

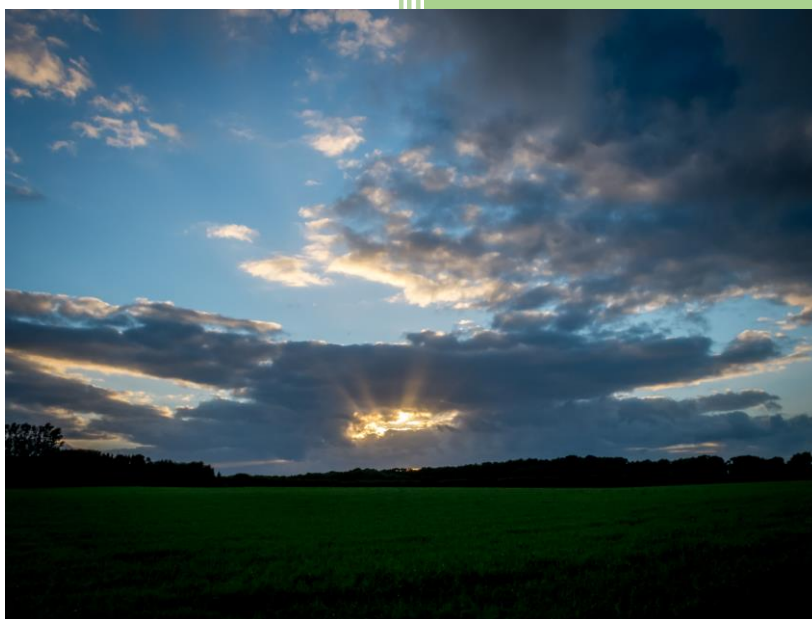


Norsk psykiatrisk  
forening

DEN NORSKE LEGEFORENING

2020-1

# Kliniske råd for nedtrapping og seponering av antipsykotiske legemidler



Jørgen G. Bramness

Ingrid Castberg

Karen Margrethe Hanssen

Erik Johnsen

Rune A. Kroken

Jan Ivar Røssberg

Silje Skrede

Utgitt av Norsk psykiatrisk forening 2020 ©

Forsidefoto: Jørgen G. Bramness ©

## Forord

Behandling av psykiske lidelser skal være kunnskapsbasert, det vi si i samsvar med vitenskapelige evidens, klinisk erfaring og pasientens verdier og preferanser. Dette gjelder også oppstart og nedtrapping av antipsykotiske legemidler. Norsk psykiatrisk forening (NPF) ønsker derfor å utgi en klinisk rettet rådgiver for hvordan man skal trappe ned og eventuelt seponere antipsykotiske legemidler for personer som er 18 år eller eldre.

NPF har basert disse rådene på det beste kunnskapsgrunnlaget vi kan finne. Dette er ikke en veileder eller en retningslinje. I henhold til Helse- og omsorgstjenesteloven § 12-5 og Spesialisthelsetjenesteloven § 7-3 er det bare Helsedirektoratet som skal utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter mål satt for helse- og omsorgstjenesten. Vi har likevel forholdt oss til metoden som er angitt i Helsedirektoratets veileder IS-1870: «Veileder for utvikling av kunnskapsbaserte retningslinjer» under utarbeidelsen av rådene.

Norsk Psykiatrisk Forening vil takke arbeidsgruppen med Ingrid Castberg, Karen Margrethe Hanssen, Erik Johnsen, Rune A. Kroken, Jan Ivar Røssberg og Silje Skrede som sammen med og under ledelse av Jørgen G. Bramness har utarbeidet disse kliniske rådene.

Oslo 21.02.2020

**Ulrik Fredrik Malt**

*Professor emeritus, dr.med./leder NPF*

## Innhold

Forord.....	2
0. Oppsummering/hovedfunn.....	4
1. Bakgrunn .....	4
1.1 Antipsykotiske legemidler før og nå.....	4
1.2 Antipsykotika: omfanget av bruk .....	5
1.3 Virkningsmekanisme, effekt og bivirkninger.....	5
1.4 Nedtrapping og nedtrappingsreaksjoner .....	5
1.4.1 Supersensitivisering .....	6
2. Problemstilling.....	6
3. Materiale og metode.....	6
3.1 Litteratursøk i lærebøker og annet .....	6
3.2 Systematisk litteratursøk.....	6
4. Resultater .....	7
4.1 Om nedtrapping i læreverk og retningslinjer .....	7
4.1.1. Lærebøker, retningslinjer .....	7
4.1.2 "Grå" litteratur .....	7
4.2 Om nedtrapping i litteratur funnet ved systematisk litteratursøk.....	8
5. Diskusjon og anbefalinger .....	9
5.1 Innsikt, forventning og motivasjon.....	9
5.2 Nedtrappingstempo .....	9
5.2.1 Seponering ved bruk av langtidsvirkende injeksjoner .....	10
5.3 Symptomer ved nedtrapping .....	10
Medisinendringer .....	11
Psykosesyntomer .....	11
Nedtrappingssymptomer .....	11
5.4 Ta hensyn til andre forhold .....	12
5.5 Seponering av klopazapin.....	12
5.6 Seponering av antipsykotika hos eldre pasienter med psykoselidelse.....	13
5.7 Seponering av antipsykotika hos pasienter med psykisk utviklingshemming .....	13
6. Behov for videre forskning .....	13
7. Litteratur.....	13

## 0. Oppsummering/hovedfunn

Det finnes lite systematisk empiri som kan støtte en evidensbasert nedtrapping av antipsykotika. Denne mangelen på kunnskap gjelder både *når* man skal/kan trappe ned, *dosereduksjon* per nedtrappingstrinn, *hvor lenge* det bør gå mellom hvert nedtrappingstrinn og hva som bør føre til at man *stopper* eller *reverserer* nedtrappingen. Basert på den tilgjengelige samlede litteraturen og teoretisk betraktninger vil arbeidsgruppen likevel komme med følgende anbefalinger:

1. Følg alltid behandlingsretningslinjer med hensyn til hvor lenge man bør behandle en psykotisk tilstand
2. Om man avviker fra behandlingsretningslinjene bør man ha ekstra årvåkenhet med hensyn til tilbakefall i hvert fall i en periode som tilsvarende anbefalt behandlingstid
3. Ved nedtrapping bør man ikke fjerne mer enn 25-30 % av aktuell dose ved hver anledning. Ved de(t) første trinn(ene) kan man vurdere en 10 % reduksjon. Minste tablettstørrelse må seponeres i ett trinn
4. Det bør gå minst 2 måneder mellom hvert nedtrappingstrinn
5. Beslutning om å stoppe eller reversere nedtrapping bør tas på grunnlag av monitorering av psykotiske symptomer og nedtrappingsreaksjoner
6. Serumkonsentrasjonsmålinger kan være til hjelp for å forstå uventede reaksjoner
7. Ved seponering av klopazapin er monitorering av psykose og kolinerge symptomer særlig viktig

## 1. Bakgrunn

### 1.1 Antipsykotiske legemidler før og nå

Antipsykotiske legemidler er en viktig og nødvendig del av behandling for pasienter med psykose og ved en rekke andre lidelser. Deres effekt i å dempe positive psykotiske symptomer og uro, samt redusere risiko for tilbakefall av psykose, er veldokumenterte. For videre kunnskap henvises det til lærebøker, retningslinjer og oppsummeringsartikler i tillegg til enkeltstudier.

Da de antipsykotiske legemidlene ble introdusert på 1950-tallet endret dette behandlingen av psykotiske lidelser. For første gang hadde man legemidler med effekt mot psykotiske symptomer, uro og agitasjon. Dette var et stort fremskritt og forbedret situasjonen for mange pasienter med psykose. Imidlertid hadde de antipsykotiske legemidlene også betydelige og til dels irreversible bivirkninger. Fra 1990-tallet er det tilkommet såkalte annengenerasjons antipsykotika i kjølvannet av klopazapin, som risperidon, olanzapin med flere (Crilly 2007). Disse har mindre motoriske bivirkninger enn førstegenerasjons antipsykotika, men økt risiko for vektøkning og metabolske bivirkninger.

