

Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos børn og unge

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Se Medicinrådets metodehåndbog for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. oktober 2022
Offentliggørelsesdato	27. oktober 2022
Dokumentnummer	154594
Versionsnummer	1.1
Protokolgodkendelse	23. oktober 2019

© Medicinrådet, 2022. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 21-23, 3. sal, 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 27. oktober 2022

Indhold

1	Forkortelser.....	4
2	Medicinrådets anbefalinger	5
2.1	Fra evidens til anbefaling	10
3	Formål.....	11
4	Baggrund	12
4.1	Skizofreni og andre psykotiske tilstande hos børn og unge.....	12
4.2	Behandling af psykotiske tilstande hos børn og unge	13
4.3	Lægemidlerne	13
5	Metoder.....	15
5.1	Kliniske spørgsmål	15
5.2	Litteratursøgning	15
5.3	Dataekstraktion.....	15
5.4	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	15
5.4.1	Øvrige forhold	16
6	Resultater	16
6.1	Udvælgelse af litteratur	16
6.2	Hvilke antipsykotika har dokumenteret effekt hos børn og unge?	18
6.2.1	Studie- og populationskarakteristika	19
6.2.2	Resultater pr. effektmål	20
6.3	Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika med dokumenteret effekt hos børn og unge?	21
6.3.1	Studie- og populationskarakteristika	21
6.3.2	Resultater pr. effektmål	21
6.4	Evidensens kvalitet.....	29
6.5	Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler.....	30
6.6	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	32
6.7	Fra evidens til anbefaling	34
7	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	35
8	Referencer.....	36
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	40
10	Versionslog.....	41
11	Bilag	42
11.1	Litteratursøgning og -udvælgelse	42
11.1.1	Ekskluderede fuldtekstartikler.....	47

11.2	Opdateret litteratursøgning juni 2022.....	47
11.2.1	Ekskluderede fuldtekstartikler i den opdaterede litteratursøgning	49
11.3	Vurdering af evidens ved AMSTAR og GRADE	51

1 Forkortelser

AMSTAR:	Assessing methodological quality of systematic reviews (kvalitetsvurderingsredskab til systematiske litteraturgennemgange)
BAS:	<i>Barnes Akathisia Scale</i>
CAFAS:	<i>Child and Adolescent Functional Assessment Scale</i>
CGAS:	<i>Childrens Global Assessment Scale</i>
CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPS:	Ekstrapyramidale symptomer
FGA:	<i>First generation antipsychotic</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (system til vurdering af evidens kvalitet)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICD:	<i>International Classification of Diseases</i>
NNH:	<i>Number needed to harm</i>
NNT:	<i>Number needed to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PANSS:	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (skala til vurdering af symptombillede ved skizofreni)
PICO:	<i>Population/Patient, Intervention, Comparison, Outcome(s)</i>
PQ-LES-Q:	<i>The Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT:	<i>Randomized controlled trial</i> (randomiseret kontrolleret klinisk forsøg)
RR:	Relativ risiko
SGA:	<i>Second generation antipsychotic</i>
SMD:	<i>Standardized mean difference (effect size)</i>
TDM:	<i>Therapeutic Drug Monitoring</i>

2 Medicinrådets anbefalinger

Anbefalingerne omfatter behandling med antipsykotika til børn og unge under 18 år, der opfylder de diagnostiske kriterier for psykotiske tilstande (ICD-10 diagnoserne F20-29, som dækker skizofreni, skizotypisk sindslidelse, paranoide sindslidelser, akutte og forbigående psykotiske tilstande samt skizo-affektive sindslidelser). Lægemidler mod psykose er typisk godkendt til skizofreni. Når anbefalingerne er målrettet et bredere diagnostisk spektrum, er det, fordi diagnosen skizofreni ofte er uafklaret ved debut i den unge aldersgruppe, hvor psykotiske symptomer kan være en del af en begyndende skizofreni, men også kan opstå hos unge med f.eks. autisme, mental retardering eller depression. Behov for medikamentel antipsykotisk behandling ved psykose afklares individuelt ift. patientens sygdomsbillede og behandlingsbehov.

Anbefalingerne er opdateret i oktober 2022, da lurasidon i august 2020 blev godkendt i Danmark til behandling af skizofreni hos børn og unge fra 13 år og opefter. Denne ændring betyder:

- at lurasidon, aripiprazol eller paliperidon kan anvendes til initial behandling af skizofreni og andre psykotiske tilstande hos unge i aldersgruppen 15-17 år.
- at lurasidon som udgangspunkt anvendes til initial behandling af skizofreni og andre psykotiske tilstande hos børn i aldersgruppen 13-14 år.

Medicinrådets anbefalinger har fokus på valg af antipsykotikum i den kliniske situation, hvor lægen og patienten i samråd med pårørende har besluttet at anvende medicinsk behandling. Herunder:

- Initialt valg af antipsykotika til patienter, der ikke tidligere har været medicineret med et antipsykotikum (1. behandlingsforsøg hos behandlingsnaive patienter).
- Valg af antipsykotika til patienter, som skal skifte til et andet antipsykotikum pga. manglende effekt eller bivirkninger (2.-3. eller evt. yderligere behandlingsforsøg).

Antipsykotisk medikamentel behandling må aldrig stå alene, men skal altid ledsages af psykosociale interventioner. Valg af ikke-farmakologiske interventioner er ikke omfattet af Medicinrådets behandlingsvejledning.

Valg af antipsykotika til børn og unge i forskellige aldre

Effekten af de forskellige antipsykotika er meget ens, hvorfor valg af antipsykotika fortrinsvis afhænger af sikkerhedsprofilen og de godkendte indikationer.

Anbefalingerne er opdelt i aldersgrupperne: 15-17 år, 13-14 år og < 13 år. Baggrunden for denne aldersopdeling er, at ingen antipsykotika er godkendt i Danmark til behandling af skizofreni eller andre psykotiske tilstande hos børn og unge under 13 år. Inden lurasidon blev godkendt af EMA, var der kun godkendte antipsykotika til unge fra 15 år og opefter. Flere antipsykotika var dog godkendt af FDA ned til 13-årsalderen, hvilket fagudvalget også har lagt vægt på i behandlingsvejledningen.

Unge fra 15-17 år: Valg af antipsykotikum

Tabel 2-1. Unge fra 15-17 år: Valg af antipsykotikum

Initial behandling Anvend til behandlingsnaive patienter:	Skift Pga. manglende effekt eller bivirkninger til:	Behandlingsresistens Overvej ved manglende effekt af to antipsykotika skift til:
Aripiprazol* ¹ Lurasidon* Paliperidon*	Aripiprazol* ^{2,3} Lurasidon* ^{2,3} Paliperidon* ^{2,3} Quetiapin ^{#3} Risperidon ^{#3}	Clozapin ⁴ Olanzapin [#] Haloperidol [□]

1. Start som udgangspunkt med aripiprazol.

2. Skift pga. manglende effekt: Vælg som udgangspunkt et antipsykotikum, der er godkendt i Danmark til aldersgruppen.

3. Skift pga. bivirkninger: Vælg et antipsykotikum med lavere risiko for den pågældende bivirkning (se tabel 2-4).

4. Behandlingsresistens: Overvej skift til clozapin.

* Godkendt i Danmark (af EMA) til behandling af skizofreni i denne aldersgruppe.

Godkendt af FDA til behandling af skizofreni i denne aldersgruppe.

