

HELSEDIREKTORATET
Postboks 220 Skøyen
0213
OSLO

Deres ref.:

Vår ref: HSAK202300365

Dato: 29-09-2023

Høring - Revidert kapittel om legemidler i psykoseretningslinjen

Legeforening har fra Helsedirektoratet mottatt høringen "Revidert kapittel om legemidler i psykoseretningslinjen". Arbeidet med å forbedre behandlingen av denne pasientgruppen ønskes velkommen, og vi takker for muligheten til å komme med våre innspill.

Overordnet kan ikke Legeforeningen stille seg bak det reviderte kapittelet. Dette skyldes ikke innholdet i kapittelet, som overordnet fremstår som godt utformet, men heller det som ikke står. Da retningslinjene i all hovedsak vil påvirke medisinske spesialister i spesialisthelsetjenesten, er det essensielt at rådene adresserer de spørsmålene og problemstillingene disse fagpersonene møter på i sin arbeidshverdag. Legeforeningen mener det må en mer omfattende revisjon til for å nå målet om "å bidra til trygg og god behandling med antipsykotika for personer med psykoselidelser". På bakgrunn av dette har Legeforeningen valgt å ikke gi innspill i formatet Helsedirektoratet ønsker (dvs. skjemaet), da våre innspill går langt utover de rammene som settes av dette formatet. De av Legeforeningens innspill som svarer mer konkret på spørsmålene som fremkommer i høringsbrevet fra direktoratet, gis i en seksjon i slutten av dokumentet.

Ettersom de nasjonale retningslinjene for behandling av psykoselidelser med legemidler vil være «faglig normerende for valg», bør de være så gode som mulig. Dette gjelder både innhold og form. Vi viser til den danske og den svenske retningslinjen, samt den norske bipolarretningslinjen, som vurderes å gi konkrete og nyttige råd, hvilket redegjøres for i vår høringsuttalelse.

Videre ønsker Legeforeningen å poengtere at kapittelet om legemidler først og fremst berører brukere (dvs. pasientene) og pårørende, samt de som har ansvar for behandlingen (dvs. leger, særlig psykiatere). På bakgrunn av dette håper vi tilbakemeldingene som gis fra disse gruppene tillegges særlig vekt i den endelige utformningen av retningslinjene.

1. Prioritering og beskrivelse av de enkelte legemidlene.

Legeforeningen mener at et grunnleggende problem ved den norske retningslinjen er at typen antipsykotikum (AP) ikke skal spesifiseres. Dette skiller den betydelig fra tilsvarende danske og svenske statlige retningslinjer (Medisinrådet 2020 og Sosialstyrelsen 2018, se avsnitt 3A nedenfor). Antipsykotiske legemidler utgjør en svært uensartet gruppe, både kjemisk og klinisk. At man avstår fra å sammenligne legemidler og prioritere noen fremfor andre, svekker den kliniske nytten av retningslinjen. Det bidrar også til at brukerne feilaktig kan oppfatte disse legemidlene som en enhet.

Legeforeningen anbefaler at den norske retningslinjen omtaler og prioriterer enkeltlegemidler, på lignende vis som i de danske og svenske retningslinjene. Oppsummert bør bruken av olanzapin

reduseres og bruken av aripiprazol fremmes. Amisulprid og særlig klozapin bør trekkes positivt frem, mens zuklopentiksol bør frarådes. Bruken av depotinjeksjon i stedet for peroralbehandling bør fremmes. Det danske Medicinrådets anbefaling bør tillegges stor vekt.

AP som Legeforeningen mener bør omtales spesifikt i retningslinjen, er gjengitt i vedlegg 1.

2. Oppbygningen av retningslinjene.

Formålet med revisjonen er å bidra til trygg og god behandling med antipsykotika for personer med psykoselidelser. Oppdaterte anbefalinger skal oppleves som god beslutningsstøtte for tjenesten og gi best mulig behandling for pasienten. (1.1 Metode og prosess. Formål med retningslinjen)

For å bidra til god behandling og opplevelse av god beslutningsstøtte må retningslinjen ha en klar struktur, og situasjonene som beskrives, må oppleves som relevante. Kapittelet er bygget opp av fire avsnitt, hver med en anbefaling som overskrift. Anbefalingene er imidlertid komplisert uttrykt, forbeholdne og dekker knapt situasjoner legen står i når antipsykotika skal velges. Hvis retningslinjen oppleves som lite brukervennlig, og de kliniske spørsmålene oppleves som uklare eller lite relevante, vil den heller ikke bli benyttet. Spørsmålet som skal besvares, uansett overskrift over kapittelevsnittene, er «Hvilken legemiddelbehandling bør jeg velge i en gitt situasjon?»