Schizofreni og lignende psykoselidelser har på individnivå svært ulike forløp. Noen har bare én episode med symptomer og blir helt friske, andre kan tidvis være plaget av symptomer som trenger tett oppfølging og behandling. En gruppe vil ha et mer langvarig forløp hvor en rekke ulike behandlingstiltak trengs for å gi best mulig funksjon og livskvalitet og minst mulig symptomer.

God praksis med hensyn til oppstart av, og vedlikehold av antipsykotisk behandling er nedfelt i Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser (IS-1957) (<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-for-utredning-behandling-og-oppfolging-av-personer-med-psykoselidelser>). Imidlertid omtaler denne retningslinjen i liten grad avslutning av behandling med antipsykotiske legemidler.

## 1.2 Antipsykotika: omfanget av bruk

Data fra Reseptregisteret ([www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no)) viser at i underkant av 125 000 nordmenn hentet ut minst én resept på antipsykotiske legemidler i 2017<sup>1</sup>. Dette inkluderer også litium, som brukes i behandling av bipolar lidelse. Det er viktig å understreke at mange bare har fått én resept eller noen få tabletter og at de færreste bruker slike legemidler over tid. Noen gjør imidlertid det. I tabell S1 (se vedlegg) ser vi at det hyppigst brukte middelet er kvetiapin (Seroquel®) som er langt mer brukt enn de neste midlene olanzapin (Zyprexa®), levomepromazin (Nozinan®) og klorprotixen (Truxal®) (Gjerden, Bramness et al. 2017, Gjerden, Bramness et al. 2018).

## 1.3 Virkningsmekanisme, effekt og bivirkninger

I akuttbehandling av psykose er virkningen av antipsykotiske legemidler mest uttalt for reduksjon av positive psykosesyntomer. Virkningen på negative og kognitive symptomer er mindre.

De fleste registrerte antipsykotiske legemidler i Norge er dopamin D<sub>2</sub>-reseptor (DRD<sub>2</sub>)-antagonister. Unntakene er aripiprazol, brekspiprazol og kariprazin som er partielle DRD<sub>2</sub>-agonister. En sentral hypotese for positive psykosesyntomer tar utgangspunkt i dopaminets rolle i motivasjon og oppmerksomhet. Normalt medierer dopamin såkalt motiverende oppmerksomhet, oppmerksomhet overfor stimuli som motiverer adferd (Howes, McCutcheon et al. 2015). Ved overdreven dopaminfrigjøring rettes oppmerksomheten mot indre og ytre irrelevante stimuli eller impulser som tillegges overdreven betydning, og dette vil i henhold til hypotesen fremme utvikling av vrangforestillinger, samt muligens danne grunnlag for hallusinasjoner. Antipsykotika vil motvirke denne effekten gjennom fullstendig eller delvis blokkering av DRD<sub>2</sub>. Antipsykotika *korrigerer* altså ikke den grunnleggende dopaminerge dysfunksjonen, men demper effektene av denne (se ellers 1.4.1).

De fleste antipsykotiske legemidler virker også på andre reseptorsystemer, både i og utenfor sentralnervesystemet. Klinisk er disse først og fremst knyttet til bivirkninger av medikamentene. Bivirkninger av antipsykotika omfatter de som følger dopaminerg påvirkning, som ekstrapyramidale fenomener (parkinsonisme, akatisi og dyskinesier) og hyperprolaktinemi, og metabolske bivirkninger. De fleste antipsykotiske legemidler blokkerer også adrenerge og 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorer og kan gi adrenerge og serotonerge kardiovaskulære bivirkninger (tachykardi, ortostatisme, svette, feber, muskelklonus og myokarditt). Antikolinerge bivirkninger omfatter symptomer som kvalme, oppkast, diaré (kan også tilskrives serotonin), obstipasjon, munntørrehet, ortostatisme, blæredysfunksjon, synsforstyrrelser; seksuelle bivirkninger og bevissthetsforstyrrelser. Histaminerg påvirkning kan føre til sedasjon (Cerovecki, Musil et al. 2013, Hasan, Falkai et al. 2013). Mange bivirkninger kan mildnes gjennom dosereduksjon (ekstrapyramidale bivirkninger, sedasjon, hyperprolaktinemi), mens doseavhengigheten er mindre klar for metabolske bivirkninger.

Ulike antipsykotiske legemidler har også ulik potens. Man kan ikke sammenligne doser milligram for milligram. Ekvipotensen av legemidlene er angitt i tabell 4 i det som kalles klorpromazinekvivalenter. Det vil si hvor mange milligram av legemiddelet du må innta for å innta en dose som tilsvarer 1 definert døgndose av klorpromazin (300 mg).

## 1.4 Nedtrapping og nedtrappingsreaksjoner

Reaksjoner ved nedtrapping og seponering av antipsykotika er i liten grad systematisk undersøkt. Klinisk erfaring tilsier at reaksjonene er beskjedne hos noen, men betydelige hos andre. Vi vet ikke hvem som får mest uttalte reaksjoner, men lang tids bruk og rask nedtrapping øker antagelig

<sup>1</sup> Dette tallet er lavere enn summeringer i tabell 4 vil gi, da noen har fått mer enn ett antipsykotiske legemiddel

risikoen. Det kan være vanskelig å skille symptomer som skyldes nedtrapping eller seponering fra symptomer på tilbakefall eller nye sykdomsepisoder. Det er også mulig at det finnes en rebound-effekt og eventuelt et seponeringssyndrom (samling av autonome reaksjoner) (Cerovecki, Musil et al. 2013).

#### 1.4.1 Supersensitivisering

Et mye diskutert tema er om bruk av antipsykotika kan føre til *supersensitivisering* av dopaminreseptorene, det vil si at nevronene kan bli "overfølsomme" for dopamin. I så fall ville risikoen for nye psykoseepisoder etter seponering være større enn hos pasienten som aldri har brukt antipsykotika (Chouinard, Samaha et al. 2017, Emsley, Nuamah et al. 2018, Taylor and Yim 2018). Det har vært hevdet at medikamentenes tilsynelatende store effekt i forebygging av nye psykoser kan skyldes at tilbakefallsfrekvensen i placebogruppene er unormalt høy på grunn av supersensitivisering. Imidlertid finner man i en rekke kliniske studier og meta-analyser ikke klare holdepunkter for supersensitivisering som forklaring på tilbakefallspsykose (Leucht, Tardy et al. 2012, Takeuchi, Kantor et al. 2017). Hovedforklaringen på tilbakefall er lidelsenes naturlige forløp (Emsley, Nuamah et al. 2018, Taylor and Yim 2018). Det er imidlertid evidens som taler både for og imot at supersensitivisering er et reelt fenomen, og denne usikkerheten er en av grunnene til at nedtrapping bør foregå forsiktig.

## 2. Problemstilling

På denne bakgrunn ønsket vi å gjennomgå kunnskapsstatus om hvordan nedtrapping av antipsykotiske legemidler bør foregå.

Vi har fokusert på hvilket kunnskapsgrunnlag som finnes for *hvordan* man bør trappe ned eller seponere antipsykotiske legemidler *når man har bestemt seg* for at dette skal gjøres. Klinisk erfaring tilsier at et antall pasienter har behov for meget langvarig, evt. livslang medisinering med antipsykotiske legemidler. Ofte er denne vedlikeholdsdoseringen betydelig lavere enn akutt dosering og også lavere enn anbefalt vedlikeholdsdosering. Denne rådgiveren skal ikke gi råd vedrørende indikasjonsstilling, varighet av behandling, grunnlag for seponering eller oppfølging ved dosejustering.

Rådgiverens hovedfokus er per oral behandling, men nedtrapping av antipsykotisk behandling med langtidsvirkende injeksjoner vil også bli omtalt.

## 3. Materiale og metode

### 3.1 Litteratursøk i lærebøker og annet

Følgende kilder er blitt gjennomført etter relevant litteratur: 1) lærebøker i psykiatri og psykofarmakologi som er mye brukt i Norge, 2) nasjonale og internasjonale faglige retningslinjer, 3) Legemiddelhåndboka, 4) såkalt «grå litteratur» (kilder som ikke når opp til en tilstrekkelig vitenskapelig standard, men kan være basert på klinisk erfaring) og 5) systematisk søk etter publiserte forskningsartikler om emnet.