□ Godkendt i Danmark i denne aldersgruppe til behandling af skizofreni, når andre farmakologiske behandlinger har slået fejl eller ikke tolereres.

Ved initial behandling af skizofreni eller andre psykotiske tilstande er der mulighed for at vælge mellem aripiprazol, lurasidon eller paliperidon, da disse tre lægemidler er godkendt i Danmark til behandling af skizofreni hos unge fra 15-17 år. Fagudvalget vurderer, at det vil være hensigtsmæssigt at starte med aripiprazol, da der er mere evidens og større klinisk erfaring med aripiprazol end med lurasidon. Samtidig har aripiprazol samlet set lavere risiko for bivirkninger end paliperidon.

Ved behov for skift pga. manglende effekt er der mulighed for at vælge et af de fire andre antipsykotika i tabel 2-1 kolonne 2. Disse er ligeværdige mht. effekt. Fagudvalget foreslår, at man som udgangspunkt skifter til et antipsykotikum, der er godkendt til aldersgruppen (f.eks. fra aripiprazol til lurasidon eller paliperidon).

Ved behov for skift pga. bivirkninger er der ligeledes mulighed for at vælge et af de fire andre antipsykotika i kolonne 2. Fagudvalget foreslår, at man i denne situation skifter til et antipsykotikum, hvor sandsynligheden for den pågældende bivirkning er lavere (se forskelle i bivirkninger i tabel 2-4 (f.eks. skift til quetiapin, hvis årsagen til skift er akatysi udløst af aripiprazol)).

Ved behandlingsresistens (manglende effekt af minimum to behandlingsforsøg) foreslår fagudvalget, at man først overvejer skift til clozapin, hvor der er bedst evidens for effekt ved behandlingsresistens. Ved bivirkninger eller kontraindikation til clozapin kan man overveje skift til olanzapin og dernæst haloperidol, som den sidste mulighed.

Børn 13-14 år: Valg af antipsykotikum

Tabel 2-2. Børn 13-14 år: Valg af antipsykotikum

Initial behandling Anvend til behandlingsnaive patienter:	Skift Pga. manglende effekt eller bivirkninger til:	Behandlingsresistens Overvej ved manglende effekt af to antipsykotika skift til:
Lurasidon* ¹	Aripiprazol ^{#2,3} Lurasidon* ^{2,3} Paliperidon ^{#2,3} Quetiapin ^{#2,3} Risperidon ^{#2,3}	Clozapin ⁴ Olanzapin [#] Haloperidol [□]

1. Start som udgangspunkt med lurasidon.

2. Skift pga. manglede effekt: Vælg et andet antipsykotikum med ligeværdig effekt.

3. Skift pga. bivirkninger: Vælg et antipsykotikum med lavere risiko for den pågældende bivirkning (se tabel 2-4).

4. Behandlingsresistens: Overvej skift til clozapin.

* Godkendt i Danmark (af EMA) til behandling af skizofreni i denne aldersgruppe.

Godkendt af FDA til behandling af skizofreni i denne aldersgruppe.

□ Godkendt i Danmark i denne aldersgruppe til behandling af skizofreni, når andre farmakologiske behandlinger har slået fejl eller ikke tolereres.

Ved initial behandling af skizofreni eller andre psykotiske tilstande anvendes som udgangspunkt lurasidon, da det er det eneste antipsykotikum, der er godkendt i Danmark til behandling af skizofreni i denne aldersgruppe.

Ved behov for skift pga. manglende effekt af lurasidon kan man skifte til et af de fire andre antipsykotika i tabel 2-2 kolonne 2. Disse er ligeværdige mht. effekt.

Ved behov for skift pga. bivirkninger er der ligeledes mulighed for at vælge et af de fire andre antipsykotika i kolonne 2. Fagudvalget forslår, at man i denne situation skifter til et antipsykotikum med lavere sandsynlighed for den pågældende bivirkning (se forskelle i bivirkninger i tabel 2-4 (f.eks. skift til quetiapin, hvis årsagen til skift er EPS pga. lurasidon).

Ved behandlingsresistens (manglende effekt af min. to behandlingsforsøg) foreslår fagudvalget, at man først overvejer skift til clozapin, hvor der er bedst evidens for effekt ved behandlingsresistens. Ved bivirkninger eller kontraindikation til clozapin kan man overveje skift til olanzapin og dernæst haloperidol som den sidste mulighed.

Børn under 13 år: Valg af antipsykotikum

Tabel 2-3: Børn under 13 år: Valg af antipsykotikum

Initial behandling Anvend til behandlingsnaive patienter:	Skift Pga. manglende effekt eller bivirkninger til:	Behandlingsresistens Overvej ved manglende effekt af to antipsykotika skift til:
Aripiprazol ^{§1} Risperidon ^{§1}	Aripiprazol ^{§2,3} Risperidon ^{§2,3} Quetiapin ^{#3}	Clozapin Haloperidol [□]

1. Start med aripiprazol eller risperidon.

2. Skift pga. manglede effekt: Vælg risperidon, hvis initial behandling var aripiprazol og vice versa.

3. Skift pga. bivirkninger: Vælg et antipsykotikum med lavere risiko for den pågældende bivirkning (se tabel 2-4).

4. Behandlingsresistens: Overvej skift til clozapin.

§ Godkendt af FDA til børn ned til 6 år med Tourettes syndrom eller irritabilitet ved autisme spektrum forstyrrelser.

§ Godkendt i Danmark (af Lægemiddelstyrelsen) hos børn ned til 5 år med aggression ved mental retardering.

Godkendt af FDA til mani hos børn fra 10 år.

□ Flere FDA-indikationer til børn ned til 3 år.

Som initial behandling er der mulighed for at vælge mellem aripiprazol eller risperidon. Fagudvalget har her lagt vægt på, at der er kendskab til sikkerhedsprofilen ved andre diagnoser i denne aldersgruppe, da ingen antipsykotika er godkendt til behandling af skizofreni eller andre psykotiske tilstande hos børn under 13 år. Effekten i denne aldersgruppe er desuden meget sparsomt belyst i RCT'er. Fagudvalget lægger derfor også vægt på, at lægemidlet er godkendt til aldersgruppen på andre indikationer i Danmark eller af FDA. Aripiprazol er godkendt af FDA til børn ned til 6 år med indikationerne Tourettes syndrom, samt irritabilitet ved autisme spektrum forstyrrelser og er samlet set forbundet med den laveste risiko for bivirkninger. Risperidon er godkendt i Danmark hos børn ned til 5 år på indikationen aggression ved mental retardering.

Ved behov for skift pga. manglende effekt eller bivirkninger foreslår fagudvalget, at man skifter til risperidon (hvis initial behandling var aripiprazol) eller aripiprazol (hvis initial behandling var risperidon).

Ved behov for skift pga. bivirkninger (f.eks. akatysi eller prolaktin-relateret bivirkning) kan man yderligere overveje quetiapin, som er godkendt af FDA til børn fra 10 år på indikationen: mani.

Ved skift pga. behandlingsresistens (manglende effekt af min. to behandlingsforsøg) foreslår fagudvalget, at man overvejer skift til clozapin, hvor der hos de ældre aldersgrupper er bedst evidens for effekt ved behandlingsresistens. Endelig kan haloperidol også overvejes ved behandlingsresistens til denne aldersgruppe på baggrund af FDA-indikationer hos børn ned til 3 år.