Et forslag er å inndele retningslinjen på lignende måte som i publikasjonen fra Medicinrådet 2020:

1. Første behandlingsforsøk.
2. Andre og eventuelt tredje behandlingsforsøk.
3. Tidligst ved tredje behandlingsforsøk.
4. Akutt fase og vedlikeholdsfase.
5. Behandlingsresistent schizofreni.
6. Samtidig psykoselidelse og stoffmisbruk.
7. Samtidig psykoselidelse og fare for selvmord
8. Samtidig psykoselidelse og fare for vold mot andre
9. Graviditet og amming
10. Samtidig medisinsk sykdom (lever, nyre, metabolske sykdommer, annet)

Teksten under hver overskrift bør være så kortfattet som forsvarlig. Figurer og tabeller kan være nyttige (se avsnitt 3 nedenfor). Jo lettere tilgjengelige anbefalingene er, desto mer vil de kunne anvendes som beslutningsstøtte i en klinisk hverdag. Det bør refereres til bakgrunnsinformasjon, som kan samles i et eget dokument. I høringsutkastet finnes flere tabeller som oppsummerer diverse studier, delvis med uklart beskrevne utfallsmål. For å vurdere gehalten i disse studier, må publikasjonene leses. Omtale av og tabeller om enkeltstudiene som anbefalingene bygger på, bør derfor ikke finnes i hoveddokumentet, men henvises til i et vedheftet grunnlagsdokument.

3. Andre forslag til endringer i retningslinjen.

A. Beslutningstabeller med spesifiserte klinisk problem og spesifikke legemidler.

Det vil øke brukervennligheten betydelig om hovedinnholdet ble fremstilt kortfattet i tabeller med klare budskap.

Det vises til:

- [Nasjonella riktlinjer for vård och stöd vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd Rekommendationer och indikatorer \(socialstyrelsen.se\)](#) Den endelige versjonen, 26.9.18.
- [Psykos - Kloka listan](#) «I första hand: *aripirazol*, *risperidon*. I andra hand – vid terapieresistent psykossjukdom: *klozapin*»
- [Antipsykotika til voksne \(medicinraadet.dk\)](#) 2020. Tabell 1.
- [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. antipsykotika til voksne - vers. 1.0 \(medicinraadet.dk\)](#)

B. Mer detaljert gradering av anbefaling enn lav-høy.

Det vil bidra til mer nyansert prioritering av antipsykotika.

Det vises til:

- [Nasjonella riktlinjer for vård och stöd vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd | Rekommendationer och indikatorer \(socialstyrelsen.se\)](#) Prioritet 1-9;
- [Antipsykotika til voksne \(medicinraadet.dk\)](#) 2020. Prioritet 1-3, samt klozapin ved beh.resistens.

C. En tabell over forekomst av bivirkninger for hvert antipsykotikum.

Det er større forskjell mellom antipsykotika når det gjelder bivirkninger enn terapeutiske effekter (Huhn M, 2019). Å kjenne det enkelte legemiddels bivirkningsprofil er avgjørende for at legen skal kunne gjøre et klokt valg. En slik oversikt etterlyses også av brukere (jfr brev av 12.05.22 vedr dissens til utkastet v/Inger-Mari Eidsvik/WSO). Åpenhet (transparency) om legemidlenes egenskaper er avgjørende for å kunne oppnå tillit fra brukerne og motta informert samtykke til behandlingen. Jo mer bivirkninger et legemiddel gir, desto større motstand vil bruken av det møte, og desto større vil behovet for «behandling uten eget samtykke» (§ 4-4a i PHVL) være.

Det vises til:

- [Antipsykotika til voksne \(medicinraadet.dk\)](#) 2020. Tabell 2.