### 3.2 Systematisk litteratursøk

I søk etter relevant informasjon om nedtrapping ble det gjennomført et systematisk litteratursøk av bibliotekar ved Sykehuset Innlandets fagbibliotek på Sanderud, med søketermer angitt av arbeidsgruppen. Syntaks for dette litteratursøket finnes i vedlegg nr. 1. Søkene ble utført i november 2018. Det ble funnet 661 artikler som ble screenet på tittelnivå. Sammendrag ble lest for 69 artikler og i alt 13 mulig relevante artikler ble identifisert. Forløpet av denne gjennomgangen er illustrert i

vedlegg 2. De 12 artiklene ble gjennomlest og er gjengitt i tabell 1. Denne tabellen viser at det er publisert lite empirisk forskning om ulike måter å trappe ned på.

## 4. Resultater

### 4.1 Om nedtrapping i læreverk og retningslinjer

#### 4.1.1. Lærebøker, retningslinjer

Den mest brukte norske læreboken i psykiatri, *Lærebok i Psykiatri* (Malt, Andreassen et al. 2018), anbefaler å bruke antipsykotiske legemidler ved akutte forbigående psykoser i 3-6 måneder etter at de psykotiske symptomene er borte. Personer med en etablert schizofrenilidelse bør ifølge læreboken få antipsykotikabehandling i minst 2 år. Ofte vil halv dose av det som ble gitt i akutfasen være tilstrekkelig vedlikeholdsbehandling. Ved flere tilbakefall og funksjonssvikt anbefales det at behandlingen forlenges i 4-5 år. Det anføres at seponering som oftest kan gjennomføres uten abstinenssymptomer. Det anbefales en gradvis (ikke nærmere beskrevet) nedtrapping under nøye kontroll av symptomene. En annen mye brukt lærebok beskriver ikke noe spesielt om nedtrapping annet enn at dette må skje gradvis (Kringlen 2011). Boken *Psykofarmaka* (Lingjærde and Aarre 2015) foreslår en reduksjon på opptil en tredjedel av eksisterende dose hver 1.-2. måned.

*Legemiddelhåndboken* (Legemiddelhåndboka 2019) foreslår at antipsykotika kan seponeres uten nedtrapping om legemidlene har blitt brukt i mindre enn 6 uker. Ved mer langvarig bruk av nyere antipsykotika, de tradisjonelle lavdoseantipsykotika og de tradisjonelle høydoseantipsykotika i lave doser foreslår man å halvere dosen i to uker for deretter å seponere. For høye doser av de tradisjonelle høydoseantipsykotika foreslår man å legge inn et ekstra trinn med først en halvering i to uker og deretter en ny halvering i to uker før man seponerer.

De nasjonale faglige retningslinjene for psykosebehandling (Helsedirektoratet 2013) ligger svært nær opp til anbefalingene i *Lærebok i Psykiatri* (Malt, Andreassen et al. 2018). Ønsker pasienten likevel å avslutte behandling før tiden, anbefales gradvis nedtrapping med nøye observasjon av tidlige tegn på tilbakefall like lenge som om man hadde fortsatt med legemiddelbehandlingen. Tilbakefallsrisikoen er størst rett etter seponering og alle pasienter bør ha en kriseplan med varselssymptomer på tilbakefall. Oppfølgingen kan godt skje sammen med fastlegen. Retningslinjen antyder 25 % dosereduksjon hver 3.-6. måned. Siste dose beholdes i lengre tid.

Internasjonale retningslinjer omtaler også i liten grad nedtrapping. Arbeidsgruppen har ikke funnet anbefalinger vedrørende indikasjoner eller anvisninger for fremgangsmåte ved nedtrapping av antipsykotika i følgende vel ansette internasjonale retningslinjer: *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry* (Taylor DM, Barnes TRE et al. 2019); *The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team* (Kreyenbuhl, Buchanan et al. 2010); *The TEXAS Medication Algorithm Project Antipsychotic Algorithm for Schizophrenia* (Moore, Buchanan et al. 2007). I *NICE Clinical guideline: Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management* (National Institute for Health and Care Excellence 2014) gis noenlunde de samme anbefalingene som i den norske retningslinjen, men ingen informasjon om nedtrappingshastighet. Det gjelder også den danske retningslinjen (Sundhetsstyrelsen) hvor det finnes et eget avsnitt viet avslutning av behandling med antipsykotiske legemidler. Her anbefales gradvis dosereduksjon under tett observasjon, spesielt med tanke på forverring av psykotiske symptomer.

#### 4.1.2 "Grå" litteratur

Den svenske psykiateren Claes Lundgren anbefaler en reduksjon på 20 % hver 3. måned ved schizofreni (Lundgren 2010). På andre indikasjoner og ved kort behandlingsperiode med lav dose



anbefales nedtrapping over få uker. Den britiske brukerrepresentanten Will Hall (brukererfaring) anbefaler at nedtrapping av antipsykotika bør skje over 6-12 måneder (Hall 2014).

## 4.2 Om nedtrapping i litteratur funnet ved systematisk litteratursøk

Arbeidsgruppen identifiserte 13 artikler som kunne gi relevant informasjon for denne rådgiveren (tab. 1). Kun få artikler var basert på empiri (Viguera, Baldessarini et al. 1997, Wunderink, Nienhuis et al. 2007, Goudie and Cole 2008). Funnene peker i retning av at rask nedtrapping bør unngås. Det kan mest sikkert advares om at 2-3 ukers trinn er for kort (Goudie and Cole 2008). De fleste artiklene var teoridrevet og baserte seg delvis på den første empiriske artikkelen (Viguera, Baldessarini et al. 1997).

**Tabell 1.** De 13 artiklene som ble identifisert på bakgrunn av det systematiske litteratursøket gjengitt ordnet etter publikasjonsår og så alfabetisk.

Referanse	Type publisasjon	Funn	Konsekvens
(Viguera, Baldessarini et al. 1997)	Oversikt over ulike studier av pasienter som enten slutter raskt (13 studier), trapper ned (4 studier) eller bruker depotformulering (5 studier)	De som trapper ned gradvis eller bruker depotformulering har mindre risiko for tilbakefall	Artikkelen har ingen beskrivelser av hva nedtrappingsregimet er, men noen av referansene antyder antall dager brukt på nedtrapping.
(Saito and Saijo 1999)	Teoridrevet artikkel	Angir en algoritme for nedtrapping (når og hvordan)	Den angitte algoritmen er av nytte
(Falloon 2006)	Teoridrevet artikkel	Taler for at man skal drive nedtrapping bare i stabil fase. Lener seg på Viguera 1997 (Viguera, Baldessarini et al. 1997)	Nedtrapping ikke i sub-akutt fase, men i stabil fase.
(Lambert 2007)	Teoridrevet artikkel	Mest om bytte, men definerer ulike seponeringssymptomer: kolinerg rebound, supersensitivisering, abstinens dyskinesier (og andre psykomotoriske forstyrrelser) og aktiveringssyndrom	Noen nyttige fenomener å monitorere (som er brukt i vår anbefaling)
(Wunderink, Nienhuis et al. 2007)	RCT med 131 førstepisodepasienter med 6 mnd. stabilitet randomiseres enten til nedtrapping eller vedlikehold	Bare 20 % av pasientene i nedtrappingsgruppen oppnådde seponering. Ingen bedre fungering hos de nedtrappede.	Ingen beskrivelse av nedtrappingsregime utover å si at den var symptomstyrt
(Goudie and Cole 2008)	Brev til redaktøren som omhandler 7 studier	Mer tilbakefall ved rask nedtrapping (det er brukt < 3 uker) enten dette er ved skifte eller seponering (siterer Viguera)	En advarsel om for rask nedtrapping
(Ganguli, Brar et al. 2008)	RCT med 123 pasienter som bruker olanzapin som byttes til risperidon med ulike avslutningsstrategier for olanzapin	Drop-out fra studien var minst der seponeringen av olanzapin tok lengst tid	Bytte-studie fra USA med marginal overføringsverdi til norske forhold
(Buckley and Correll 2008)	Teoridrevet artikkel	Det finne ulike måter å trappe ned på	Ingen empiri som kan støtte den ene eller andre måten å trappe ned på
(Howland 2010)	Teoridrevet artikkel om mange psykofarmaka	Ulike psykomotoriske symptomer; dyskinesier, parkinsonisme, dystonier	Disse kan kanskje være nyttige fenomener å monitorere i nedtrappingen
(Ceroveck, Musil et al. 2013)	Teoridrevet artikkel	Mest om bytte av medikament	Lite for vår oppsummering, men antyder at nedtrapping over 4 uker er bedre enn raskere
(Wunderink, Nieboer et al. 2013)	Observasjonell studie av 103 pasienter med første episode psykose	Pasienter som har redusert eller sluttet med antipsykotiske legemidler hadde dobbelt så hyppig recovery som de som fortsatte med samme dose.	Viser at de som trapper ned kan ha bedre utfall enn dem som ikke gjør det