Genoptagelse af antipsykotisk behandling

Ved behov for at genoptage antipsykotisk behandling vælges et antipsykotikum under hensyntagen til patientens tidligere behandlingshistorik. Var der god effekt af tidligere valgte antipsykotikum og acceptabel bivirkningsprofil eller andet, der taler for at vælge det samme antipsykotikum igen? Hvis ikke følges anbefalingerne for præparatskift nedenfor under hensyntagen til, hvad patienten tidligere har prøvet.

Præparatskift

De færreste patienter i antipsykotisk behandling vil opleve fuldstændig symptomfrihed uden bivirkninger, og man bør i hvert enkelt tilfælde vurdere situationen i samarbejde med patienten/familien for at se, om et problem kan mindskes med dosisjustering. Præparatskift bør overvejes, hvis patienten har persisterende væsentlige psykotiske restsymptomer eller væsentlige bivirkninger relateret til det ordinerede lægemiddel.

Ved manglende tidlig respons på behandlingen af første episode efter 3-4 uger bør klinikerens overveje at skifte til et andet antipsykotikum.

Ved behov for præparatskifte pga. bivirkninger vælges et antipsykotikum på baggrund af årsagen/årsagerne til behov for skift ved hjælp af nedenstående algoritme. Er der f.eks. behov for at skifte pga. akatisi ved aripiprazol (lyserød) kan det som udgangspunkt være relevant at prøve quetiapin (grøn). Ved flere årsager til præparatskift (f.eks. både vægtøgning og prolaktin-relaterede bivirkninger af risperidon) vælges om muligt et antipsykotikum, som tilgodeser begge hensyn (f.eks. aripiprazol eller lurasidon).

Hvis farverne i skemaet er ens for den pågældende bivirkning (f.eks. sedation, seksuelle forstyrrelser) er der ikke ud fra frekvensen af bivirkninger grundlag for at skifte til ét bestemt antipsykotikum fremfor de andre, hvorfor valget sker ud fra en individuel klinisk vurdering i samråd med patient og evt. pårørende. For de bivirkninger, der ikke er systematisk belyst i denne behandlingsvejledning (f.eks. kvalme, hovedpine etc.), må klinikerens lade sig vejlede af bivirkningsoplysningerne i produktresuméerne (og/eller promedicin.dk). Clozapin og haloperidol er kun indiceret ved behandlingsresistens og er derfor ikke medtaget i tabellen.

Tabel 2-4: Forskelle i bivirkninger mellem forskellige antipsykotika

	Vægtøgning	EPS/akatisi	Prolaktinstigning	Sedation	Seksuelle forstyrrelser
Aripiprazol					
Lurasidon					
Olanzapin					
Paliperidon					
Quetiapin					
Risperidon					

Farvekoder:

Rød: Signifikant og klinisk relevant flere bivirkninger er påvist.

Lyserød: Mulighed for flere bivirkninger ved skift.

Hvid: Ingen påviste forskelle mellem lægemidlerne.

Grøn: Mulighed for færre bivirkninger ved skift.

2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefalinger.

<p>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</p>	<p><u>Initial behandling (valg mellem antipsykotika til behandlingsnaive patienter)</u></p> <p>Den gavnlige effekt af de forskellige antipsykotika er meget ens, hvorfor valg af antipsykotika fortrinsvis afhænger af sikkerhedsprofilen og de godkendte indikationer.</p> <p>Der er ikke fundet signifikante forskelle i effekt eller bivirkninger imellem aripiprazol, lurasidon, paliperidon, quetiapin og risperidon i studier af børn og unge i alderen 13-17 år. En mulig større risiko for prolaktin-relaterede langtidsbivirkninger af risperidon og paliperidon kan håndteres ved at monitorere plasmaprolaktinniveauet.</p> <p>Der er evidens for, at olanzapin medfører mere vægtøgning end andre antipsykotika hos børn og unge. Overvægt i barn- og ungdommen øger på sigt risikoen for metaboliske komplikationer i form af diabetes og hjertekarsygdom. Erfaringsmæssigt er vægtøgning hos unge også en hyppig årsag til non-adhærens.</p> <p>Der er ikke RCT-data for børn under 12-13 år med skizofreni eller andre psykotiske tilstande. Da aripiprazol og risperidon er godkendt på andre indikationer hos børn ned til 5-årsalderen, bør man fortrinsvis starte med aripiprazol eller risperidon til denne aldersgruppe (aripiprazol er samlet set forbundet med den laveste risiko for bivirkninger).</p> <p><u>Præparatskift</u></p> <p><i>Manglende behandlingsrespons</i></p> <p>Ved behov for præparatskift pga. manglende respons efter 1. behandlingsforsøg er der ikke evidens for at skifte til et antipsykotikum fremfor et andet. Clozapin er mere effektivt end de øvrige antipsykotika, men må kun anvendes ved behandlingsresistens pga. risiko for alvorlige bivirkninger.</p> <p><i>Bivirkninger</i></p> <p>Ved behov for præparatskift pga. bivirkninger er det klinisk meningsfuldt at skifte til et præparat med en lavere risiko for forekomst af pågældende bivirkning(er), på trods af at der ikke for alle bivirkninger er sikkert dokumenterede forskelle imellem præparaterne hos børn og unge.</p>
<p>Andre overvejelser</p>	<p>I tilfælde af at de forskellige orale antipsykotika er ligeværdige mht. effekt og bivirkninger, har fagudvalget primært lagt vægt på, at lægemidlet er godkendt i Danmark (af EMA) til behandling af skizofreni i den pågældende aldersgruppe. Sekundært har fagudvalget lagt vægt på, at lægemidlet er godkendt af FDA og/eller til andre indikationer hos børn og unge, hvormed der som minimum er sikkerhedsdata for behandlingen.</p>

	<p>Sikkerheden ved depotinjektionspræparater er meget sparsomt belyst hos børn og unge. Der er mest erfaring med risperidon.</p> <p>Prolaktinstigning hos børn og unge monitoreres ved at sikre en baselineværdi og intervenere på forhøjede værdier og kliniske symptomer ud fra en fastlagt algoritme (se figur 6-2).</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Bivirkninger til behandlingen kan sjældent helt undgås. Fagudvalget formoder, at barnet/den unge og forældrene generelt vil foretrække et præparat med bivirkninger, som oftest er forbigående og/eller kan håndteres ved skift af præparat, fremfor et præparat med stor risiko for irreversible langtidsbivirkninger.</p> <p>Ved behov for præparatskift pga. bivirkninger vurderer fagudvalget, at de fleste patienter vil foretrække at skifte til et præparat, hvor der er en vis sandsynlighed for en lavere risiko for de(n) pågældende bivirkning(er).</p>
Evidensens kvalitet	<p>Evidenskvaliteten er generelt 'høj' for antipsykotika sammenlignet med placebo.</p> <p>En undtagelse er evidenskvaliteten for haloperidol, som er 'meget lav' sammenlignet med placebo, hvilket bl.a. skyldes, at der ikke indgår placebokontrollede studier med haloperidol, og patienterne ikke opfylder nutidige diagnostiske kriterier for skizofreni.</p> <p>Evidenskvaliteten er generelt 'moderat' for sammenligningerne af de enkelte antipsykotika.</p> <p>En undtagelse er evidenskvaliteten for lurasidon som er 'lav' sammenlignet med andre antipsykotika, da lurasidon i studier alene er sammenlignet med placebo. Evidensen for lurasidon for effektmålet EPS og akatisi nedgraderes yderligere med ét niveau for <i>imprecision</i> grundet meget brede konfidensintervaller, hvormed evidensens kvalitet er meget lav.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Lægemidlerne udleveres generelt fra apoteker i primærsektoren, men kan under visse betingelser udleveres vederlagsfrit fra sygehus ved skizofreni. De fleste lægemidler er omfattet af patentudløb og dermed generisk konkurrence, hvorfor priserne (med få undtagelser) er forholdsvis ens.</p>

3 Formål

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledning er at udarbejde en evidensbaseret behandlingsalgoritme for behandling med antipsykotika af psykotiske tilstande hos børn og unge under 18 år. Herunder:

- Initialt valg af antipsykotika til patienter, der ikke tidligere har været medicineret.
- Valg af antipsykotika til patienter, som skal skifte behandling pga. manglende effekt eller bivirkninger.

