. Også forbruget af det centralstimulerende middel Ritalin er steget (med 17% i perioden 1997-98).

Hvad angår børns specielle forhold vedrørende psykofarmakabehandling, er det vanskeligt entydigt at angive, hvornår man er barn, og hvornår man er voksen, men efter puberteten og med stigende alder kan indikationsområder og behandlingsprincipper, som de er beskrevet hos voksne, appliceres for de flestes vedkommende. Specielle forhold gør sig imidlertid gældende hos børn før puberteten. Generelt er dokumentationen for anvendelsen af psykofarmaka til børn mere sparsom end til voksne. Der er større uklarhed vedrørende korrekt dosering, og hvorledes medicinen omsættes i kroppen farmakokinetisk.

I det følgende er beskrevet de specifikke forhold, som gør sig gældende for behandling af børn før puberteten. Som det fremgår af det følgende afsnit, skal iværksættelse af psykofarmakabehandling af børn foretages af speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri. Når der iværksættes en medikamentel behandling bør denne altid kombineres med, sociale foranstaltninger, pædagogisk intervention og psykoterapi, hvor det er relevant.

## 2 Behandling med antidepressiva

Behandling med såvel de traditionelle tricykliske antidepressiva som nyere SSRI-præparater til børn er dårligere dokumenteret end til voksne.

Indikationsområdet for SSRI-præparaterne er principielt det samme som hos voksne, det vil primært sige depressive tilstande (F32 og F33), obsessiv-kompulsive tilstande (OCD), dvs. sygdomme med svære tvangssymptomer (F42) samt visse angsttilstande (F93). Den klareste dokumentation foreligger for obsessiv-kompulsive tilstande, hvor flere undersøgelser af forskellige SSRI-præparater viser, at disse præparater er placebo overlegne i korttidsbehandling.

Der er ikke udført befolkningsundersøgelser blandt danske børn, som dokumenterer de forskellige tilstandes hyppighed. På baggrund af udenlandske undersøgelser, herunder også nordiske, anslås prævalensen af depression blandt børn i skolealderen til 1-2% og blandt unge til 3-5%. Hyppigheden af OCD blandt børn og unge anslås til 1-1½%. Omfanget af angsttilstande er ukendt, men ligger skønsmæssigt på et par procent.

## **2.1 Behandling af depression (F32 og F33)**

Det skal indledningsvist indskærpes, at diagnosen bør verificeres af speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri/psykiatri. Symptomerne hos børn er ofte vanskeligere at fortolke end hos voksne. Børn er ofte præget af andre sygdomstilstande, hvilket kan gøre en diagnostisk afklaring vanskelig, endvidere kan variationen i forhold til normal adfærd, sociale forholds indflydelse osv. være vanskelig at afklare. Der bør før stillingtagen til evt. medikamentel behandling være et godt kendskab til barnet og familiens situation. Andre behandlingsformer, herunder forskellige former for psykoterapi, bør være overvejet.

### **Diagnoseklassifikation og bedømmelse af depressionens sværhedsgrad.**

Depressionsdiagnosen stilles hos børn efter samme kriterier som hos voksne (ICD-10). Desuden er der, under hensyntagen til den komorbiditet som hyppigt optræder hos børn med depression, tilføjet diagnosen depressiv adfærdsforstyrrelse (F92.0). Principielt kan en depression hos et barn inddeles efter sværhedsgrad og type på samme måde som hos voksne afhængigt af antallet af depressionskriterier, som er opfyldt, samt af tilstedeværelse af psykotiske symptomer og/eller melankoliformt syndrom.

Kliniske undersøgelser viser, at yngre børn med depression oftere har psykotiske symptomer end ældre børn med depression. Hos alle børn er symptomer i form af irritabilitet mere fremtrædende end hos voksne. Der ses hyppigere stemningssvingninger, sjældnere psykomotorisk hæmning, søvnforstyrrelser og døgnvariation end hos voksne med depression.

### **Indikation for behandling med antidepressiva**

Behandlingserfaringerne er mere begrænsede for børn end voksne. Undersøgelser af tricykliske antidepressiva har ikke kunnet dokumentere, at de i depressionsbehandlingen afviger fra placebo. Undersøgelser af SSRI-præparater har vist effekt i depressionsbehandling.