<b>(Sturup, Jensen et al. 2017)</b>	Protokoll for studie av 150 psykotiske pasienter som har brukt medisiner og vært stabile i minst 3 mnd.	Ingen funn foreløpig. Nedtrappings-"opplegg"=3 mnd. med 25 % reduksjon. av dose per mnd., så 3 mnd. stabilisering, så ytterligere 3 mnd. med 25 % reduksjon per mnd. Skal ikke sammenliknes med bråseponering/ annen seponerings-protokoll.	Sammenligner tilbakefallsrater og gir primært lite informasjon vedrørende type nedtrapping, men kanskje som sekundærutfall
<b>(Weiden, Kim et al. 2017)</b>	Post hoc analyser av 3 RCT for å se på forskjeller i nedtrappingssymptomer ut fra type medikament og formulering (p.o. vs. inj/mnd. vs. inj/3.mnd)	Det tar lengre tid til tilbakefall med de medikamentene som enten har lang T <sub>1/2</sub> eller har depoteffekt	Denne artikkelen kan ikke brukes til å veilede nedtrapping

## 5. Diskusjon og anbefalinger

Som det framgår av denne litteraturgjennomgangen er det, utover at bråseponering/svært rask nedtrapping er ugunstig, totalt sett lite empirisk forskning som kan veilede klinikere i nedtrapping av antipsykotiske legemidler. Dette både med hensyn til hvor mye og hvor lenge man bør ha brukt et antipsykotisk legemiddel før man tenker at nedtrapping bør gjøres framfor bråseponering, hvor stor andel av legemiddelet som bør tas bort hver gang, hvor lenge man skal vente mellom hver nedtrapping og hvilke hensyn som ellers bør tas under nedtrappingen. De følgende punktene er derfor mer vår sammenfatning av klinisk konsensus enn for vitenskapelig evidens å regne.

### 5.1 Innsikt, forventning og motivasjon

Behandler og pasient bør tilstrebe en felles forståelse for hvorfor antipsykotika skal nedtrappes, hvordan det skal skje, hvordan man skal overvåke situasjonen og hva man skal gjøre i ulike situasjoner som kan oppstå. Målet er å mestre eventuelle nedtrappingsreaksjoner og å unngå tilbakefall. Tidligere erfaringer med nedtrapping og tidligere tilbakefallshistorikk kan gi informasjon (Schjott and Raknes 2010).

Behandler må være oppmerksom på etiske og faglige dilemmaer knyttet til forverring av sykdommen, som bortfall av samtykkekompetanse og økende symptomer. Pasienten kan ha svekket innsikt og evne til å ivareta seg selv. Tidlig oppmerksomhet kan forebygge uheldige konsekvenser. Skriftlig informasjon til pasientene og pårørende kan lette dette arbeidet.

### 5.2 Nedtrappingstempo

Anbefalingene med hensyn til nedtrappingstempo varierer fra noen få uker (Legemiddelhåndboka 2019) til flere måneder mellom hvert trinn (tab. 2). De to kildene som angir den korteste nedtrappingstiden *kan* ha rett, da det er lite empiri som kan styre vår forståelse av dette. Noen undersøkelser tyder imidlertid på at langsom nedtrapping gir mindre risiko for tilbakefall (Viguera, Baldessarini et al. 1997), noe som underbygges av at risikoen for tilbakefall synes å være større ved høyere dosering (Buchanan, Kirkpatrick et al. 1992). Et annet moment er at tilbakefall av symptomer oftest viser seg etter et visst tidsintervall, slik at en viss observasjonstid på hvert doseringstrinn i nedtrappingsfasen er klinisk nyttig. Til tross for den manglende empirien vil vi derfor anbefale at nedtrappingen foregår med ett trinn hver 2.-3. måned.

Det kan være store individuelle forskjeller i respons på nedtrappingstempo. Reaksjonene på de første trinnene vil derfor være veiledende for hva som er et akseptabelt nedtrappingstempo og vil kunne gi en pekepinn på hvor lang tid nedtrappingen vil ta. Dersom pasienten får symptomer som ikke tolereres kan dosen tilbakestilles for en periode før en forsiktig(ere) nedtrapping igjen forsøkes. Kanskje kan også intervallet mellom hver dosereduksjon forlenges.

Det virker som om de fleste kilder er enige om at 25-33 % reduksjon av aktuell dose på hvert trinn er en god fremgangsmåte. Noen foreslår mer (Legemiddelhåndboka 2019), men dette er neppe tilrådelig og klinisk erfaring tilsier at man ved de første trinnene i nedtrappingsprosessen kan prøve seg med enda mindre trinn (som f.eks. 10 % reduksjon). Her vil praktiske forhold, som tablettstyrke og mulighet for deling av tabletter, spille inn. Det er viktig å ikke legge opp til for kompliserte opplegg, slik at risikoen for feildosering og autoseponering reduseres.

Når man har kommet ned til lavest tilgjengelige tablettstyrke og har brukt denne i tilsvarende tid som de foregående nedtrappingsintervaller vil det for de fleste være uproblematisk å seponere helt. Om man føler seg usikker på dette kan man i en kort periode mot slutten ta én tablett annenhver dag.

**Tabell 2.** Ulike kilders angivelse av nedtrappingshastigheter

Referanse	Hvor mye skal tas bort hver gang?	Hvor lang tid på hvert trinn?	Kommentar
(Lingjærde and Aarre 2015)	33 % av opprinnelig dose	1-2 måneder	
Nasjonale faglige retningslinjene for psykosebehandling (Helsedirektoratet 2013)	25 % av siste dose	3-6 måneder	Asymptotisk nedtrapping
www.deprescribing.org ( <a href="http://www.cfp.ca/content/64/1/17?etoc">http://www.cfp.ca/content/64/1/17?etoc</a> )	25 % av siste dose	2 uker	Angir at det ikke finnes evidens for én vs. en annen tilnærming til nedtrapping
Legemiddelhåndboka	50 % av opprinnelig dose	2 uker	Ikke nødvendig med nedtrapping om brukt mindre enn 6 uker
(Sturup, Jensen et al. 2017)	25 % av siste dose	1 måned	Pause etter 3 måneder, for deretter å repetere
(Saito and Saijo 1999)			Sakte nedtrapping over minst et halvt år
(Lundgren 2010)	20 %	3 måneder	Ved lave doser kan nedtrapping skje fortere
(Hall 2014)			Sakte nedtrapping over minst et halvt år

### 5.2.1 Seponering ved bruk av langtidsvirkende injeksjoner

Det er svært lite empirisk forskning som kan støtte den kliniske håndteringen av nedtrapping av depotmedikasjon (Viguera, Baldessarini et al. 1997, Weiden, Kim et al. 2017). Det vi kjenner til er at det er mindre seponeringsproblemer forbundet med det å slutte med depotmedikasjon enn med per oral medikasjon (Viguera, Baldessarini et al. 1997, Weiden, Kim et al. 2017). Anbefalingene, om hvordan trappe ned depotmedikasjon baserer seg på en teoretisk betraktning om midlenes farmakologi. Tradisjonelle antipsykotika i depotform (Trilafon dekanat<sup>®</sup>, Haldol depot<sup>®</sup>, Fluanxol depot<sup>®</sup> og Cisordinol depot<sup>®</sup>) har en virketid på 2-4 uker. Her bør man redusere injeksjonsfrekvensen til hver 4. uke og kan halvere dosen hver gang eller annen hver gang, under observasjon av effekter av nedtrapping. For det nyere antipsykotikumet Zypadhera<sup>®</sup> kan man tenke likt, mens man for Risperidal Consta<sup>®</sup> må injisere hver 2. uke som tidligere, men redusere dosen i samme takt (reduksjon hver måned eller hver annen måned).