Behandlingsvejledningen vil redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed af antipsykotisk behandling af børn og unge. Herunder klinisk betydende forskelle mellem de forskellige antipsykotika. Evidensgennemgangen skal munde ud i en praktisk anvendelig algoritme for valg imellem lægemidlerne.

Medicinrådets første behandlingsvejledning blev udgivet i juni 2020 med afsæt i en tidligere RADS' vejledning fra 2014. Siden er behandlingsvejledningen opdateret i oktober 2022, som følge af at lurasidon i august 2020 er blevet godkendt i Danmark til behandling af skizofreni hos børn og unge fra 13 år, hvilket har betydning for behandlingsalgoritmen.

Behandlingsvejledningen er derfor opdateret med ny litteratur (frem til maj 2022), som kan bidrage til at belyse lurasidons plads i behandlingsalgoritmen ift. de øvrige antipsykotika. Litteratursøgningen har endvidere ført til en mindre opdatering af afsnittet vedr. depotinjektionsbehandling samt præparatskift ved manglende respons på den initiale behandling.

Denne ændring betyder:

- at lurasidon, aripiprazol eller paliperidon kan anvendes til initial behandling af skizofreni og andre psykotiske tilstande hos unge i aldersgruppen 15-17 år.
- at lurasidon som udgangspunkt anvendes til initial behandling af skizofreni og andre psykotiske tilstande hos børn i aldersgruppen 13-14 år.

4 Baggrund

4.1 Skizofreni og andre psykotiske tilstande hos børn og unge

Behandlingsvejledningen omfatter antipsykotisk behandling af børn og unge under 18 år, der opfylder de diagnostiske kriterier for psykotiske tilstande, jf. *International Classification of Diseases ICD-10* diagnoserne F20-29. Disse dækker skizofreni, skizotypisk sindslidelse, paranoide sindslidelser, akutte og forbigående psykotiske tilstande samt skizo-afektive sindslidelser. Lægemidler mod psykose er typisk godkendt til skizofreni. Når anbefalingerne er målrettet et bredere diagnostisk spektrum, er det, fordi diagnosen skizofreni ofte er uafklaret ved debut i den unge aldersgruppe, hvor psykotiske symptomer kan være en del af en begyndende skizofreni, men også kan opstå hos unge med f.eks. autisme, mental retardering eller depression. Behov for medikamentel antipsykotisk behandling ved psykose afklares individuelt ift. patientens sygdomsbillede og behandlingsbehov.

Skizofreni og andre psykotiske tilstande debuterer ofte i den sene ungdomsalder/tidlig voksenalder men kan også debutere i barne- og ungdomsårene, omend sjældent før 7-årsalderen. Kun 4 % af patienterne debuterer før 18-årsalderen. Antallet af børn og unge under 18 år, der i Danmark bliver diagnosticeret med en psykose (F20-29) er stigende: Fra 137 nye tilfælde i 2000 til 477 nye tilfælde i 2016. Et dansk registerstudie viste for perioden 1995-2004 en incidensrate for psykotiske tilstande (F20-29) blandt 15-20-årige på 7,25 per 10.000 personår i denne aldersgruppe. For perioden 2005-2016 steg incidensraten til 14,75. En tilsvarende stigning ses også for de 10-15-årige, hvor incidensraten for samme perioder var hhv. 1,47 og 3,54 diagnoser per 10.000 personår. Stigningen ses også inden for den specifikke diagnose skizofreni (F20) for de 10-15-årige fra 0,30 til 0,68. Stigningen er større blandt piger end drenge. I perioden 2005-2016 ses en større incidensrate for F20 hos 10-15-årige piger (0,86) end hos drenge i samme aldersgruppe (0,50) [1].

Skizofreni er en alvorlig og kompleks psykiatrisk lidelse, som i almindelighed er karakteriseret ved fundamentale og karakteristiske forstyrrelser af tænkning, perception og affekt [2,3]. Der skelnes imellem positive (psykotiske) symptomer (f.eks. hallucinationer og vrangforestillinger) og negative symptomer (f.eks. passivitet, social tilbagedrækning og emotionel afladning). Positive og negative symptomer optræder hyppigt samtidigt, men symptombilledet kan også være domineret af enten positive eller negative symptomer.

4.2 Behandling af psykotiske tilstande hos børn og unge

Antipsykotisk medikamentel behandling hos børn og unge er reguleret af Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser 2019 [4]. Medikamentel behandling må aldrig stå alene, men skal altid ledsages af psykosociale interventioner. Behandlingen af børn under 12 år, samt børn og unge med behandlingsresistens skal ift. Sundhedsstyrelsens specialevejledning varetages på specialfunktionsniveau [5].

Målet med den antipsykotiske behandling er at øge patientens funktionsniveau og lindre symptomer og forpinthed. Det sker ved at reducere de psykotiske symptomer med et antipsykotikum med mindst mulig forekomst af bivirkninger. Bivirkningerne ved antipsykotika er hyppige og kan være til så stor gene for patienten, at denne hellere vil leve med psykotiske symptomer (f.eks. at høre stemmer) fremfor bivirkningerne (f.eks. kvalme eller motorisk uro). Hyppige bivirkninger hos børn og unge kan være metaboliske bivirkninger (f.eks. vægtøgning), sedation, prolaktinstigning, akatisi eller andre ekstrapyramidale symptomer (EPS). Mindre hyppigt ses seksuelle bivirkninger (hos unge), antikolinerge bivirkninger (f.eks. synsforstyrrelser og forstoppelse) og kardiovaskulære bivirkninger (f.eks. hypotension og QTc-forlængelse). Særligt for lægemidlet clozapin kan ses agranulocytose, der er en sjælden men alvorlig bivirkning, hvor patienten er i stor risiko for alvorlige og/eller langvarige infektioner. Clozapin anvendes derfor kun ved behandlingsresistens, dvs. at patienten som minimum skal have afprøvet to forskellige antipsykotika i sufficient dosis uden tilstrækkelig effekt [3].

Generelt er der en ringere behandlingseffekt og en højere frekvens af bivirkninger (herunder metaboliske bivirkninger) hos børn og unge sammenlignet med voksne [6]. Derfor kan resultater for voksne ikke generelt overføres til børn og unge. Bivirkninger medfører ofte behandlingsophør med deraf risiko for psykotisk tilbagefald, hvorfor der kan være behov for at forsøge behandling med et andet antipsykotikum. Behandlingen af psykotiske tilstande er ofte årelang eller livslang. Hos børn og unge er der derfor i endnu højere grad end hos voksne behov for at indtænke langsigtede konsekvenser af bivirkninger, f.eks. vægtøgning og prolaktinstigning.

