

## Behandling med antipsykotika



Antipsykotika inddeles i *typiske* (ældre) og *atypiske* (nyere) antipsykotika (Tabel 1). Atypiske antipsykotika tegner sig for ca. en tredjedel af det aktuelle forbrug.

Psykotiske symptomer ses ved mange forskellige psykiatriske tilstande og er tillige den hyppigste årsag til længerevarende behandling med antipsykotika. Den primære indikation er psykotiske symptomer, fx de positive symptomer ved skizofreni.

### Typiske antipsykotika

De typiske antipsykotika inddeles i lav-, middel- og højdosisstoffer. Alle typiske antipsykotika virker ved at blokere mindst 70% af hjernens dopamin D<sub>2</sub>-receptorer. Lavdosisstofferne har størst affinitet til disse receptorer, hvorfor de virker ved lavere dosis. Højdosisstofferne har lavere affinitet til D<sub>2</sub>-receptorerne, men til gengæld affinitet til en lang række andre receptorer (fx  $\alpha_1$ -, acetylkolin-, histamin- og serotoninreceptorer). Alle typiske antipsykotika, men især lavdosispræparaterne, er kendetegnet ved deres tilbøjelighed til at fremkalde *ekstrapyramidale symptomer* (EPS). Højdosispræparaterne giver på den anden side især bivirkninger fra det autonome nervesystem.

### Atypiske antipsykotika

Sammenlignet med de typiske antipsykotika er de atypiske antipsykotika kendetegnet ved en mindre tilbøjelighed til at fremkalde EPS. Det er derfor nemmere at finde en

passende antipsykotisk dosis uden samtidig at påføre patienten EPS. De atypiske antipsykotika blokerer ligesom de typiske antipsykotika dopamin D<sub>2</sub>-receptorerne, om end i forskellig grad, og adskiller sig især fra de typiske antipsykotika ved deres påvirkning af andre receptorer. Virkningen på de såkaldte negative symptomer og kognitive forstyrrelser ved skizofreni er fortsat omdiskuteret, men der er nogenlunde enighed om, at de atypiske antipsykotika i det mindste ikke forværrer disse symptomer, som de typiske antipsykotika kan have tilbøjelighed til. Med undtagelse af clozapin, som synes at være det mest effektive af de atypiske antipsykotika, adskiller præparaterne sig især fra hinanden ved deres bivirkninger.

Clozapin er helt fri for EPS, men er ikke førstevalgspræparat pga. risikoen for agranulocytose. Hertil kommer risikoen for myokardit og kramper samt sedation og overvægt. Af samme grund er udleveringen begrænset til sygehuse og speciallæger i psykiatri. Hovedindikationen for clozapin er terapiresistens eller svære EPS ved behandling med andre antipsykotika.

Olanzapin medfører ligeledes få eller ingen EPS, men kan give vægtøgning samt nogen sedation. Risperidon medfører sjældent EPS i doser på 1-4 mg, men i doser på 6 mg eller herover kommer der stigende grader af EPS. Til gengæld er risikoen for vægtøgning og sedation mere beskedent.

Det bemærkes, at atypiske anti-

FEBRUAR 2001

**Behandling med  
antipsykotika 1**

**Kurser i kardiiovaskulær  
farmakologi 4**

Udgivet af  
Institut for  
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen  
Frederikssundsvej 378  
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21  
Man-tor 8.30-16.00  
Fre 8.30-15.30  
Fax: 44 88 91 22  
E-mail: IRF@dkma.dk  
<http://www.irf.dk>

Redaktionsgruppe:  
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)  
Hanne Dalsgaard  
Steffen Thirstrup  
Karin Friis Bach

Sats og layout:  
Lægeforeningens forlag  
Tryk:  
Scanprint, Viby J.  
ISSN 1600-2555

psykotika er væsentligt dyrere end typiske antipsykotika (se fx Lægeforeningens Medicinfortegnelse).

### Praktisk behandling

Iværksættelse af længerevarende (> 2-3 uger) behandling med antipsykotika er overvejende en specialistopgave, og den fortsatte behandling skal ideelt varetages af eller i samråd med speciallæger i psykiatri.

#### Skizofreni

Atypiske antipsykotika, undtaget clozapin, er førstevalgspræparater til behandling af patienter med debuterende skizofreni. Alternativt kan man vælge at indlede behandlingen med lave doser af et lav- eller middeldosisantipsykotikum, fx haloperidol 2-4 mg dgl.