### **Behandlingsstrategi**

Som nævnt indledningsvis forudsættes det, at barnet er udredt ved speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri eller voksenpsykiatri med særligt kendskab

til børn, inden en medikamentel behandling iværksættes. Ved mistanke om depressive symptomer hos et barn skal barnet således altid henvises til udredning i børne- og ungdomspsykiatrien.

Lettere depressive tilstande behandles primært med oplysning og information om tilstanden (psyko-edukation), aflastning og støttende psykoterapeutiske tiltag over for barnet og dennes familie. Ved sværere depression kan medicin være påkrævet. Medikamentel behandling bør overvejes, når der ikke er effekt af ovenstående tiltag, eller når der optræder melankoliformt syndrom og/eller psykotiske symptomer, eller hvis barnet har selvmordstanker. Endelig bør medikamentel behandling overvejes, når der er tale om tilbagevendende depression.

### **Behandlingsfaser, dosering og plasmakoncentrationsmåling**

Såvel akut behandling af depression, vedligeholdelsesbehandling samt profylakse skal iværksættes af speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri/psykiatri. Principperne er som beskrevet i afsnittet om behandling med antidepressiva, kap. 3.5, side 16. Vedligeholdelsesbehandling samt profylakse kan i samråd med speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri/psykiatri varetages af den praktiserende læge.

Der er ikke udført studier til dosis/virkningsbestemmelse blandt børn, som kan udstikke klare retningslinjer for en optimal dosis.

### **Kombinationsbehandling**

Kombinationsbehandling af børn med depression og insufficient behandlingsrespons på antidepressiva skal varetages af speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri. Medikamentel behandling bør altid kombineres med andre behandlingsmæssige tiltag (psykologiske og sociale behandlingsmetoder).

### **Interaktioner**

Interaktioner er formentlig identiske med dem som ses hos voksne patienter, men der findes ingen sikker dokumentation herfor.

### **Bivirkninger**

Bivirkninger af SSRI-præparater er hos børn stort set de samme som beskrevet hos voksne. De udførte undersøgelser og den kliniske erfaring gennem 10 års behandling med disse præparater viser, at præparaterne generelt er sikre og kun medfører lette til moderate bivirkninger. Der er ikke beskrevet langtidsbivirkninger, og man har ingen dokumenteret viden om, hvorledes SSRI-præparater påvirker en hjerne i udvikling.

## **2.2 Behandling af OCD**

Diagnosen skal verificeres af en speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri/psykiatri. Der foreligger flere undersøgelser som dokumenterer SSRI-præparaters virkning i behandlingen af OCD hos børn. Ved lettere OCD-symptomer bør behandlingen primært bestå i psyko-edukation, kognitiv adfærdsterapi og støtte. Hvor symptomerne er sværere er SSRI-præparater førstevalgspræparat. Denne behandling skal iværksættes af speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri/psykiatri.

OCD kræver i mange tilfælde en langvarig behandling. Vedligeholdelsesbehandling kan i samråd med speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri/psykiatri varetages af den praktiserende læge.

Kombinationsbehandling af børn med svær OCD og med insufficient behandlingsrespons på SSRI-behandling alene skal varetages i børne- og ungdomspsykiatrisk/psykiatrisk regi.

## **3 Behandling med antipsykotika**

Psykotiske tilstande hos børn er yderst sjældent optrædende. Ved mistanke om psykotiske symptomer hos et barn, skal barnet altid vurderes af speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri, eller for ældre børns vedkommende af voksenpsykiater med erfaring i behandling af yngre patienter. Psykotiske symptomer optrædende i forbindelse med mani kan ses hos børn før puberteten. Skizofreni kan optræde før puberteten, men er meget sjælden. Psykotiske symptomer kan endvidere optræde ved andre børnepsykiatriske tilstande, herunder især gennemgribende udviklingsforstyrrelser (infantil autisme og Aspergers syndrom). Det kan dog her være vanskeligt at skelne, om symptomerne er udtryk for nyopståede psykotiske symptomer eller led i en udviklingsforstyrrelse.

Andre indikationer for anvendelse af antipsykotika til børn omfatter Tourettes syndrom, hvor enkelte videnskabelige undersøgelser viser god effekt hos en del patienter. Et muligt anvendelsesområde er voldsom, aggressiv og impulsiv adfærd, destruktiv eller selvdestruktiv adfærd samt opmærksomhedsforstyrrelser. Hvad angår disse tilstande er der ikke videnskabelige undersøgelser, som kan dokumentere præparaternes effekt, og behandlingen skal altid varetages af en speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri/psykiatri.