Den første udgave af Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderede to netværksmetaanalyser [7,8] samt et randomiseret studie af lurasidon [6], der har medført, at lurasidon er godkendt til behandling af unge 13-17-årige med skizofreni i USA, men på dette tidspunkt (2019) ikke i Europa. Da lurasidon efterfølgende den 25. august 2020 er blevet godkendt af EMA og dermed også i Danmark, er behandlingsvejledningen opdateret med denne nye indikation. Samtidig har Medicinrådet opdateret sin systematiske litteratursøgning for at sikre, at det videnskabelige datagrundlag fortsat er opdateret.

4.3 Lægemidlerne

Behandlingsvejledningen inkluderer en vurdering af de lægemidler, der er listet i tabel 4-1. . For de nyeste lægemidler cariprazin og brexpiprazol, som blev markedsført til behandling af skizofreni hos voksne i hhv. 2017 og 2018, er der igangværende studier med børn og unge, som først forventes afsluttet i 2024-2026 (brexpiprazol: NCT03198078 oktober 2024 samt NCT03238326 oktober 2026, Cariprazin: NCT03817502 april 2025). Disse lægemidler vil derfor ikke indgå i opdateringen.

Ved psykotiske tilstande hos børn og unge under 13 år anvendes antipsykotika udenfor den godkendte aldersgruppe iht. produktresuméerne ('off-label'). Da der kan være behov for at skifte til andre antipsykotika, inkluderer vejledningen også de antipsykotika, som er godkendt af FDA, og hvor der findes evidens for effekt i form af placebo-kontrollerede RCT'er for unge fra 12-13 år og opefter.

I klinikken kan der være behov for at behandle psykoser hos børn under 13 år, hvor der ikke aktuelt er godkendte antipsykotika i hverken USA eller Europa. Derfor finder fagudvalget det også relevant at se på, hvilke antipsykotika der er godkendt til andre diagnoser hos denne aldersgruppe.

Ved behandling udenfor den godkendte EMA-indikation er der pligt til at indberette formodede bivirkninger, som følge af off label-brug til Lægemedelstyrelsen [9].

Tabel 4-1: Oversigt over antipsykotika, som indgår i Medicinrådets vurdering

Lægemiddel	EMA- indikation		FDA-indikation		Kendskab til RCT-data for børn og unge?
	Psykotiske tilstande	Andre diagnoser	Psykotiske tilstande	Andre diagnoser	
Amisulprid	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
Aripiprazol	15-17 år (skizofreni)	13-17 år: Mani	13-17 år	10-17 år: Mani 6-17 år: Irritabilitet ved ASF. Tourette	Ja
Clozapin	Nej	Nej	Nej	Nej	Ja
Haloperidol	13-17 år (behandlings-resistent skizofreni) ¹	6-17 år: Aggression ved ASF 10-17 år: Tics/Tourettes syndrom	3-17 år ⁴	3-12 år ⁴ : Adfærds-forstyrrelser Tourette	Ja
Lurasidon	13-17 år ² (skizofreni)	Nej	13-17 år	Nej	Ja
Olanzapin	Nej	Nej	13-17 år	13-17 år: Mani og bipolar depression	Ja
Paliperidon	15-17 år (skizofreni)	Nej	12-17 år	Nej	Ja
Quetiapin	Nej	Nej	13-17 år	10-17 år: Mani	Ja
Risperidon	Nej	5-17 år: Aggression ved mental retardering	13-17 år	10-17 år: Mani 5-16 år: Irritabilitet ved ASF	Ja
Ziprasidon	Nej	10-17 år: Mani/blandingstilstand	Nej	Nej	Ja ³

1. Godkendt EMA-indikation fra februar 2019, når andre farmakologiske behandlinger har slået fejl eller ikke tolereres.

2. Godkendt EMA-indikation fra 25. august 2020.

3. Et tidligere studie af ziprasidon blev stoppet pga. manglende effekt [6].

4. Officiel FDA-indikation (label) er ikke tilgængelig, da det er et gammelt lægemiddel. Angivelserne er baseret på, at der er givet dosisbefalinger for børn ned til 3-årsalderen i flere officielle kilder f.eks. <https://www.pdr.net/drug-summary/Haldol-haloperidol-942> og <https://www.drugs.com/ppa/haloperidol.html>

5 Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på [protokollen](#), som blev godkendt af Medicinrådet den 23. oktober 2019.

5.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For detaljer henvises til protokollen.

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende kliniske spørgsmål:

1. Hvilke antipsykotika har dokumenteret effekt hos børn og unge?
2. Er der klinisk betydningsfulde forskelle på antipsykotika med dokumenteret effekt hos børn og unge?

Da børn ofte har flere bivirkninger af den medikamentelle behandling end voksne, har fagudvalget valgt flere bivirkningsmål (akatisi, prolaktinstigning, seksuelle forstyrrelser) udover de, der er valgt i behandlingsvejledningen for voksne. QTc forlængelse og antikolinerge bivirkninger indgår til gengæld ikke som vigtige effektmål hos børn og unge, da der er meget få børn og unge med hjertesygdom og antikolinerge bivirkninger primært er et problem hos ældre patienter.

5.2 Litteratursøgning

Den systematiske litteratursøgning efter RCT'er er opdateret for perioden 5. november 2019 til 22. juni 2022 (samme databaser og søgestreng, se bilag 11.1). Lægemedelfirmaer, som markedsfører antipsykotika til børn og unge, blev desuden inviteret til at indsende data fra eventuelle nye studier frem til 8. august 2022. Sekretariatet har ikke modtaget nye bidrag.

I den opdaterede litteratursøgning blev yderligere screenet for studier eller systematiske reviews, som kan bidrage til at belyse sikkerheden ved at anvende depotinjektionspræparater hos børn og unge eller belyse andre relevante forhold såsom skift af antipsykotika.

Se bilag 11.1 for detaljer om litteratursøgningen.

5.3 Dataekstraktion

Al dataekstraktion er foretaget af én person fra Medicinrådets sekretariat og uafhængigt valideret af en anden medarbejder i sekretariatet.

5.4 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for de kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret pr. effektmål. Kvaliteten af evidensen er vurderet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer.

(<http://www.gradeworkinggroup.org/>). Kvaliteten af NMA'en blev vurderet med AMSTAR-2 [10].

Effektestimaterne er, hvor det var muligt, taget direkte fra en dansk NMA, der blev udarbejdet i forbindelse med den tidligere RADS-vejledning [8]. For clozapin, haloperidol, og lurasidon er der anvendt effektestimaterne fra andre NMA'er, da studier af disse lægemidler ikke indgik i den danske metaanalyse [7]. Effektestimaterne for haloperidol anvendes med forbehold for, at de er baseret på flere ældre studier, hvor

patienterne ikke opfylder de diagnosekriterier, man anvender i dag, hvilket skaber usikkerhed om validiteten af effektestimaterne.

Bivirkningerne er derimod ikke afhængige af de anvendte diagnosekriterier, hvorfor bivirkningsestimater fra begge NMA'er tæller med i vurderingen. Ved evt. forskelle vil tiltroen til bivirkningsestimaterne fra de to NMA'er blive vurderet iht. GRADE.

5.4.1 Øvrige forhold

Fagudvalget har forholdt sig til anvendelse af depotinjektionspræparater hos børn og unge (se afsnit 5.2).