Almindeligvis startes med mindste anbefalede dosis. Ved svære symptomer kan man optitrere over nogle dage. Tilstanden bør evalueres mindst en gang ugentligt i starten, og ved utilfredsstillende effekt øges dosis med 25-50% under hensyntagen til bivirkninger. Den mindste effektive dosis er individuel. Det skal understreges, at maksimal antipsykotisk effekt først indtræder efter uger til måneders behandling, og man bør derfor have forsøgt mindst 4-8 ugers behandling med adækvat dosering, før man overvejer præparatskift.

I behandlingen af recidiver hos patienter med kendt skizofreni er der ofte behov for højere doser end til patienter med debuterende skizofreni. Hos patienter, der tidligere har modtaget antipsykotisk behandling, bør man i valget af præparat tage hensyn til effekt og bivirkninger i forbindelse med den tidligere behandling. Herudover bør man allerede ved ordinationen

overveje, hvorvidt det på et senere tidspunkt kan blive relevant at anvende depotbehandling. Er dette tilfældet, kan det være en fordel at anvende et præparat, der også findes i depotform.

Monoterapi bør være reglen, men i enkelte tilfælde (fx af hensyn til compliance) kan en mindre dosis depotpræparat anvendes i kombination med et atypisk antipsykotikum. Ved tilstande præget af angst og uro anbefales tillæg af benzodiazepiner, men højdosisantipsykotika kan anvendes, hvor benzodiazepiner bør undgås fx pga. paradokseffekt eller misbrug.

I den akutte behandling anvendes primært peroral administration, men ved svær psykotisk betinget angst og uro samt ved tvangsbehandling kan injektionsbehandling være nødvendig. Ved injektionsbehandling bør højdosisantipsykotika undgås pga. disse præparaters blodtryksnedsættende virkning.

#### Vedligeholdelsesbehandling ved skizofreni

I stabiliseringsfasen umiddelbart 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.

Den tilbagefalds- og 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 1-2 år efter seponering af den antipsykotiske behandling. Andre patienter vil opleve recidiv af behandlingskrævende symptomer til trods for vedligeholdelsesbehandling og

kan have behov for dosisjustering og eventuelt præparatskift. Recidiver skyldes ofte ringe compliance, evt. pga. patientens ambivalens. Anvendelse af depotformen kan være indiceret i sådanne tilfælde.

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 *laveste effektive dosis*. Det er vigtigt, at patienten i denne fase følges nøje. Også her har depotformen sin fordel, idet en patient på peroral behandling risikerer helt at ophøre med medicinen pga. psykotiske symptomer, hvis dosis reduceres for meget. Der kan gå mange måneder efter en dosisreduktion, før de psykotiske symptomer recidiverer.

Ved længerevarende symptomer eller 2 psykotiske episoder bør langsom seponering over minimum 2 år tidligst påbegyndes efter 1-2 års symptomfrihed. Hvis patienten har haft mere end 2 psykotiske recidiver, bør man almindeligvis fortsætte med *laveste effektive 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.

#### Mani

Ved svær mani, herunder optræden af svær agitation, vil det ofte indledningsvis være indiceret at behandle med antipsykotika, der også er velegnede ved manglende patientkooperation. Selvom de typiske antipsykotika anvendes mest, er der nu god dokumentation for effekten af de atypiske antipsykotika ved mani. Dokumentationen

er mest omfattende for olanzapin, hvor startdosis er 10-15 mg, men der er også nogen dokumentation for den antimaniske effekt af risperidon, hvor doser over 6 mg dog synes at give anledning til ikke ubetydelige EPS. Clozapin er særdeles effektivt ved behandlingsrefraktære manier.

Effekten af forebyggende behandling med antipsykotika ved bipolar sygdom er ikke veldokumenteret, og hvis forebyggende behandling er indiceret, skal der derfor behandles med litium eller antiepileptikum. Ydermere menes bipolare patienter at være særligt sårbare over for udviklingen af EPS, herunder tardive dyskinesier. Behandlingen med antipsykotika bør kun undtagelsesvist udstrækkes over 3-6 måneder.