### 5.3 Symptomer ved nedtrapping

De fleste artiklene på dette område anbefaler at man monitorerer om pasienten har tilbakefall av symptomer, noe som kan indikere forverring av sykdom eller for rask nedtrapping. Dette kan gjøres med symptom-registrering ved SIPS (Fusar-Poli, Cappucciati et al. 2016, Brodey, Girgis et al. 2018) eller PANSS (Leucht, Kane et al. 2005, Ostergaard, Lemming et al. 2016). Tilsvarende bør man monitorere eventuelle spesifikke reaksjoner på nedtrappingen som også kan indikere om man går for fort fram. Det er vesentlig å kartlegge hvilke tidlige symptomer pasienten selv merket når en psykotisk episode utviklet seg, og i særlig grad monitorere oppblussing av disse symptomer. For mange pasienter kan dette være hørselshallusinasjoner, for andre ideer om å bli motarbeidet eller forfulgt.

I tabell 3 har vi på bakgrunn av de gjennomgåtte artikler og lærebøker, samt det mye brukte UKU-SERS-skjemaet for å måle bivirkninger (Lindstrom, Lewander et al. 2001), laget en liste over mulige symptomer behandler bør være spesielt oppmerksom på for å identifisere eventuelle nedtrappingsreaksjoner. Først i skjemaet skrives medisinforordningen opp, deretter registrerer man symptomer og til slutt nedtrappingsreaksjoner. Dette bør utføres før nedtrapping starter, og regelmessig gjennom perioden med nedtrapping og seponering.

**Tabell 3.** Forslag til hvilke symptomer som kan registreres i forbindelse med nedtrapping av antipsykotika. Dette er basert på litteraturen rundt ulike rapporterte nedtrappingssymptomer. Validering er ikke utført.

### Medisinendringer

Antipsykotikum	Dato endret	Fra dose	Til dose

### Psykosesyntomer

		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
P1	Vrangforestillinger							
P2	Tankemessig desorganisering							
P3	Hallusinatorisk atferd							
N1	Affektmatthet							
N4	Passiv/apatisk tilbaketrukkethet							
N6	Mangel på spontanitet og ledighet i samtale							
SUM VED DENNE MÅLING								
SUM VED FORRIGE MÅLING								

1) ikke i det hele tatt, 2) borderline, 3) milde symptomer (i remisjon), 4) moderate symptomer, 5) markerte symptomer, 6) alvorlige symptomer og 7) ekstreme symptomer. Remisjon er skåre < 14 (Ostergaard, Lemming et al. 2016)

### Nedtrappingssymptomer

Symptom	Referanse	Ingen 0	Noe 1	Moderat 2	Sterke 3
Agitasjon/uro	a), b), c), e), f), i)				
Søvnproblemer	a), d), h), i)				
Kvalme og oppkast	a), b), c), d), i)				
Nedsatt matlyst	a), b), c)				
Diare eller obstipasjon	a), b), c), e), f), i)				
Dysuri/polyuri	i)				
Rennende nese/øket spyttproduksjon	a), b), c), i)				
Synsforstyrrelser	i)				
Svette	a), b), c), d), e), f), i)				
Feber	e), f)				
Muskelsmerter	a), b), c)				
Fornemmelser i hud (parestesier)	a), b), c)				
Angst	a), b), c), h), i)				
Hjerteklapp eller svimmelhet	b), c), i)				
Skjelvinger	b), c), e), f), i)				
Dyskinesier eller akatisi	b), c), d), i)				
Myoclonus/hyperreflexi	e), f), i)				
Hodepine	h), i)				
Vektendring	i)				
SUM VED DENNE MÅLING					
SUM VED FORRIGE MÅLING					

a) (Dilsaver and Alessi 1988), b) (Lambert 2007), c) (Borison 1996), d) (Luchins, Freed et al. 1980), e) (Zerjav-Lacombe and Dewan 2001), f) (Zesiewicz, Borra et al. 2002), g) (Saito and Saijo 1999), h) (Ganguli, Brar et al. 2008) i) UKU-SERS (Lindstrom, Lewander et al. 2001).

## 5.4 Ta hensyn til andre forhold

Som ved andre endringer i medikamentell behandling er det i en nedtrappingsperiode viktig å være oppmerksom på mulige farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner.

Ved polyfarmasi må man være forberedt på interaksjoner både med andre psykofarmaka og med legemidler brukt ved somatiske tilstander. Dette gjelder spesielt dersom medikamentet man trapper ned er en sterk induktor eller hemmer av CYP-enzymmer. Vær oppmerksom på at effekten på CYP-enzymers aktivitet i noen tilfeller kan vedvare i flere uker etter at medikamentet er seponert.

Dersom det foreligger interkurrent somatisk sykdom bør man i tillegg til farmakokinetiske forhold være spesielt oppmerksom på muligheten for farmakodynamiske interaksjoner. De respektive medikamenters reseptorprofil vil gi en indikasjon på hvilke problemstillinger som kan være mest aktuelle, og det er derfor viktig å ha en viss kjennskap til disse. Eksempler på relevante problemstillinger kan for eksempel være dosejustering av medikamenter med alfaadrenerg påvirkning hos pasienter med hjerte-/karsykdom, eller medikamenter med påvirkning på dopamin<sub>2</sub>-reseptorer hos pasienter med tremor/parkinsonisme.

Det er i litteraturen ingen holdepunkt for at nedtrappingshastigheten kan være raskere dersom man bruker flere antipsykotika, ei heller at nedtrappingshastighet avhenger av indikasjon for medikamentet. Av praktiske hensyn kan det være hensiktsmessig å trappe ned ett og ett medikament, slik at man har en bedre oversikt over årsakssammenheng dersom man skulle oppleve seponeringsreaksjoner.

Noen pasienter vil ønske å foreta flere helsefremmende tiltak i nedtrappingsprosessen. Husk da at endringer i både røyke- og kaffevaner vil kunne virke inn på serumkonsentrasjonen av antipsykotika. For noen vil det være riktig og føles betryggende å gjøre serumkonsentrasjonsmålinger underveis i forløpet.

## 5.5 Seponering av klozapin

Seponering av klozapin er særlig utfordrende ettersom klozapin oftest brukes til personer med de mest omfattende og langvarige psykosene, vanligvis der andre antipsykotika ikke har gitt tilfredsstillende effekt. Risikoen er derfor betydelig for økende psykosesyntomer ved nedtrapping og seponering. Dersom klozapin skal seponeres i forbindelse med overgang til annet antipsykotisk legemiddel vil det etter vår kliniske erfaring regelmessig være aktuelt å krysstitrere i overgangsfasen.

Klozapin har sterk antikolinerg effekt, og når man velger et nytt antipsykotikum bør dette tas hensyn til ved at man vurderer å bruke et middel med tilsvarende reseptorprofil, for eksempel olanzapin. Om dette ikke gjøres kan et kolinergt syndrom utløses. Det kolinerge syndrom karakteriseres av forvirring, agitasjon, søvnløshet, sterk svette, kvalme, og angst og psykose kan forekomme (Correll 2010). Andre betegnelser er anticholinergic withdrawal syndrome, anticholinergic rebound, og om ledsaget av forvirring et antikolinergt delir. For forebygging av kolinergt syndrom anbefales i litteraturen å bruke lang tid på omlegging, og hvis omlegging skjer til aripiprazol eller risperidon bør det vurderes å legge til et antikolinergt medikament og/eller et benzodiazepin i overgangsfasen (Cerovecki, Musil et al. 2013). Dersom klozapin skal seponeres uten at annet antipsykotikum startes opp, er risikoen for et kolinergt syndrom enda høyere og nedtrapping og seponering må skje over et langt tidsrom.

Et annet problem som har vært registrert tidlig etter at klozapin ble tatt i bruk har vært at noen pasienter får oppblussing av kraftige psykotiske symptomer, særlig ved bråseponering. Bakgrunnen for denne kliniske observasjonen er ikke klarlagt, men ettersom klozapin i mindre grad enn andre antipsykotika blokkerer D<sub>2</sub> reseptorer har denne «rebound»-psykosen vært knyttet til påvirkning av

acetylkolin- og muligvis GABA-systemene, uten at dette kan sies å være etablert som fakta eller har medført klare behandlingsanbefalinger.