Tabell 2 kan utvides med:

- **Hyperprolaktinemi.** Denne avspeiler graden av dopamin-hemming, som bestemmes av både type og serumkonsentrasjon av legemidlet. Forhøyet prolaktinnivå over lengre tid øker risiko for en rekke sykdommer. *Brystkreft* (Taipale H, Lancet Psychiatry 2021; Rahman T, et al. J Clin Psychopharmacol 2022). *Hypofysesvulster* (Lertxundi U, Int Clin Psychopharmacol 2019). *Lav-energi brudd* (Solmi M, Schizophr Bull 2023); *Brudd* (Manavi BA, Scientific Reports 2023).
- **Hjerneatrofi.** Varighet av ubehandlet psykose korrelerer med dårligere langtidsforløp av schizofreni (Penttilä M, Br J Psychiatry 2014). Varighet av ubehandlet psykose henger sammen med økt atrofi av hippocampus ved førstegangs psykose (Goff DC, JAMA Psychiatry 2018). Aripirazol synes å virke hjernebeskyttende (Robertson OD, Early Intervention in Psychiatry 2019; Bodnar M, BJPsych Open 2016). En studie viste at aripirazol ga 0,35 % økning i hippocampus volum i løpet av første sykdomsår, mot 0,53 % reduksjon for andre antipsykotika. Legemiddelets agonisme på både D2- og 5HTA1-reseptorer antas å bidra til dette. (Wang J, J Clin Psychopharmacol 2021).

Førstegenerasjonsantipsykotika synes å bidra til atrofi av grå substans. En metaanalyse av oppfølgingsstudier av billeddiagnostikk (MRI) viste: Eksponering over lenger tid (1-6 år) og i økende døgndose henger sammen med reduksjon i grå substans i hjernen. Det motsatte gjelder for 2. generasjonsantipsykotika, trolig med unntak for olanzapin (fig 2c) (Vita A, Biol Psychiatry 2015). Macaque-aper fikk 15 % mindre grå substans, 14 % færre gliaceller og 10 % større neurontetthet i løpet av to år med haloperidol og olanzapin innen humant referanseområde for serumkonsentrasjon (Konopask GT, Neuropsychopharmacology 2007). Det er viktig at de som lager retningslinjene kjenner til disse funnene.

- **Skader under svangerskap.** Svangerskaps-diabetes: bruk av olanzapin og kvetiapin under svangerskap øker risiko (hhv +60 % og + 30%), mens risperidon og aripiprazol ikke er knyttet til økt risiko (hhv +10 % og - 20 %) (Park Y, Am J Psychiatry 2018).
Medfødte misdannelser: I en stor finsk registerstudie fant man at AP generelt ikke gir økt risiko for medfødte misdannelser. Unntaket er olanzapin, som blant annet gir en firedoblet risiko for muskel-skjelett-misdannelser (Ellfolk M, Eur J Clin Pharmacol 2021).

D. Anbefaling i høringsutkastet om å vente med oppstart av antipsykotika.

Denne anbefalingen kan føre til at enkelte behandlere avventer oppstart så lenge at pasienten kan ta skade av det (Penttilä 2014; Goff 2018). Selv noen ukers økt varighet av ubehandlet psykose medfører dårligere prognose. Legeforeningen mener at denne anbefalingen bør tas opp til ny vurdering.

E. Anbefaling om bruk av benzodiazepiner.

Flere gode studier viser betydelig økt dødelighet ved bruk av benzodiazepiner ved schizofreni (Fontanella CA, J Clin Psychiatry 2016; Tiihonen J, Am J Psychiatry 2016; Tiihonen J, Arch Gen Psychiatry 2012). Dette fremkommer ikke tydelig i retningslinjen. Selv om det gis rom for kun 4 ukers varighet av behandling med benzodiazepiner, kan dette være nok til å påføre pasienten avhengighet. Legeforeningen vil likevel anerkjenne at kortvarig bruk av benzodiazepiner er god klinisk behandling for å indusere søvn ved alvorlige psykoselidelser.

F. Medisinsk-biokjemisk utredning ved førstegangs-psykose og ved behandlingsresistens.

Antipsykotika virker ikke optimalt uten at kroppens biokjemiske tilstand er optimalisert. En bred, men målrettet utredning bør gjennomføres hos alle ved sykdomsdebut for å oppdage fysiologiske forstyrrelser som kan bidra til psykoselidelsen. Dette er en forutsetning for å kunne tilby persontilpasset behandling (Allott K, Biol Psychiatry 2019).