*Depression med psykotiske symptomer*  
Det kan her være nødvendigt at supplere den primære antidepressive behandling med en antipsykotisk behandling. De psykotiske symptomer recidiverer ofte i forbindelse med nye episoder, og af hensyn til langtidsprognosen kan supplerende af den antidepressive langtidsbehandling med antipsykotika af og til være indiceret. Også her bør de atypiske antipsykotika anvendes frem for de typiske.

#### *Delir*

Ved delir (akut organisk psykosyndrom) skal behandlingen primært rettes imod den legemlige lidelse, specielt bør man være opmærksom på elektrolytforstyrrelser, hypotension, hypoksi eller infektion. Al ikke livsnødvendig medicin bør seponeres, da medikamentelle bivirkninger kan medføre delir. Såfremt den tilgrundliggende årsag er identificeret, kan antipsykotika være

indiceret ved ledsagende stærk angst, vrede eller korporlig aggressivitet. Der bør primært anvendes dopaminselektive stoffer, fx haloperidol 0,5-2 mg til natten. Behandlingsvarigheden bør almindeligvis ikke overskride en uge.

#### *Demens*

Der henvises til Rationel Farmakoterapi 2001/1.

#### *Specielle forhold ved behandling af ældre patienter*

Højdosisstoffer frarådes i behandlingen af ældre, idet de ud over sedation kan resultere i udvikling af delir. Bedst egnede er dopaminselektive stoffer i lav dosering som haloperidol (0,5-2 mg dgl.) eller risperidon (0,5-1 mg dgl.). Man må imidlertid være opmærksom på ældre patienters øgede tilbøjelighed til at udvikle EPS og hypotension. Såvel EPS som ortostatisk hypotension og sedation kan resultere i ophævelse af gangfunktion, medicininduceret sengeleje og frakturer.

#### *Plasmakoncentrationsmåling*

Rutinemæssig måling af plasmakoncentrationer ved antipsykotisk behandling er ikke indiceret. Plasmakoncentrationsmåling kan imidlertid være nyttig ved udeblivende effekt, ved mistanke om medicinsvigt, ved vanskelighed ved adskillelse af bivirkninger og psykotiske symptomer og ved mistanke om særlig farmakokinetik, fx ældre, børn, patienter med somatisk lidelse og patienter i anden medicinsk behandling.

#### **Udvalgte bivirkninger**

*Ekstrapyramidale bivirkninger (EPS)*  
Parkinsonistiske bivirkninger og akut dystoni kan optræde allerede fra starten af behandlingen. Akut

dystoni ses specielt hos yngre. Tardive dyskinesier udvikles efter længere tids behandling, og ældre patienter er specielt følsomme. De tardive dyskinesier vil ofte være reversible i begyndelsen, men seponeres behandlingen ikke, vil en del tilfælde blive irreversible. Akatisi er forbundet med et udtalt subjektivt ubehag.

Behandlingen af EPS er dosisreduktion eller skift til atypisk antipsykotikum. Er dette ikke muligt, kan man i stedet anvende antikolinergikum (biperiden, orfenadrin), betablokker eller evt. benzodiazepin. Tardive dyskinesier responderer dog ikke på denne behandling. Akut dystoni behandles effektivt med biperiden parenteralt.

#### *Autonome bivirkninger*

Disse bivirkninger ses især ved højdosispræparaterne, men kan også optræde ved de atypiske antipsykotika. Bivirkningerne omfatter bl.a. mundtørhed, akkomodationsbesvær, øget hjerteaktion, nedsat tarmmotilitet, urinretention og forsinket/nedsat ejakulation samt sedation og hypotension. Ældre patienter samt patienter med organisk hjerneskade kan risikere at udvikle et antikolinergt syndrom med svimmelhed, konfusion, synshallucinationer og evt. delir. Bivirkningerne behandles med dosisreduktion eller skift til lavdosis eller atypisk antipsykotikum.

#### *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 vejledning om motion og diæt.

## Postbesørget blad 57179 (8245 ARC)

Adressemærkatene er udskrevet fra Lægeforeningens edb-register. Adresseændringer m.v. bedes meddelt til DADL, Registreringsafdelingen, Esplanaden 8 C, 1263 København K.