Det er ikke vitenskapelig støtte for å komme med spesifikke råd om hvordan seponere klozapin på en trygg måte, men vår vurdering er at man minst bør doble den tiden som brukes til seponering ved andre antipsykotika, og pasienten bør følges tett. Foreskriving av et antikolinergt middel og/eller et benzodiazepin bør vurderes.

### 5.6 Seponering av antipsykotika hos eldre pasienter med psykoselidelse

Arbeidsgruppen fant ingen relevante studier om seponering av antipsykotika ved rene psykoselidelser hos eldre pasienter. Selv om hovedindikasjonene for bruk av nyere antipsykotika er psykoselidelser og bipolar lidelse, brukes disse medikamentene ofte ved andre problemstillinger hos de eldste i befolkningen. Dette gjelder spesielt urotilstander ved demens (Alexopoulos, Streim et al. 2004, Kamble, Chen et al. 2009, van der Putten, Wetzels et al. 2014). Sett i lys av at eldre ofte får en høyere konsentrasjon/dose-ratio enn den yngre befolkningen ved bruk av disse medikamentene (Castberg, Westin et al. 2017), og gjerne er mer følsomme for bivirkninger (Shah 2004), skulle indikasjonen for å trappe ned og seponere antipsykotika være spesielt sterk.

Mye tyder på at langtidsbehandling med antipsykotika til eldre pasienter med demens og nevropsykiatriske symptomer knyttet til dette med fordel kan seponeres uten at forstyrrelsene forverres. Dette gjelder spesielt de med mindre alvorlige nevropsykiatriske symptomer (Van Leeuwen, Petrovic et al. 2018). Ut over dette finner vi ikke grunnlag for å anbefale andre retningslinjer for nedtrapping av antipsykotika hos eldre pasienter enn de som gjelder for yngre pasienter.

### 5.7 Seponering av antipsykotika hos pasienter med psykisk utviklingshemming

Det anbefales å være spesielt forsiktig når man trapper ned og seponerer antipsykotika hos pasienter med psykisk utviklingshemming (de Leon, Greenlee et al. 2009). Dette begrunnes med at det hos disse pasientene ofte er spesielt vanskelig å tolke symptomer og tegn. Det kan derfor bli utfordrende å skille en eventuell forverring av symptomer fra seponeringssymptomer. Vi har ikke funnet konkrete anbefalinger for nedtrapping i denne pasientgruppen.

## 6. Behov for videre forskning

Innen et såpass forskningssvakt område vil nesten all systematisk samling av kunnskap bidra til å øke vår forståelse. I et felt preget av mye meninger og lite empiri bør all kunnskapsgenerering ønskes velkommen. Arbeidsgruppen vil gjerne trekke fram noen felter som kan være av større interesse:

- Er det slik at større eller mindre dosereduksjoner øker eller minker risikoen for tilbakefall av psykotiske episoder?
- Hva er vanligste symptomer ved dosereduksjoner?
- Hvilke faktorer avgjør styrken og varigheten på symptomer etter dosereduksjon (inkl. størrelsen på reduksjonen)?
- Hvilke faktorer kan avgjøre tempoet i nedtrappingen?

## 7. Litteratur

Alexopoulos, G. S., J. Streim, D. Carpenter and J. P. Docherty (2004). "Using antipsychotic agents in older patients." *J Clin Psychiatry* **65 Suppl 2**: 5-99; discussion 100-102; quiz 103-104.



- Borison, R. L. (1996). "Changing antipsychotic medication: guidelines on the transition to treatment with risperidone. The Consensus Study Group on Risperidone Dosing." *Clin Ther* **18**(4): 592-607; discussion 591.
- Brodey, B. B., R. R. Girgis, O. V. Favorov, J. Addington, D. O. Perkins, C. E. Bearden, S. W. Woods, E. F. Walker, B. A. Cornblatt, G. Brucato, B. Walsh, K. A. Elkin and I. S. Brodey (2018). "The Early Psychosis Screener (EPS): Quantitative validation against the SIPS using machine learning." *Schizophr Res*.
- Buchanan, R. W., B. Kirkpatrick, A. Summerfelt, T. E. Hanlon, J. Levine and W. T. Carpenter, Jr. (1992). "Clinical predictors of relapse following neuroleptic withdrawal." *Biol Psychiatry* **32**(1): 72-78.
- Buckley, P. F. and C. U. Correll (2008). "Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management." *J Clin Psychiatry* **69 Suppl 1**: 4-17.
- Castberg, I., A. A. Westin, E. Skogvoll and O. Spigset (2017). "Effects of age and gender on the serum levels of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine." *Acta Psychiatr Scand* **136**(5): 455-464.
- Cerovecki, A., R. Musil, A. Klimke, F. Seemüller, E. Haen, R. Schennach, K. U. Kuhn, H. P. Volz and M. Riedel (2013). "Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations." *CNS Drugs* **27**(7): 545-572.
- Cerovecki, A., R. Musil, A. Klimke, F. Seemüller, E. Haen, R. Schennach, K.-U. Kühn, H.-P. Volz and M. Riedel (2013). "Withdrawal Symptoms and Rebound Syndromes Associated with Switching and Discontinuing Atypical Antipsychotics: Theoretical Background and Practical Recommendations." *CNS Drugs* **27**(7): 545-572.
- Chouinard, G., A. N. Samaha, V. A. Chouinard, C. S. Peretti, N. Kanahara, M. Takase and M. Iyo (2017). "Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy." *Psychother Psychosom* **86**(4): 189-219.
- Correll, C. U. (2010). "From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics." *European Psychiatry* **25**: S12-S21.
- Crilly, J. (2007). "The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis." *Hist Psychiatry* **18**(1): 39-60.
- Danivas, V. and G. Venkatasubramanian (2013). "Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges!" *Indian J Psychiatry* **55**(2): 207-208.
- de Leon, J., B. Greenlee, J. Barber, M. Sabaawi and N. N. Singh (2009). "Practical guidelines for the use of new generation antipsychotic drugs (except clozapine) in adult individuals with intellectual disabilities." *Res Dev Disabil* **30**(4): 613-669.
- Dilsaver, S. C. and N. E. Alessi (1988). "Antipsychotic withdrawal symptoms: phenomenology and pathophysiology." *Acta Psychiatr Scand* **77**(3): 241-246.
- Emsley, R., I. Nuamah, S. Gopal, D. Hough and W. W. Fleischhacker (2018). "Relapse After Antipsychotic Discontinuation in Schizophrenia as a Withdrawal Phenomenon vs Illness Recurrence: A Post Hoc Analysis of a Randomized Placebo-Controlled Study." *J Clin Psychiatry* **79**(4).
- Falloon, I. R. (2006). "Antipsychotic drugs: when and how to withdraw them?" *Psychother Psychosom* **75**(3): 133-138.
- Fusar-Poli, P., M. Cappucciati, G. Rutigliano, T. Y. Lee, Q. Beverly, I. Bonoldi, J. Lelli, S. J. Kaar, E. Gago, M. Rocchetti, R. Patel, V. Bhavsar, S. Tognin, S. Badger, M. Calem, K. Lim, J. S. Kwon, J. Perez and P. McGuire (2016). "Towards a Standard Psychometric Diagnostic Interview for Subjects at Ultra High Risk of Psychosis: CAARMS versus SIPS." *Psychiatry J* **2016**: 7146341.
- Ganguli, R., J. S. Brar, R. Mahmoud, S. A. Berry and G. J. Pandina (2008). "Assessment of strategies for switching patients from olanzapine to risperidone: a randomized, open-label, rater-blinded study." *BMC Med* **6**: 17.
- Gjerden, P., J. G. Bramness and L. Slordal (2018). "Kvetiapin brukes for mye." *Tidsskr Nor Laegeforen* **138**(13).
- Gjerden, P., J. G. Bramness, I. F. Tvette and L. Slordal (2017). "The antipsychotic agent quetiapine is increasingly not used as such: Dispensed prescriptions in Norway 2004-2015." *Eur J Clin Pharmacol* **in press**.