Mangel på vitaminer, som folat (Roffman JL, Mol Psychiatry 2018), vitamin B12 (Hope S, FASEB J 2020) og vitamin D (Nerhus M, et al Schizophr Res 2016), og mineraler som magnesium (Ordak M, Pharmacol Reports 2017) og sink (Joe P, Gen Hosp Psychiatry 2018; Petrilli MA, Frontiers in Psychiatry 2017), bør påvises og korrigeres med kosttilskudd (Mitra S, Progr

Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry 2017). Konsentrasjonen av homocystein bør måles (Allott 2019; Muntjewerff JW, Mol Psychiatry 2006).

Matvareintoleranse og immunologiske sykdommer forekommer ofte ved schizofreni, som potensiell kausal eller forverrende faktor, og de bør kunne påvises og behandles. Måling av IgG og IgA mot matvarer kan være indisert hvis anamnesen tilsier det. 1/3 av pasienter med schizofreni har forhøyet IgG mot gliadin, mot ca. 1/12 i allmenn befolkning (Daniels EC, Schizophr Res 2023; Aufiero VR, Mol Nutr Food Res 2018).

Relevante deler av slik bred undersøkelse kan også være nyttig ved terapieresistens, f.eks. før man starter behandling med klozapin.

G. Alle som skal behandles med AP for en psykoselidelse bør undersøkes med CYP-genotyping.

Dette vil bidra til tryggere valg av antipsykotikum og hindre feildosering. CYP-genotyping er først og fremst nyttig ved å påvise yttertilfellene, dvs homozygote genetiske avvik i CYP 2D6, 2C19 eller 2C9 som gir enten opphørt effekt (slow metabolizer) eller ultrarask aktivitet av CYP-enzym. 15-20 % av norsk befolkning har minst ett slikt ekstrem-avvik. Kjenner man genotypen, kan man unngå å velge et legemiddel som i stor grad omsettes via et slikt CYP-enzym, og dermed justere døgndosen deretter. Vanlig dosering til en slow metabolizer vil kunne gi toksisk skade, og den kan gjøre at pasienten siden nekter å ta legemiddelet grunnet plagsomme bivirkninger. Ved å påvise genetisk betinget ultrarask omsetning kan man unngå at legemiddelet ikke virker terapeutisk som forventet. Dessuten unngår man at pasienten mistenkes urettmessig for å la være å ta så mye som forskrevet. CYP-genotyping foretas én gang i livet og vil kunne komme til nytte uansett hvilket problem som skal behandles med legemidler. Beregninger over kostnad-nytte for ulike medisinske disipliner, så vel som spesifikt for schizofreni, viser klart at CYP-genotyping er samfunnsøkonomisk lønnsomt (Verbelen M, Pharmacogenomics 2017; Herbild L, Basic Clin Pharmacol & Toxicol 2013). Dette skyldes påvisning av de homozygote genetiske avvikene, der feilbehandling ellers kan være svært kostbart.

H. Serumkonsentrasjon av legemidlene bør måles.

Obligate indikasjoner vil være mistanke om manglende etterlevelse og mistanke om overdosering. Andre viktige grunner vil være mulige interaksjoner med andre legemidler eller substanser, ved påviste homozygote polymorfismer (f.o.f. ultrarask eller opphørt enzymaktivitet i CYP2D6) og legemiddelbehandling under svangerskap.

Måling må skje til rett tid. Referanseområdene er for hver type av legemiddel basert på at likevektskonsentrasjon er oppnådd (peroralt: 4-5 halveringstider, depotinjeksjoner: 2-3 måneder) og at det er gått en bestemt tid mellom siste inntak og prøvetaking. Hvis dette ikke overholdes, blir tolkningen av prøvesvaret upålitelig. Dosen må også oppgis.

I. Laveste effektive dose bør tilstrebes.

Dette finnes ved forsiktig nedtrapping til en dose der symptomene stiger igjen. LED gjør at uønskede bivirkninger reduseres mest mulig, samtidig som terapeutisk effekt beholdes.

J. Forurensning av det ytre miljøet (vannorganismer).

I Felleskatalogen finnes en vurdering av legemidlenes belastning på det ytre miljøet. Kloka listan og Janusinfo i Region Stockholm gir ellers meget god informasjon om dette.