**Malignt neuroleptikasyndrom**  
Malignt neuroleptikasyndrom (MNS) er en sjælden, men alvorlig bivirkning, som kan forekomme ved behandling med alle antipsykotika. Hvis der ikke gribes ind i tide, vil MNS i ca. 20% af tilfældene ende letalt eller med irreversible neurologiske defekter. Syndromet viser sig ved: EPS (parkinsonisme), autonome forstyrrelser (forhøjet temperatur og puls, labilt blodtryk og svedtendens) samt opmærksomhedsforstyrrelser. Der er ofte forhøjet kreatininkinase. Symptomerne ved clozapin er mere ukarakteristiske. Antipsykotika seponeres omgående, og patienten overflyttes til intensivt afsnit med henblik på symptomatisk behand-

ling. Behandling med dopaminagonister og/eller muskelrelaksantia kan forsøges.

Birte Glenthøj  
Psykiatrisk afdeling E  
Bispebjerg Hospital

Rasmus Wentzer Licht  
Forskningsafd. for affektive sygdomme  
Psykiatrisk Hospital i Århus

Litteratur  
Glenthøj B.Y., Licht R.W., Gerlach J., Gulmann N., Jørgensen O.S.: Vejledende retningslinier for behandling med antipsykotika. Dansk Psykiatrisk Selskab. Klaringsrapport, Ugeskr Læger, 1998.

Licht R.W.: Typical and atypical antipsychotics in bipolar disorder. Acta Neuropsychiatrica 2000; 12: 115-9.

Glenthøj B.Y., Mackeprang T., Bille A.E., Hemmingsen R. Transmitterforstyrrelser hos skizofrene: Betydning for kognitive funktioner og behandling. Ugeskr Læger 1999; 10: 1391-8.

Tabel 1. Ækvivalente perorale doser for udvalgte antipsykotika markedsført i Danmark.

### Typiske antipsykotika

Højdosis antipsykotika	
Chlorpromazin	100 mg
Thioridazin	100 mg
Chlorprothixen	100 mg
Melperon	100 mg

### Middeldosis antipsykotika

Perphenazin	8 mg
Zuclopenthixol	6 mg

### Lavdosis antipsykotika

Flupentixol	2 mg
Fluphenazin	2 mg
Haloperidol	2 mg
Pimozid	2 mg

### Atypiske antipsykotika

Olanzapin	6 mg*
Risperidon	2 mg*
Sulpirid	250 mg*
Clozapin	100 mg*

\* Ækvivalente doser er ikke sikkert fastlagt.

## Kardiovaskulær farmakologi

Institut for Rationel Farmakoterapi arrangerer 6 gratis én-dags kurser.

**Målgruppe:** Nynedsatte praktiserende læger (inden for 2 år) og alle yngre læger. Maksimum 30 deltagere pr. kursus.

**Indhold:** Iskæmisk hjertesygdom, hjerteinsufficiens, arytmie og hypertension. De valgte emner vil blive fulgt op med diskussion af relevante sygehistorier.

**Undervisere:** Klinikchef, dr.med. Jan Aldershvile, overlæge, dr.med. Peter Clemmensen, fungerende overlæge, dr.med. Jørn Carlsen og overlæge, dr.med. Søren Boesgaard – alle fra Rigshospitalets Hjertecenter samt praktiserende læge Preben Holme Jørgensen, Stenløse

### Tid og sted:

5. april 2001 Scandic Hotel Ringsted
26. april 2001 Odense Danhostel
17. maj 2001 Scanticon Comwell Kolding
20. september 2001 Golf Hotel, Viborg
11. oktober 2001 Glostrup Park Hotel
22. november 2001 Frederiksborgcentret i Hillerød

Alle kurser afholdes i tidsrummet 9-17.

**Tilmelding:** Kursussekretær Mai-Britt Tøttrup – e-mail [irf@dkma.dk](mailto:irf@dkma.dk) eller på Institutets fax 44 88 91 22. Tilmeldingsfrist 1 måned før kursusstart. Optagelse foregår i den rækkefølge, tilmeldingerne indløber. Modtages ingen bekræftelse senest 14 dage efter tilmelding, er du desværre ikke optaget på kurset.

**Oplys ved tilmeldingen:** Navn, stilling, ansættelsessted, fuldstændig adresse samt telefonnummer. Skriv med **blokbogstaver** eller anvend **stempel**.

**Husk** tydelig angivelse af hvilket kursus, du ønsker – gerne i prioriteret rækkefølge.

**Yderligere information:** [www.irf.dk](http://www.irf.dk)