## **4 Behandling med centralstimulerende midler**

### **4.1 Diagnose og behandling**

Hyperkinetisk forstyrrelse (F90) er karakteriseret ved motorisk uro, opmærksomhedsforstyrrelser og udtalt impulsivitet. Tilstanden benævnes i ameri-

kansk litteratur ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), mens betegnelsen DAMP (disorder of attention, motor control, and perception) har vundet indpas i de nordiske lande. De diagnostiske betegnelser er ikke helt identiske, men kernegruppen af de beskrevne børn er den samme. Hyppigheden af svær opmærksomhedsforstyrrelse/hyperkinetisk forstyrrelse skønnes at være 1-2% af børn i 7-8 års alderen. Der ses flest drenge med tilstanden. Talrige undersøgelser har dokumenteret, at behandling med centralstimulerende midler til børn med hyperkinetisk forstyrrelse har en udtalt gavnlig virkning på ca. 75% af børnene. Den medikamentelle behandling med centralstimulerende midler afhjælper koncentrations- og opmærksomhedsproblemerne og mindsker impulsiviteten.

Inden iværksættelse af evt. medikamentel behandling ved hyperkinetisk forstyrrelse er det vigtigt at sikre sig, at barnet udviser hyperkinetisk adfærd, opmærksomhedsforstyrrelse og impulsivitet i mange forskellige situationer, herunder i såvel skole, hjem som i undersøgelsessituationen, og at der således ikke er tale om uro og koncentrationsproblemer, som bunder i primære, miljømæssige grunde. Endvidere skal man sikre sig, at administrationen af behandlingen kan foregå forsvarligt. Inden behandling med centralstimulerende midler iværksættes, skal barnet udredes ved speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri eller på børnepsykiatrisk afdeling, hvor man har mulighed for at vurdere, i hvor høj grad neurobiologisk dysfunktion som baggrund for hyperkinetisk forstyrrelse spiller sammen med eventuelle miljømæssigt indvirkende faktorer.

## **4.2 Bivirkninger**

Behandlingen har få bivirkninger. De fleste aftager efter at kroppen har vænnet sig til medicinen. Den medicindosis, barnet får, er beskeden. Mange års erfaring med behandlingen viser, at der ikke er risiko for tilvænnning. Som forbigående bivirkning kan ses nedsat appetit, mavesmerter og indsovningsbesvær. Hos nogle børn ses tendens til tristhed og gråd. Hos enkelte kan denne være vedvarende og have en sådan karakter, at behandlingen må ophøre. Angst og depression ses sjældent som bivirkning. Hos børn som er disponerede, kan der ses udvikling af tics. Enkelte undersøgelser tyder dog på, at man ved fortsat behandling med medicinen atter vil se ophør af disse tics.

## **4.3 Behandlingsstrategi**

Behandlingen vil ofte forløbe over en årrække evt. afbrudt af pauser med medicinen, hvor speciallægen i børne- og ungdomspsykiatri vurderer, om barnet efterhånden er i stand til at klare sig uden medicin. Tidligere standsede man behandlingen omkring puberteten, men nu fortsætter man undertiden behandlingen ind i voksenalderen.

Den medikamentelle behandling af svær opmærksomhedsforstyrrelse kan aldrig stå alene. Det er under alle omstændigheder vigtigt at kombinere behandlingen med pædagogiske tiltag. Hvis ikke pædagogiske tiltag har til-

strækkelig effekt, kan speciallægen i børne- og ungdomspsykiatri forsøge behandling med medicin. Det er væsentligt at bemærke, at den medikamentelle behandling forudsætter et relevant pædagogisk miljø samt støtte for barnet såvel fagligt som personlighedsmæssigt, hvilket giver barnet mulighed for at kompensere for sine vanskeligheder.



## Bilag 1 Vejledning i brug af Hamiltons Depressionsskala

### 1. Nedsat stemningsleje

Dette item dækker såvel den verbale som den non-verbale tilkendegivelse af patientens oplevelse af tristhed, nedtrykthed, modløshed og hjælpeløshed.