Det vises til:

- [Legemidler og miljø - Felleskatalogen](#)
- [Psykos - Kloka listan](#)
- [Läkemedel och miljö - Janusinfo.se](#)

«Miljøklassifisering av legemiddelssubstanser beaktas, ibland tillsammans med andra miljöaspekter, vid val av läkemedel till Kloka listan. När läkemedel som jämförs är likvärdiga avseende medicinsk effekt, säkerhet och farmaceutisk ändamålsenlighet beaktas miljöpåverkan och pris.»

Høyere biotilgjengelighet av legemiddelet tilsier en mer effektiv utnyttelse av inntatt dose og bidrar dermed til mindre miljøbelastning. Denne farmakokinetiske egenskapen bør derfor tillegges en viss vekt ved valg mellom ellers likeverdige legemidler. Dette aspektet kan tale i favør av depotinjeksjonsbehandling.

Samtykkekompetanse

Legeforeningen er bekymret over mangelen på retningslinjer for bruken av antipsykotika i situasjoner hvor pasienten ikke er samtykkekompetent. Overordnet reflekterer ikke retningslinjene i høringsutkastet den kliniske hverdagen helsepersonell i spesialisthelsetjenesten står ovenfor, hvor risiko for vold (selvskading og/eller vold rettet mot helsepersonell) og manglende samtykkekompetanse står som sentrale utfordringer. Den vanskelige balansen mellom samtykke og retten til helsehjelp skaper utfordrende situasjoner for helsepersonell som må ta avgjørelser i komplekse situasjoner på kort tid, og klare retningslinjer for god praksis i disse tilfelle bør inkluderes. Dette eksemplifiseres blant annet i UKOM sin rapport "Somatisk helse hos pasienter med alvorlig psykisk lidelse" ([Sammendrag - Ukom](#)). Denne problemstillingen bør adresseres i retningslinjen. Den diskuteres og utdypes videre i de konkrete tilbakemeldingene som gis i paragrafene lenger ned.

Andre tilbakemeldinger

Legeforeningen etterlyser tydelige anbefalinger om medikamentell behandling av pasienter med rusutløste psykoser. Disse pasientene utgjør en stor gruppe som ofte havner i gråsonen mellom rusbehandling (TSB) og psykisk helsevern (PHV), og som derfor ofte behandles i TSB til tross for anbefalinger i ROP-veilederen. Leger i TSB har ikke alltid den samme kompetansen som helsepersonell i PHV til å tolke anbefalingene, og tydelige anbefalinger som dekker denne pasientgruppen anses derfor som svært nødvendig.

Legeforeningen vil poengtere manglende representasjon fra barne- og ungdomspsykiatrien i arbeidsgruppen som har utformet høringsutkastet. Evidensen og behandlingstradisjonen for bruken av antipsykotika er ikke den samme for barn som den er for voksne. Da retningslinjene skal gjelde for personer fra 13 år og oppover, er det essensielt at disse gruppene (barn og voksne) differensieres, og manglende representasjon fra barne- og ungdomspsykiatrien resulterer derfor i et svekket faglig

grunnlag for retningslinjene. I henhold til dette vil Legeforeningen poengtere at den faglige bakgrunnen til representantene er svært viktig, spesielt når tematikken er så kompleks som psykofarmakologi er.

Jf. punktet “Pasienter med psykoselidelse bør tilbys behandling med antipsykotika” mener Legeforeningen at formuleringen “..kan lege etter samråd med pasienten vurdere muligheten for å vente med oppstart av antipsykotika i noen dager til uker” bør endres til “*bør* lege etter samråd ...”. I henhold til spørsmål “Er begrunnelsen for anbefalingene tilstrekkelige til å inngi tillit til anbefalingene” mener Legeforeningen at forskningsgrunnlaget her er for svakt. Eventuelle ulemper ved bruk av antipsykotika beskrives godt, men Legeforeningen savner refleksjoner, basert på klinisk konsensus, over eventuelle ulemper med å velge å ikke bruke antipsykotika. Dette inkluderer konsekvenser for pasientens helse og velvære, samt hvilke konsekvenser det kan ha for samfunnet, og eventuelle økning i voldsrisiko. Videre ønsker Legeforeningen å fremheve at forskningsgrunnlaget for effektiviteten av antipsykotika, basert på rene RCT studier, har klare begrensninger, da mange av pasientene ikke kan inkluderes i disse studiene. Dette skyldes etiske hensyn som tilsier at de sykeste pasientene ikke kan gis placebo, grunnet den potensielle faren dette innebærer for pasientene. Legeforeningen mener dette gir ytterligere begrunnelse for å inkludere kohortstudier og studier med naturalistisk design, samt vektlegge klinisk erfaring og konsensus i utarbeidelsen av relevante retningslinjer.