6 Resultater

I det følgende gennemgås den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede anbefaling. Anbefalingen bygger på en samlet vægtning mellem fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser (se afsnittet "Fra evidens til anbefaling").

6.1 Udvalgelse af litteratur

Der blev, udover den danske netværksmetaanalyse [8], fundet yderligere to relevante netværksmetaanalyser [7,11] samt to nyere RCT'er [12,13]. Se Tabel 6-1 nedenfor.

Netværksmetaanalysen af Krause et al. medtager to nyere RCT'er [12,13], som ikke indgik i den danske netværksmetaanalyse [8]. Til gengæld medtager Krause et al. en række ældre studier, som er ekskluderet i den danske netværksmetaanalyse, fordi det er patienter med behandlingsresistens (clozapin), eller fordi populationen ikke opfylder de nuværende diagnosekriterier for skizofreni (revideret DSM III, IV og 5 eller ICD-9 og 10) [7]. Validiteten af de diagnostiske kriterier kan have betydning for de estimerede effekter, hvorimod bivirkninger som vægtøgning, EPS mv. er mindre afhængige heraf.

Herudover blev der fundet en netværksmetaanalyse, som alene undersøgte prolaktinstigning. Den bidrager, til forskel fra de andre netværksmetaanalyser, med en opdeling af resultaterne på hhv. drenge og piger.

I den opdaterede litteratursøgning fra juni 2022 blev der fundet to nyere NMA'er (Arango 2020, Yee 2022), som kan bidrage til at belyse effekt og/eller bivirkninger [14,15].

Desuden blev der fundet en NMA af Pozzi et al. fra 2022, der belyser vægtøgning efter længerevarende behandling (6-12 måneder) [16], samt to publikationer af et 2-årigt opfølgingsstudie af lurasidon, der kan bidrage til at belyse risikoen for vægtøgning og akatysi efter længere tids behandling [17,18]. Disse er inkluderet som supplerende information om lurasidon med henblik på specifikt at kunne vurdere lurasidons plads i behandlingsvejledningen som følge af indikationsudvidelsen, da der fortsat er sparsom information om lurasidon fra RCT'er, herunder ingen komparative studier.

Der blev ikke fundet nye RCT'er i selve litteratursøgningen, og der blev heller ikke identificeret nye RCT'er via de fundne NMA'er.

Tabel 6-1. Referencer anvendt i resultatgennemgangen for klinisk spørgsmål 1 og 2

Meta-analyser			
Reference	Studiedesign	Interventioner	Effekt/bivirkningsmål ²
Pagsberg et al. 2017 [8]	Netværksmetaanalyse 12 RCT'er med 2.158 patienter fra 8–19 år AMSTAR-vurdering: Moderat kvalitet ³	Aripiprazol Olanzapin Paliperidon Quetiapin Risperidon Ziprasidon	Psykosesyntomer Funktionsniveau Vægtøgning EPS Akatisi Behandlingsophør Prolaktinstigning Sedation Alvorlige bivirkninger
Krause et al. 2018 [7]	Netværksmetaanalyse 28 RCT'er med 3.003 patienter fra 7,7-18,3 år AMSTAR-vurdering: Høj kvalitet ³	Aripiprazol Clozapin¹ Haloperidol¹ Lurasidon¹ Olanzapin Paliperidon Quetiapin Risperidon Ziprasidon	Psykosesyntomer Funktionsniveau Vægtøgning EPS Behandlingsophør Prolaktinstigning Sedation Livskvalitet
Balijepalli et al. 2018 [11]	Netværksmetaanalyse 5 RCT'er med 989 patienter fra 12-17 år AMSTAR-vurdering: Meget lav kvalitet ³	Aripiprazol Olanzapin Quetiapin Paliperidon Risperidon	Prolaktinstigning (kønsopdelt)
Arango 2020 [14]	Netværksmetaanalyse (lurasidon vs. andre antipsykotika) 12 RCT'er AMSTAR-vurdering Meget lav kvalitet ³	Aripiprazol Clozapin¹ Haloperidol¹ Lurasidon¹ Olanzapin Paliperidon Quetiapin Risperidon Ziprasidon	Psykosesyntomer Vægtøgning EPS Akatisi Behandlingsophør Sedation
Yee 2022 [15]	Netværksmetaanalyse 15 RCT'er (6-12 uger) 10 'langtidsstudier' (6-60 mdr.). Heraf 3 RCT'er AMSTAR-vurdering Meget lav kvalitet ³	Aripiprazol Clozapin¹ Haloperidol¹ Lurasidon¹ Olanzapin Paliperidon Quetiapin Risperidon Ziprasidon	Psykosesyntomer ved kort- og langtidsbehandling
Pozzi 2022 [16]	Metaanalyse af 38 observationelle studier (6- 12 mdr.) AMSTAR-vurdering Lav kvalitet ³	Aripiprazol Clozapin¹ Olanzapin Quetiapin Risperidon Ziprasidon	Vægtøgning – langtidsbehandling

Randomiserede studier			
Reference	Studiedesign	Interventioner	Effekt/bivirkningsmål²
Goldman et al. 2017 [12]	RCT (n = 327)	Lurasidon	Psykosesyntomer
Pagsberg et al. 2017 [13] (Jensen et al. 2019 [19])	RCT (n = 113) (heraf 8 patienter med psykotisk depression eller bipolar lidelse)	Aripiprazol Quetiapin	Psykosesyntomer Vægtøgning EPS Akatisi Behandlingsophør Sedation Seksuelle forstyrrelser Alvorlige bivirkninger
Opfølgingsstudier vedr. langtidsbivirkninger			
Correll 2022a [17]	2-årigt opfølgingsstudie (n = 271)	Lurasidon	Vægtøgning Akatisi
Correll 2022b [18]	Posthoc-analyse af behandlingsnaive vs. behandlingserfarne patienter i et 2-årigt opfølgingsstudie (n = 271)	Lurasidon	Akatisi

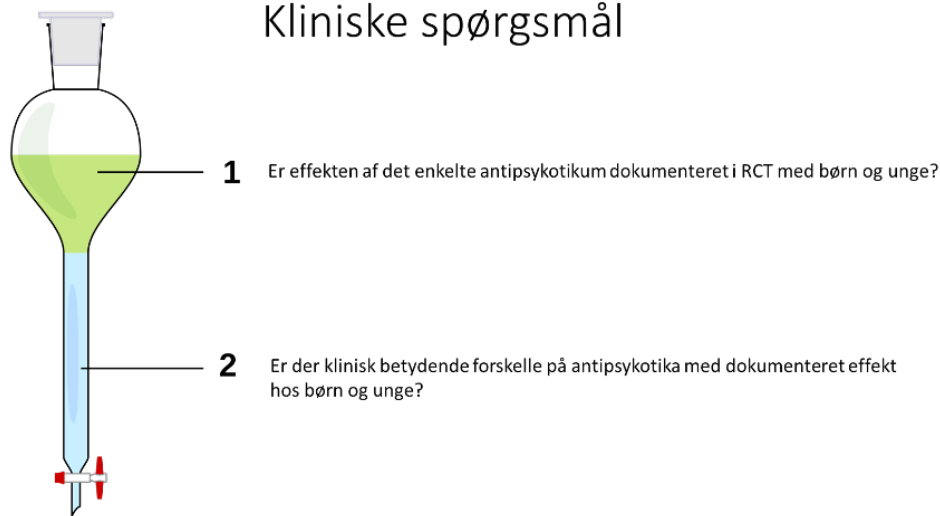
1. Indgår ikke i den danske NMA [8].
2. Kun de effekt-/bivirkningsmål, som er inkluderet i Medicinrådets protokol, er angivet.
3. Se bilag 11.3.