0. Neutralt stemningsleje.
1. Kun på direkte udspørgen tilkendegives mere modløshed og tristhed end normalt.
2. Patienten tilkendegiver spontant at være mere modløs og trist end normalt.
3. Patienten viser yderligere non-verbale tegn på nedsat stemningsleje, fx gennem grådtendens eller direkte gråd, bleg og ufrisk ansigtsfarve med fx panderynker, usikker stemmeføring osv.
4. Patientens verbale ytringer om modløshed og hjælpeløshed eller de non-verbale ytringer farver interviewet, idet de ikke lader sig aflede.

### 2. Selvbebrejdelse og skyldfølelse

0. Ingen selvbebrejdelse eller skyldfølelse.
1. Vage selvbebrejdelser, fx om ikke at slå til eller at have svigtet.
2. Selvbebrejdelser eller skyldfølelse er mere tydeligt til stede.
3. Svær skyldfølelse, patienten vil ofte give udtryk for, at han føler, at den aktuelle lidelse er en form for straf. Patienten kan på det intellektuelle plan kan korrigeres herfor.
4. Skyldfølelse fastholdes urokkeligt selv efter forsøg på korrektion, således at der er tale om en vrangforestilling.

### 3. Suicidale impulser

0. Ingen suicidale impulser.
1. Patienten føler, at livet ikke er værd at leve, men uden ønske om at dø.
2. Patienten har ønske om at dø, men ikke planer om at berøve sig livet.
3. Patienten fremsætter planer om at begå selvmord.
4. Patienten har indenfor dagene op til undersøgelsestidspunktet forsøgt at begå selvmord.

### 4. Indsovningsbesvær

0. Intet indsovningsbesvær.
1. Patienten har en enkelt gang eller to gennem de sidste tre dage haft indsovningsbesvær.

2. Patienten har konstant gennem de sidste tre dage haft indsovningsbesvær.

### 5. Afbrudt søvn

Herved forstås, at patienten en eller flere gange i nattens løb vågner for atter at falde i søvn.

0. Ingen tidlig morgenvågning.
1. Lejlighedsvis optræden.
2. Regelmæssig optræden.

### 6. Tidlig morgenvågning

Herved forstås, at patienten vågner tidligt om morgenen og ikke kan falde i søvn igen.

0. Ingen tidlig morgenvågning.
1. Lejlighedsvis optræden.
2. Regelmæssig optræden.

### 7. Arbejde og interesser

Herved forstås både udført arbejde og motivation. Det skal bemærkes at vurderingen af den fysiske manifestation af træthed er inkluderet i item 13.

0. Vanlig arbejdsaktivitet og vanlige interesser.
1. Følelse af insufficiens i forbindelse med daglige aktiviteter.
2. Manglende motivation til at beskæftige sig med daglige aktiviteter.
3. Patienten er meget længere om at udføre de daglige aktiviteter.
4. Patienten er indlagt og ubeskæftiget i afdelingen trods tilbudte aktiviteter. Herunder også hvis patienten skal hjælpes med de daglige fornødenheder.

### 8. Hæmning (generelt)

Dette item omfatter ændringer i talens og tankegangens tempo og ændringer i det motoriske tempo.

0. Normal verbal aktivitet og normal motorisk aktivitet med adækvat mimik.
1. Let stivnet mimik eller let træghed i replik.
2. Tydelig nedsættelse af og pauser i talens tempo og tvivlsom eller let hæmning af mimikken.
3. Interviewet er væsentligt forlænget pga. af den lange latenstid og kortfattede besvarelser eller meget nedsat motorisk tempo.
4. Det er næsten umuligt at gennemføre interviewet, fordi den motoriske hæmning grænser til eller omfatter stupor.

## 9. Agitation

0. Ingen psykomotorisk agitation. Bevægelseshastigheden, specielt gestikulation vanlig.
1. Let pillen, let urolig position i stolen, let kradsen i håret.
2. Mere urolig position i stolen, håndervridende osv.
3. Meget urolig, fx må op og stå nogle gange under interviewet.
4. Patienten går rundt i undersøgelsesstuen, således at interviewet foregår med patienten gående omkring.

## 10. Psykisk angst

Omfatter manglende evne til at slappe af, irritabilitet, bekymring over bagateller, frygt, panik.