Jf. punkt “Pasienter med diagnostisert schizofreni eller schizofrenilignende psykose som har nytte av antipsykotika, bør etter individuell vurdering tilbys videre behandling med antipsykotika”, mener Legeforeningen at formuleringen “Dersom behandlingen avsluttes, bør antipsykotika trappes ned gradvis” bør endres til “Dersom behandlingen avsluttes, *skal* behandlende lege oppfordre pasienten til å trappe ned bruken av antipsykotika gradvis”. Videre ønsker Legeforeningen mer informasjon om videre behandling i tilfeller hvor pasienten avslutter behandling med antipsykotika, eksempelvis videre oppfølging med psykoterapeutiske og/eller psykososiale behandlingsalternativer.

Legeforeningen mener det må opparbeides gode rutiner for kontinuerlig evaluering av behandling i henhold til effekt, behov og bivirkninger. Gode rutiner for videre oppfølging av pasienten må også etableres, både når pasienten skrives ut til kommunehelsetjenesten og når spesialisthelsetjenesten fortsetter hovedbehandlingen av pasienten. I henhold til spørsmål “Er praktisk informasjon nyttig og tilstrekkelig” ønsker Legeforeningen en tydeliggjøring av hva som konstituerer regelmessig oppfølging. Legeforeningen mener det burde inkluderes anbefalinger om hvor ofte og hvor lenge medisineffekten skal kontrolleres, spesielt i vedlikeholdsbehandling.

I henhold til spørsmål “Er begrunnelsen for anbefalingene tilstrekkelige til å inngi tillit til anbefalingene?” mener Legeforeningen det burde gis en bedre utredning for fordelene ved medikamentell behandling, eksempelvis færre døgninnleggelser. Legeforeningen viser til informasjonen gitt på Helsenorge [Medisiner \(helsenorge.no\)](https://helsenorge.no), hvor informasjon om potensielle fordeler fremkommer klart og tydelig.

Jf. punkt “Pasienter med sterk angst og uro i forbindelse med akutt psykose kan tilbys behandling med benzodiazepiner i en tidsbegrenset periode”, mener Legeforening at setningen “Behandling med benzodiazepiner skal skje i samvalg med pasienten og vurderes individuelt” bør endres til “Behandling med benzodiazepiner *bør* skje i samvalg med pasienten, og skal vurderes individuelt”. Legeforeningen begrunner dette med referanse til “Lov om etablering og gjennomføring av psykisk helsevern”, § 4-8 *Bruk av tvangsmidler i institusjon for døgnopphold* punkt C ([Lov om etablering og gjennomføring av psykisk helsevern \(psykisk helsevernloven\) - Kapittel 4. Gjennomføring av psykisk](#)

[helsevern - Lovdata](#)). I gjeldende lovverk kommer det tydelig frem at legemidler kan administreres til pasienter uten samtykke når dette er uomgjengelig nødvendig for å hindre pasienten i å skade seg selv eller andre, eller for å avverge betydelig skade på bygninger, klær, inventar eller andre ting. Legeforeningen mener pasienter i en akutt psykose kan falle inn under denne pasientgruppen, og at behandlende lege derfor må ha muligheten til å administrere benzodiazepiner uten pasientens samtykke (under innleggelse) i enkelte tilfeller. Legeforeningen mener samvalg bør tilstrebes der det kan gjennomføres på en trygg og effektiv måte, men at muligheten for medisinerings uten samtykke må tilrettelegges.