- Goudie, A. J. and J. C. Cole (2008). "Switching antipsychotics. Antipsychotic tolerance, withdrawal and relapse: unresolved issues and research implications." *J Psychopharmacol* **22**(7): 815-817.
- Hall, W. (2014). "Skadereduserende veileder for å slutte med eller bruke mindre psykofarmaka " [erfaringskompetanse.no\(1\)](http://erfaringskompetanse.no(1)).
- Hasan, A., P. Falkai, T. Wobrock, J. Lieberman, B. Glenthøj, W. F. Gattaz, F. Thibaut, H. J. Møller and W. T. f. o. T. G. f. Schizophrenia (2013). "World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects." *World J Biol Psychiatry* **14**(1): 2-44.
- Helsedirektoratet (2013). Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. Oslo, Helsedirektoratet.
- Howes, O., R. McCutcheon and J. Stone (2015). "Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century." *J Psychopharmacol* **29**(2): 97-115.
- Howland, R. H. (2010). "Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs. Part 3: Antipsychotic, dopaminergic, and mood-stabilizing drugs." *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* **48**(8): 11-14.
- Kamble, P., H. Chen, J. T. Sherer and R. R. Aparasu (2009). "Use of antipsychotics among elderly nursing home residents with dementia in the US: an analysis of National Survey Data." *Drugs Aging* **26**(6): 483-492.
- Kreyenbuhl, J., R. W. Buchanan, F. B. Dickerson and L. B. Dixon (2010). "The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2009." *Schizophr Bull* **36**(1): 94-103.
- Kringlen, E. (2011). *Psykiatri*. Oslo, Gyldendal.
- Lambert, T. J. (2007). "Switching antipsychotic therapy: what to expect and clinical strategies for improving therapeutic outcomes." *J Clin Psychiatry* **68 Suppl 6**: 10-13.
- Legemiddelhåndboka. (2019). "G27.9 Legemidler som bør trappes ned før seponering." from [https://www.legemiddelhandboka.no/G27.9/Legemidler\\_som\\_b%C3%B8r\\_trappes\\_ned\\_f%C3%B8r\\_seponering](https://www.legemiddelhandboka.no/G27.9/Legemidler_som_b%C3%B8r_trappes_ned_f%C3%B8r_seponering).
- Leucht, S., J. M. Kane, W. Kissling, J. Hamann, E. Etschel and R. R. Engel (2005). "What does the PANSS mean?" *Schizophr Res* **79**(2-3): 231-238.
- Leucht, S., M. Samara, S. Heres and J. M. Davis (2016). "Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method." *Schizophr Bull* **42 Suppl 1**: S90-94.
- Leucht, S., M. Tardy, K. Komossa, S. Heres, W. Kissling and J. M. Davis (2012). "Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia." *Cochrane Database Syst Rev* **5**: CD008016.
- Lindstrom, E., T. Lewander, U. Malm, U. F. Malt, H. Lublin and U. G. Ahlfors (2001). "Patient-rated versus clinician-rated side effects of drug treatment in schizophrenia. Clinical validation of a self-rating version of the UKU Side Effect Rating Scale (UKU-SERS-Pat)." *Nord J Psychiatry* **55 Suppl 44**: 5-69.
- Lingjærde, O. and T. Aarre (2015). *Psykofarmaka*, Cappelen Damm Akademiske.
- Luchins, D. J., W. J. Freed and R. J. Wyatt (1980). "The role of cholinergic supersensitivity in the medical symptoms associated with withdrawal of antipsychotic drugs." *Am J Psychiatry* **137**(11): 1395-1398.
- Lundgren, C. (2010). *Fas ut. At utvärdera, ifrågasätta og skånsamt avsnouta läkemedelsbehandling*. Stockholm, Fas Ut förlag.
- Malt, U. F., O. A. Andreassen, E. A. Malt, I. Melle and D. Årsland (2018). *Lærebok i psykiatri*. Oslo, Gyldendal akademiske.
- Moore, T., R. Buchanan, P. Buckley, J. Chiles, R. Conley, M. Crismon, S. Essock, M. Finnerty, S. Marder, D. Miller del, J. McEvoy, D. Robinson, N. Schooler, S. Shon, T. Stroup and A. Miller (2007). "The Texas medication algorithm project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update." *J Clin Psychiatry* **68**(11): 1751 - 1762.



- National Institute for Health and Care Excellence. (2014). "Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management, Clinical guideline [CG178]." from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>.
- Ostergaard, S. D., O. M. Lemming, O. Mors, C. U. Correll and P. Bech (2016). "PANSS-6: a brief rating scale for the measurement of severity in schizophrenia." *Acta Psychiatr Scand* **133**(6): 436-444.
- Saito, H. and T. Saijo (1999). "Maintenance therapy." *Psychiatry Clin Neurosci* **53** Suppl: S31-34.
- Schjott, J. and G. Raknes (2010). "Håndtering av seponeringsreaksjoner." *Tidsskr Nor Lægeforen* **130**(1): 37-38.
- Shah, R. R. (2004). "Drug development and use in the elderly: search for the right dose and dosing regimen (Parts I and II)." *Br J Clin Pharmacol* **58**(5): 452-469.
- Sturup, A. E., H. D. Jensen, S. Dolmer, M. Birk, N. Albert, M. Nielsen and C. Hjorthoj (2017). "TAILOR - tapered discontinuation versus maintenance therapy of antipsychotic medication in patients with newly diagnosed schizophrenia or persistent delusional disorder in remission of psychotic symptoms: study protocol for a randomized clinical trial." **18**(1): 445.
- Sundhedsstyrelsen. "National Klinisk Retningslinje for behandling af patienter med skizofreni og komplekse behandlingsforløb - vedvarende symptomer, misbrug eller mangelfuld behandlingstilknøytning." from <https://app.magicapp.org/app#/guideline/843>.
- Takeuchi, H., N. Kantor, M. Sanches, G. Fervaha, O. Agid and G. Remington (2017). "One-year symptom trajectories in patients with stable schizophrenia maintained on antipsychotics versus placebo: meta-analysis." *Br J Psychiatry* **211**(3): 137-143.
- Taylor DM, Barnes TRE and Y. AH (2019). *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. Hoboken, NJ, USA, Wiley.
- Taylor, M. J. and S. Yim (2018). "Is there rebound psychosis on withdrawal of antipsychotic medication in schizophrenia?" *Schizophr Res*.
- van der Putten, M. J., R. B. Wetzels, H. Bor, S. U. Zuidema and R. T. Koopmans (2014). "Antipsychotic drug prescription rates among Dutch nursing homes: the influence of patient characteristics and the dementia special care unit." *Aging Ment Health* **18**(7): 828-832.
- Van Leeuwen, E., M. Petrovic, M. L. van Driel, A. I. De Sutter, R. Vander Stichele, T. Declercq and T. Christiaens (2018). "Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia." *Cochrane Database Syst Rev* **3**: Cd007726.
- Viguera, A. C., R. J. Baldessarini, J. D. Hegarty, D. P. van Kammen and M. Tohen (1997). "Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment." *Arch Gen Psychiatry* **54**(1): 49-55.
- Weiden, P. J., E. Kim, J. Bermak, I. Turkoz, S. Gopal and J. Berwaerts (2017). "Does Half-Life Matter After Antipsychotic Discontinuation? A Relapse Comparison in Schizophrenia With 3 Different Formulations of Paliperidone." *J Clin Psychiatry* **78**(7): e813-e820.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2005). *Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment*. Oslo, WHO.
- Woods, S. W. (2003). "Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics." *J Clin Psychiatry* **64**(6): 663-667.
- Wunderink, L., R. M. Nieboer, D. Wiersma, S. Sytema and F. J. Nienhuis (2013). "Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial." *JAMA Psychiatry* **70**(9): 913-920.
- Wunderink, L., F. J. Nienhuis, S. Sytema, C. J. Slooff, R. Knegtering and D. Wiersma (2007). "Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome." *J Clin Psychiatry* **68**(5): 654-661.
- Zerjav-Lacombe, S. and V. Dewan (2001). "Possible serotonin syndrome associated with clomipramine after withdrawal of clozapine." *Ann Pharmacother* **35**(2): 180-182.
- Zesiewicz, T. A., S. Borra and R. A. Hauser (2002). "Clozapine withdrawal symptoms in a Parkinson's disease patient." *Mov Disord* **17**(6): 1365-1367.