6.2 Hvilke antipsykotika har dokumenteret effekt hos børn og unge?

Den grundlæggende forudsætning, for at et givent antipsykotikum kan indgå i anbefalingen, er, at lægemidlet er dokumenteret effektivt i placebokontrollerede RCT'er med børn og unge. Formålet med det første kliniske spørgsmål er derfor at undersøge, hvilket antipsykotika der er dokumenteret bedre end placebo, hvilket er kriteriet for at indgå i sammenligningen med de andre antipsykotika i klinisk spørgsmål 2 (se figur 6-1).

Figur 6-1 Oversigt over de kliniske spørgsmål

Kliniske spørgsmål



6.2.1 Studie- og populationskarakteristika

Den danske NMA af Pagsberg et al. fra 2017 inkluderede 12 RCT'er med i alt 2.158 patienter i alderen 8–19 år [8]. De fleste studier inkluderede patienter fra 13-17 år (enkelte 12-17 år). Kun tre studier (olanzapin, quetiapin, risperidon) inkluderede også børn under 12 år. De fleste patienter havde tidligere været behandlet med et antipsykotikum. Patienterne opfyldte DSM-IV-kriterierne for skizofreni. Den gennemsnitlige opfølgningstid var 7 uger.

NMA'en af Krause et al. fra 2018 [7] inkluderede i alt 28 RCT'er med i alt 3.003 patienter. Ift. den danske NMA blev der inkluderet yderligere 16 studier, herunder studier af lurasidon og clozapin samt en række ældre studier af haloperidol og andre FGA. Den gennemsnitlige opfølgningstid i studierne var 6 uger. Patienter med skizofreniform eller skizoaffektiv lidelse blev inkluderet, herunder også patienter med såkaldt klinisk diagnosticeret skizofreni fra ældre studier, som ikke opfylder de nuværende diagnostiske kriterier, samt patienter med behandlingsresistent skizofreni.

Herudover blev der i søgningen fundet to nyere RCT'er [15,16], som også indgår i NMA'en af Krause et al. [7].

I den opdaterede litteratursøgning fra juni 2022 blev der fundet følgende nyere NMA'er, der belyser det kliniske spørgsmål.

Arango et al. 2020 [14] inkluderer 12 RCT'er, hvor de 10 overlapper med Pagsberg et al. Arango inkluderer yderligere det nyere studie af lurasidon af Goldmann 2017 og et studie af clozapin ved behandlingsresistens (Shaw 2006), men har til gengæld ikke inkluderet studierne af Haas 2009b (risperidon) og Sikich 2008 (olanzapin og risperidon), der dog heller ikke fremgår af listen over ekskluderede artikler.

Yee et al. [15] inkluderede 15 RCT'er af korttidsbehandling, 10 studier af langtidsbehandling (heraf 3 RCT'er) samt 6 enkeltarmede studier. Sidstnævnte indgik ikke i den udførte NMA. Kvaliteten af denne NMA, herunder deres procedure for inklusion og klassifikation af studier, er dog meget lav. F.eks. inkluderede Yee et al. ikke et randomiseret komparativt studie af paliperidon og aripiprazol (Savitz 2015), som er et ret centralt RCT, der indgår i de øvrige NMA'er. Et andet randomiseret studie blev af forfatterne klassificeret som et enkeltarmet studie og blev derfor ikke inkluderet i NMA (Haas 2009b). Til gengæld medtog Yee flere ikke relevante artikler, som fagudvalget tidligere har ekskluderet, f.eks. fordi populationen

ikke levede op til de diagnostiske kriterier, eller der var tale om højdosisbehandling (olanzapin op til 30 mg) hos patienter med behandlingsresistens (Kumra 2008a).

6.2.2 Resultater pr. effektmål

Psykotiske symptomer (kritisk)

Angrebspunktet for den antipsykotiske behandling er at reducere forekomsten af psykotiske symptomer. Sværhedsgraden af symptomerne måles i studierne med redskabet *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) og omregnes almindeligvis i metaanalyser til en effektstørrelse (SMD).

Fagudvalget har prædefineret den mindste klinisk relevante forskel i punkttestimatet for SMD på 0,3, hvilket svarer til den effektstørrelse, der opnås med de få antipsykotika, som er godkendt til børn og unge i Danmark.

Effekttestimaterne for effekt på skizofrenisymptomer målt med PANSS-total for de enkelte lægemidler ift. placebo fremgår af tabellen nedenfor.

Tabel 6-2. Effekt på PANSS-total af antipsykotika ift. placebo estimeret i NMA'er

Lægemiddel	SMD (95 % CI)			
	Parvis [8]	Parvis [7]	Netværk [8]	Netværk [7]
Amisulprid	-		-	-
Aripiprazol	-0,34 [-0,59; -0,10]	-0,39 [-0,64; -0,15]	-0,41 [-0,74; -0,09]	-0,43 [-0,63; -0,24]
Clozapin	-	-	-	-1,60 [-2,34; -0,86]
Haloperidol	-	-	-	-0,42 [-1,03; 0,19]
Lurasidon	-	-0,48 [-0,71; -0,25]	-	-0,48 [-0,71; -0,25]
Olanzapin	-0,59 [-1,00; -0,18]	-0,59 [-1,00; -0,18]	-0,77 [-1,17; -0,37]	-0,74 [-1,05; -0,44]
Paliperidon	-0,49 [-0,84; -0,15]	-0,45 [-0,79; -0,10]	-0,55 [-0,89; -0,20]	-0,42 [-0,66; -0,18]
Quetiapin	-0,40 [-0,68; -0,12]	-0,40 [-0,68; -0,12]	-0,73 [-1,13; -0,32]	-0,42 [-0,65; -0,19]
Risperidon	-0,57 [-0,77; -0,37]	-0,80 [-1,14; -0,46]	-0,43 [-0,69; -0,16]	-0,62 [-0,89; -0,34]
Ziprasidon	-0,14 [-0,40; 0,12]	-0,14 [-0,40; 0,11]	0,08 [-0,34; 0,51]	-0,14 [-0,40; 0,11]

SMD for aripiprazol, lurasidon, olanzapin, paliperidon, quetiapin, risperidon og clozapin er alle signifikant bedre end placebo, og punkttestimatet overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 0,3 SMD. Disse antipsykotika anses dermed at have dokumenteret effekt hos børn og unge og vil derfor indgå i den efterfølgende sammenligning af lægemidlerne.

Der blev ikke fundet RCT'er med amisulprid, og effekten af ziprasidon blev ikke fundet signifikant forskellig fra placebo. Fagudvalget vil dermed ikke anbefale de to antipsykotika til behandling af børn og unge. De to antipsykotika vil derfor ikke indgå i den efterfølgende sammenligning af lægemidlerne (klinisk spørgsmål 2).

Punkttestimatet for haloperidol er klinisk relevant, men ikke statistisk signifikant (SMD -0,42; -1,03; 0,19), og konfidensintervallet spænder fra stor effektstørrelse til ingen effekt [7]. Effekten ift. placebo er dog estimeret via en indirekte sammenligning med placebo via andre antipsykotika ved netværksanalyse. Herudover indgår flere ældre studier med haloperidol inkluderende patienter med usikker indikation for skizofrenidiagnosen, hvilket skaber usikkerhed om validiteten af effekttestimatet. I de parvise analyser af haloperidol sammenlignet med de øvrige antipsykotika var effekten af haloperidol dog hverken signifikant eller klinisk relevant ringere end aripiprazol, lurasidon, paliperidon, quetiapin (forskelle i SMD fra -0,06 til 0,02) eller risperidon (-0,20).