Jf. punkt "Pasienter med psykoselidelse som har vist toleranse overfor antipsykotika, kan tilbys antipsykotika i form av langtidsvirkende injeksjoner" ønsker Legeforeningen en større vektlegging av klinisk konsensus. Som høringsutkastet fremhever, og som diskutert ovenfor, foreligger det begrensninger i anvendeligheten av RCT studier i henhold til denne problemstillingen. I slike tilfeller vil klinisk konsensus fungere som et godt grunnlag for utarbeidelsen av råd og retningslinjer.

Med hilsen
Den norske legeforening

Siri Skumlien
generalsekretær

Johan Georg Røstad Torgersen
Fagdirektør

Gard Paalgard Rønnow
rådgiver

Vedlegg

Vedlegg 1: AP som Legeforeningen mener bør omtales spesifikt i retningslinjen

Forbruket av **olanzapin** utgjør ¼ av det totale antipsykotika-forbruket (DDD) i Norge (Legemiddelforbruket i Norge 2017-2021, FHI 2022). Selv ved Seksjon for tidlig psykosebehandling, OUS brukte 43 % av pasientene olanzapin i uke 8, 2022 (studie ved overlege Lars-Christian Berentzen, OUS). Både den danske og den svenske retningslinjen fremhever aripiprazol som førstehåndspreparatet («bør tilbys»), mens bruk av olanzapin er betydelig nedprioritert. Medicinrådet 2020: «Tidligst ved tredje behandlingsforsøk»; Sosialstyrelsen 2018: peroral olanzapin, prioritet 4, «kan tilbys»; Kloka listen: olanzapin ble fjernet 2015 pga alvorlige bivirkninger. Et valg av aripiprazol fremfor olanzapin anbefales også implisitt i utkastet til norsk retningslinje, men Legeforeningen mener det bør komme klart frem. Aripiprazol utgjør kun 1/12 av norsk totalforbruk og brukes kun av 29 % av tidlig psykose pasientene ved OUS. Dette står i skarp kontrast til Medicinrådets vurdering: «Da aripiprazol rangerer lavt for alle undersøgte bivirkningsmål og findes formuleret som depotinjeksjonspræparat, betrakter fagudvalget det som et oplagt muligt førstevalg til gruppen af nydebuterede, behandlingsnaive patienter.» [Antipsykotika til voksne](#) ([medicinraadet.dk](#)) Tabell 1.)

I en ny vurdering av oversiktsstudier om aripiprazol konkluderes det som følger: “Aripiprazole exhibited efficacy similar to that of other antipsychotic drugs and a better safety profile than that of typical (i.e., less some extrapyramidal side effects) and atypical (i.e., less metabolic changes) antipsychotic drugs.” (Robeiro ELA, Eur J Clin Pharmacol 2018).

Et annet legemiddel som bør trekkes positivt frem, er **amisulprid**. Bortsett fra klorazepin synes det å være det mest effektive blant antipsykotika, både mot positive og, ved lavere doser, negative symptomer. Det synes å være vel tolerert (Johnsen E, Lancet Psychiatry 2020; Huhn M, Lancet 2019; Krause M, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2018), skilles uforandret ut gjennom nyrene og er derfor uavhengig av omsetning i leveren. En ulempe er at det ikke finnes som depotinjeksjonspreparat. Hyperprolaktinemi er den mest betenkelige bivirkningen ved langtidsbruk, særlig hos kvinner (Se 3C).

Klorazepin kan ha virkning på en psykose når ingen andre antipsykotika hjelper. (Kane JM & Correll, JAMA Psychiatry 2016). Mulige årsaker til behandlingsresistens bør utredes før slik behandling startes (se 3F,G,H). Medicinrådet skriver om klorazepin: «Ved tredje behandlingsforsøk grundet manglende effekt af tidligere forsøgte præparater, bør patienten tilbydes behandling med klorazepin, medmindre der er tungtvejende argumenter, som taler herimod.» (Tabell 1). Sosialstyrelsen og Kloka listen har også ført opp legemiddelet som det eneste alternativ ved hhv «svårbehandlad schizofreni» og «terapiresistent psykossjukdom».