0. Patienten er hverken mere eller mindre anspændt og selvusikker end vanligt.
1. Når det er tvivlsomt om patienten er mere usikker og irritabel end vanligt.
2. Når patienten mere tydelig giver udtryk for at være ængstelig, bange eller irritabel. Det påvirker dog ikke patientens dagligdag, da bekymringen stadig kun drejer sig om mindre ting.
3. Ængstelsen og usikkerheden er undertiden vanskeligere at kontrollere, fordi bekymringen drejer sig om større krænkelser eller skader, som eventuelt kan ske i fremtiden. Fx kan angsten føles som panik, dvs. overvældende frygt.
4. Følelsen er så ofte til stede, at den tydeligt påvirker patientens dagligdag.

## 11. Somatisk angst

Omfatter de fysiologiske angstmanifestationsformer: Gastrointestinale ("sommerfugle" i maven, diarré, mavekrampe), kardiovaskulært (palpitationer), respiratorisk (hyperventilation), øget svedtendens, rysten på hænder, "indre uro" og mundtørhed.

0. Patienten er hverken mere eller mindre optaget af somatisk angstoplevelse end vanligt.
1. Når patienten lejlighedsvis har svage oplevelser, såsom mavesymptomer, sveden eller rysten. Beskrivelsen er imidlertid vag og tvivlsom.
2. Når patienten fra tid til anden føler mavesymptomer, sveden, rysten osv. Symptomerne gør ikke patienten uarbejdsdygtig og påvirker stadig ikke patientens dagligdag.
3. De fysiologiske angstmanifestationer er tydelige og undertiden meget ængstende. Påvirker undertiden patientens dagligdag.

4. De fysiologiske angstmanifestationer er talrige, vedvarende og gør undertiden patienten uarbejdsdygtig. Påvirker tydeligt patientens dagligdag.

## 12. Gastrointestinale symptomer

0. Vanlig appetit og tarmfunktion.
1. Lettere appetitnedsættelse eller tyngdefornemmelse i abdomen.
2. Sværere appetitnedsættelse (fx hvis patienten hyppigt skal nødes til at spise) og/eller ved nedsat tarmfunktion, evt. med krav om laksantia.

## 13. Somatiske symptomer (generelt)

Dette item omfatter ikke alene diffuse fænomener som tyngdefornemmelse eller trykken i lænd, ryg, nakke og hovedregion, men også træthed eller let trættelighed.

0. Patienten er hverken mere eller mindre træt eller smerteoptaget end vanlig.
1. Patienten har en følelse af muskeltræthed eller andet legemligt ubehag.
2. Patienten er tydelig eller konstant træt og udmattet og/eller besværet af legemligt ubehag, fx muskulær hovedpine.

## 14. Seksuel interesse

Omfatter nedsat seksuel lyst og tilfredsstillelse. Der sammenlignes generelt med forholdene gennem det sidste år forud for den aktuelle episode.

0. Symptomet er ikke tilstede eller ikke forsøgt bedømt.
1. Ved tvivlsom eller let nedsættelse af seksuel interesse og nydelse.
2. Ved tydeligt tab af seksuallyst. Der er ofte funktionel impotens hos manden og manglende lyst eller direkte ulyst hos kvinden.

## 15. Hypokondri

Omfatter øget optagethed af legemstilstanden.

0. Vanlig optagethed af legemstilstanden.
1. Let eller tvivlsom optagethed af legemstilstanden.
2. Udtalt bekymring over legemstilstanden.
3. Patienten er overbevist om at fejle noget somatisk, som kan forklare det aktuelle tilstandsbillede.
4. Symptombeskrivelsen har paranoid karakter og lader sig således ikke korrigeres.

## 16. Manglende sygdomsindsigt

0. Erkender at være deprimeret eller nylig at have været det.
1. Patienten føler sin depressive tilstand som sekundær til dårlig ernæring, infektion,

overanstrengelser, dårlig klimatiske forhold osv.

2. Patienten nægter at være deprimeret, mens dette er helt klart for intervieweren.

### **17. Vægttab**

A. Ved første vurdering af patienten efter indlæggelsen omfatter dette vægttab i forbindelse med aktuelle sygdomsperiode.

0. Intet vægttab.
1. Vægttab på 1-2½ kg.
2. Vægttab på mere end 3 kg.

B. Ved de ugentlige vurderinger.

0. Intet vægttab.
1. Vægttabet ligger mellem ½ og 1 kg per uge.
2. Vægttab over 1 kg per uge.