<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-for-utredning-behandling-og-oppfolging-av-personer-med-psykoselidelser>

Tabell 4 viser at det er relativt (sett i forhold til mange andre medikamentgrupper) god overenstemmelse mellom definert døgndose (DDD) og ekvipotente doser (målt opp mot hva som er én DDD for klorpromazin (avregistrert i Norge; tidligere norske handelsnavn Largactil™; Hibanil™, såkalte klorpromazinekvivalenter). Tabellen viser at kvetiapin (Seroquel®) brukes mest med over 50000 brukere fulgt av en gruppe medikamenter med mindre bruk; klorprotixen (Truxal®), levomepromazin (Nozinan®) og olanzapin (Zyprexa®) med rundt 15 000 brukere i året, så en gruppe med aripiprazol (Abilify®), proklorperazin (Stemetil®) og risperidon (Risperdal®) på ca. 9000 brukere i året og 2-3000 brukere av hhv zuklopentixol (Cisordinol®), klozapin (Leponex®), flupentixol (Fluanxol®) og haloperidol (Haldol®). Fordi den gjennomsnittlige dosen som gis av kvetiapin (Seroquel®) er så lav, så er antall doser som skrives ut av olanzapin (Zyprexa®) like stort, mens risperidon (Risperdal®), aripiprazol (Abilify®) og klozapin (Leponex®) er i neste gruppe. De høyeste dosene brukes av klozapin (Leponex®) og paliperidon (Trevicta®; Xeplion®). Flufenazin (Lyogen™; ikke registrert i Norge) brukes av så få at det er vanskelig å trekke konklusjoner. De laveste gjennomsnittlige dosene er på de medikamentene som har mange andre indikasjoner enn psykose.

**Tabell 4.** Generisk navn, salgsnavn, ATC-kode (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2005), antall personer som har fått minst én resept i løpet av året og snittdoser for antipsykotiske legemidler i Norge i 2017 (data fra Felleskatalogen<sup>®</sup>, Norsk Reseptbasert Legemiddelregister [Reseptregisteret] og referanselitteratur (Woods 2003, Danivas and Venkatasubramanian 2013, Leucht, Samara et al. 2016))

Generisk navn	Salgsnavn	ATC-kode	DDD	Klorpromazin-ekvivalenter Tilsvarende 1 DDD (eller 300 mg) klorpromazin (Woods 2003, Danivas and Venkatasubramanian 2013, Leucht, Samara et al. 2016)	Antall brukere	Brukere per 1000 innbyggere	Omsetning i doser (DDD)	gjennomsnitt DDD/person/dag
Amisulprid	Solian	N05AL05	400 mg	400 mg	624	0,12	167 581	0,74
Aripiprazol	Abilify	N05AX12	15 mg	15-22,5 mg	6 366	1,21	1 370 186	0,59
Asenapin		N05AH05	20 mg	15-20 mg	29	0,01	3 390	0,32
Dixyrazin		N05AB01	50 mg	50 mg	0			
Droperidol	Dridol	N05AD08	2,5 mg		under 5			
Flufenazin		N05AB02	30 mg	6 mg	9	0,00	5 640	1,72
Flupentixol	Fluanxol	N05AF01	6 mg	6 mg	3 486	0,66	332 356	0,26
Fluspirilin		N05AG01	0,7 mg		under 5			
Haloperidol	Haldol	N05AD01	8 mg	6-8 mg	3 822	0,72	223 895	0,16
Klorpromazin		N05AA01	300 mg	300 mg	202	0,04	7 771	0,11
Klorprotixen	Truxal	N05AF03	50 mg	300 mg	13 798	2,61	602 321	0,12
Klozapin	Leponex	N05AH02	300 mg	150-300 mg	2 650	0,50	974 494	1,01
Kvetiapin	Seroquel	N05AH04	400 mg	225 mg	55 540	10,53	4 775 950	0,24
Levomepromazin	Nozinan	N05AA02	300 mg	300-400 mg	15 127	2,87	283 428	0,05
Loxapin	Adasuve	N05AH01	100 mg	30-100 mg	0			
Lurasidon	Latuda	N05AE05	60 mg	60 mg	347	0,07	75 210	0,59
Melperon		N05AD03	300 mg	300 mg	11	0,00	580	0,14
Olanzapin	Zyprexa	N05AH03	10 mg	10-15 mg	17 367	3,29	4 548 892	0,72
Paliperidon	Trevicta/ Zeplion	N05AX13	6 mg	4,5-6 mg	935	0,18	368 197	1,08
Penfluridol		N05AG03	6 mg	6mg	under 5			
Perazin		N05AB10	100 mg	100 mg	0			
Perfenazin	Trilafon <sup>2</sup>	N05AB03	30 mg	24 mg	1 576	0,30	357 965	0,62
Periciacin		N05AC01	50 mg	30 mg	under 5			
Pimozid		N05AG02	4 mg	4 mg	101	0,02	24 426	0,66
Pipotiazin		N05AC04	10 mg	10 mg	under 5			
Proklorperazin	Stemetil	N05AB04	100 mg	45-100 mg	7 519	1,42	81 651	0,03
Protipendyl		N05AX07	400 mg	240 mg	under 5			
Risperidon	Risperdal	N05AX08	5 mg	5-6 mg	8 130	1,54	989 065	0,33
Sertindol	Serdolect	N05AE03	16 mg	16 mg	79	0,01	21 670	0,75
Sulpirid		N05AL01	800 mg	800 mg	under 5			
Tiaprid		N05AL03	400 mg	400 mg	under 5			
Tiopropazolin		N05AB08	75 mg	60-75 mg	0			
Tioridazin		N05AC02	300 mg	300 mg	33	0,01	4 069	0,34
Trifluofenazin		N05AB06	20 mg	20 mg	under 5			
Ziprasidon	Zeldox	N05AE04	80 mg	80-180 mg	585	0,11	202 398	0,95
Zuklopetixol	Cisordinol	N05AF05	30 mg	30 mg	2 468	0,47	563 352	0,63

<sup>2</sup> Markedsføres bare som Trilafon dekanolat til injeksjon per 15.11.19

## **Vedlegg 1: Søkestrategi**

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to November 14, 2018>

Search Strategy:

```
1      exp *Antipsychotic Agents/ (73201)
2      exp Psychotic Disorders/dt [Drug Therapy] (8697)
3      1 or 2 (76968)
4      withdraw*.tw. (116692)
5      taper.tw. (4793)
6      tapering.tw. (5827)
7      discontinu*.tw. (115172)
8      deprescrib*.tw. (296)
9      4 or 5 or 6 or 7 or 8 (234601)
10     3 and 9 (3901)
11     exp Risk Assessment/ or risk assessment*.mp. (268421)
12     patient satisfaction.mp. or exp Patient Satisfaction/ (96667)
13     10 and 11 (40)
14     10 and 12 (26)
15     exp "Quality of Life"/ (168605)
16     10 and 15 (67)
17     exp Remission Induction/ (40193)
18     10 and 17 (26)
19     exp RECURRENCE/ (172894)
20     10 and 19 (214)
21     exp Drug Substitution/px [Psychology] (45)
22     10 and 21 (2)
23     exp Drug Substitution/ (2931)
24     10 and 23 (39)
25     exp Drug Interactions/pc [Prevention & Control] (2)
26     exp Drug Interactions/ (154608)
27     13 and 26 (2)
28     10 and 25 (0)
29     exp Treatment Outcome/ (900373)
30     10 and 29 (762)
31     exp *Antipsychotic Agents/ad [Administration & Dosage] (4791)
32     9 and 31 (380)
33     29 and 32 (113)
34     withholding treatment.mp. or exp Withholding Treatment/
(14553)
35     10 and 34 (49)
36     exp Delayed-Action Preparations/tu [Therapeutic Use] (1405)
37     10 and 36 (30)
38     exp Therapeutic Equivalency/ (7032)
39     10 and 38 (5)
40     exp "Attitude of Health Personnel"/ (147528)
41     10 and 40 (10)
42     10 and 26 (176)
43     Drug Interactions/ (82761)
44     10 and 43 (129)
45     13 or 14 or 16 or 18 or 20 or 24 or 33 or 35 or 37 or 39 or
41 or 44 (661)
46     13 or 14 or 16 or 18 or 20 or 24 or 35 or 39 or 41 (425)
```

## Vedlegg 2: Flyskjema for søkte og inkluderte artikler