Selv mord er 10 ganger hyppigere ved schizofreni enn ellers i befolkningen. Risikoen er størst i begynnelsen av sykdommen. Derfor er det avgjørende at man ikke venter med å få stilt diagnosen og behandle den med legemidler (Correll CU, World Psychiatry 2022). Klorazepin reduserer faren for selv mord 70-80% sammenlignet med ingen bruk av antipsykotika. Klorazepin, der nest 2. generasjons AP gitt som depotinjeksjon, vil beskytte bedre mot selv mord ved schizofreni enn andre antipsykotika. (Masdrakis VG & Baldwin DS, Eur Neuropsychopharmacol 2023; Correll CU, World Psychiatry 2022).

Klorazepin beskytter langt bedre mot voldelig atferd enn andre antipsykotika. I en studie fra Sverige var risikoreduksjonen 87 % for klorazepin mot 18 % for olanzapin (Bhavsar V, Schizophr Bull 2020). Endelig kan det brukes ved bipolare affektive lidelser når andre midler ikke hjelper (som «rapid cycling»). Kombinering av en mindre dose klorazepin tbl og en vanlig dose aripiprazol i depotinjeksjonsform kan gi en optimal effekt på psykose (Balcioglu YH, Clin Neuropharmacol 2020; Tiihonen J, JAMA Psychiatry 2019; Sepede G, Clin Neuropharmacol 2016). Totalt sett er mortaliteten lavere ved klorazepin enn ved andre antipsykotika, tross kardiovaskulære og andre bivirkninger (Correll CU, 2022). I hovedsak er bivirkningene doseavhengige. Laveste effektive dose bør være målet (Se 3I).

Zuklopentiksol er et legemiddel som bør frarådes til vedlikeholdsbehandling. I Norge brukes det mest til injeksjoner (akutt, depot) og omtrent like mye som paliperidon depot. (Legemiddelforbruket). Det gir langt mer sedasjon enn andre antipsykotika og er blant dem som gir mest ekstrapyramidale bivirkninger, uten at det har bedre antipsykotisk effekt (Medicinrådet 2020, tabell 2; Sosialstyrelsen 2018, prioritet 9, dvs. nederste). Bruk av vedlikeholdsbehandling med førstegenerasjonsantipsykotika øker mortaliteten (Correll CU, 2022).

I Norge er det registrert **depotinjeksjonspreparater** for 7 av de antipsykotiske legemidlene. Indikasjoner er hyppige psykotiske episoder eller manglende legemiddel-etterlevelse,

rusmiddelavhengighet og eget ønske fra pasienten (jfr Medicinrådet 2020 og Sosialstyrelsen 2018). Medicinrådet konkluderer (Baggrund etc. 2020); «Der er ikke entydig evidens for, at der er klinisk betydende forskelle mellem LAIs og tilsvarende peroral behandling. Heller ikke hos debuterende patienter. Det dog er klinisk erfaring, at behandlingsophør er tæt associeret med relaps.» Et betydelig metodeproblem er at de pasientene som vil ha mest nytte av det depotinjeksjoner fremfor peroral behandling, i langt mindre grad forventes å være med i RCT enn i kohortstudier (Kane JM, J Clin Epidemiol 2013). Dette nevnes også i høringsutkastet.

Toleranse for legemiddelet bør alltid testes ut på forhånd med tabletter. CYP-genotyping bør foretas dersom det er relevant. Prioritering av virkestoff bør følge generelle retningslinjer: 1. aripiprazol, 2. risperidon eller paliperidon. Dersom disse ikke har nok ønsket effekt, bør blodprøver tas (3F,G,H). Kombinasjon med klopazapin i liten dose (100-300 mg/d) bør overveies. Dersom det skiftes til annet virkestoff for depotinjeksjon, bør det med minst bivirkningsfare foretrekkes. I henhold til Medicinrådet tabell 2 er dette perfenazin. De andre tre (olanzapin, haloperidol, zuclopentixol) bør unngås. Uansett virkestoff bør man tilstrebe behandling med laveste effektiv dose (3I).

Medicinrådets anbefaling (2020) omfatter flest antipsykotika (15) i sin liste. Vurderingen som ligger til grunn for valgene, er særs solid. [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. antipsykotika til voksne - vers. 1.0 \(medicinraadet.dk\)](#). Den er «oppdatert, tydelig fremstilt, systematisk gjennomarbeidet og med dokumentert kunnskapsgrunnlag.» (Veileder for utvikling av kunnskapsbaserte retningslinjer (IS-1870), kap. 3, s.23).

Dokumentet er godkjent elektronisk