Set i lyset af at haloperidol samtidig er et af de få antipsykotika, der er godkendt til behandling af børn og unge, vil haloperidol også indgå i den efterfølgende sammenligning imellem lægemidlerne.

6.3 Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika med dokumenteret effekt hos børn og unge?

I det følgende undersøges, om der er klinisk relevante forskelle i effekt og bivirkninger mellem de forskellige antipsykotika i studier med børn og unge. Forskelle defineres iht. de prædefinerede mindste klinisk relevante forskelle, som fagudvalget har specificeret i protokollen, og vil fremgå under de enkelte effektmål.

Fagudvalget vil herudover kommentere, hvordan resultaterne stemmer overens med resultaterne for voksne, da datagrundlaget for børn og unge er spinkelt ift. datagrundlaget for voksne.

6.3.1 Studie- og populationskarakteristika

Der henvises til beskrivelsen af studierne i afsnit 6.2.1.

6.3.2 Resultater pr. effektmål

Psykotiske symptomer (kritisk/vigtig)

Fagudvalget har prædefineret den mindste klinisk relevante forskel i psykotiske symptomer som en forskel i SMD på 0,3 mellem lægemidlerne (se evt. afsnit 6.2.2 for yderligere beskrivelse). PANSS-total medregner både positive og negative symptomer og er her defineret som et kritisk effektmål. De negative symptomer er generelt sværere at behandle end de positive, hvorfor fagudvalget har defineret PANSS negative symptomer som et vigtigt effektmål.

Der blev med undtagelse af clozapin ikke fundet signifikante forskelle i PANSS-total score mellem de enkelte antipsykotika i hverken den ene eller den anden NMA [7,8].

I NMA'en af Krause et al. blev clozapin, som det eneste antipsykotikum, fundet både signifikant og klinisk relevant bedre end de øvrige antipsykotika (SMD fra -0,88 til -1,24 SMD ift. de øvrige antipsykotika) [7]. Estimerne er baseret på to studier af clozapin hos patienter med behandlingsresistens.

I en nyere NMA af Yee et al. fra 2022 [15], hvor der indgik 15 RCT'er af 6-12 ugers varighed for børn og unge med psykotiske tilstande, var olanzapin og risperidon, til forskel fra konklusionerne i de andre NMA'er, signifikant og klinisk relevant mere effektive end aripiprazol, lurasidon, quetiapin og paliperidon, men ikke bedre end haloperidol og clozapin [Yee 2022]. Fagudvalget bemærker, at kvaliteten af denne NMA er vurderet som meget lav. Bl.a. da der er relevante RCT'er, som er udeladt, og irrelevante RCT'er, som er taget med (jf. afsnit 6.2.1).

I de 10 langtidsstudier af 6-60 måneders varighed var der primært tale om opfølgning på interventionsarmen fra de tidligere RCT-studier (7 studier). Kun tre studier opretholdt randomisering i hele studieperioden, og heraf var kun to dobbeltblindede. Forfatterne konkluderer, at lurasidon var det mest effektive i head-to-head-sammenligninger, men den konklusion stemmer ikke overens med de sammenligninger over for placebo, der er præsenteret i artiklen, hvor lurasidon rangerer som det lægemiddel, der har lavest effekt. Fagudvalget ser derfor bort fra resultaterne af denne artikel.

I en NMA af Arango et al. fra 2020, hvor formålet var at undersøge effekt og tolerabilitet af lurasidon, blev der ikke fundet signifikante forskelle i PANSS-score mellem lurasidon og andre antipsykotika (aripiprazol, olanzapin, quetiapin, paliperidon og risperidon) [14].

For de negative symptomer alene blev der heller ikke fundet signifikante eller klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne i den danske NMA.

I NMA'en af Krause et al. var clozapin også markant mere effektivt end de øvrige antipsykotika målt på negative symptomer (effektstørrelse fra 1,16-1,61). Herudover fandt Krause (som har inkluderet yderligere fire studier af risperidon og/eller quetiapin) bedre effekt af risperidon sammenlignet med quetiapin (SMD 0,41 [0,05; 0,78]) [7]. To af disse studier var dog ikke dobbeltblindede, og der var uklart risiko for selektionsbias, hvilket svækker tiltroen til, at quetiapin reelt skulle være ringere. Derfor vil dette resultat ikke tillægges nogen større betydning ift. anbefalingen.

Resultaterne er samlet set i overensstemmelse med det, man finder, for voksne [20].

- Der er ikke belæg for at skelne mellem forskellige antipsykotika mht. effekt på psykosesyntomerne (fraset clozapin).
- Hos patienter med behandlingsresistens er clozapin mere effektivt end de øvrige antipsykotika til at reducere både de negative symptomer og de psykotiske symptomer.

Funktionsniveau (kritisk)

Funktionsniveau er barnets/den unges evne til at deltage i almindelige alderssvarende dagligdags aktiviteter som skole, fritidsaktiviteter og socialt samvær med venner og lignende. Fagudvalget har prædefineret den mindste klinisk relevante forskel for punkttestimatet som en SMD på 0,3.

Der blev ikke fundet signifikante eller klinisk relevante forskelle i patientfunktionsniveau i den danske NMA mellem aripiprazol, olanzapin, paliperidon, quetiapin og risperidon [8].

Krause et al. 2018 har kun foretaget en parvis metaanalyse for dette effektmål [7]. Heraf fremgår, at der i et direkte sammenlignende RCT ikke var forskel på aripiprazol og paliperidon, samt at effekttestimatet for lurasidon ift. placebo (SMD 0,34) ikke adskiller sig fra aripiprazol ift. placebo (SMD 0,36). Effekten af clozapin og haloperidol er ikke opgjort for dette effektmål.

Resultaterne er samlet set i overensstemmelse med det, man finder, for voksne [20].

- Der er ikke belæg for at skelne mellem forskellige antipsykotika mht. effekt på patientens funktionsniveau.

Vægtøgning (kritisk)

Vægtøgning er en risikofaktor for senere udvikling af diabetes og hjertekarsygdom. Vægtøgningen kommer hurtigt efter start af antipsykotika og er derfor både et velegnet og klinisk relevant effektmål i korttidsstudier. Fagudvalget har prædefineret den klinisk relevante forskel til 5 % målt som andel patienter, som opnår en vægtøgning på min 7 % (svarer til ca. 3 kg for et barn, som vejer 45 kg).

I NMA'en af Pagsberg et al. blev der ikke fundet signifikante forskelle mellem lægemidlerne for det valgte effektmål, på nær sammenligningen mellem aripiprazol og olanzapin (OR 0,14 CI 0,02; 0,83) [8]. Lurasidon indgik ikke i denne NMA. I den nyere NMA af Arango et al. fra 2020 var vægtøgningen efter 6 ugers behandling med lurasidon ikke signifikant forskellig fra placebo eller aripiprazol. Lurasidon gav ca. 1 kg signifikant mindre vægtøgning ift. paliperidon og risperidon, ca. 2 kg ift. til quetiapin og 3,6 kg ift. olanzapin. I en følsomhedsanalyse, hvor man ekskluderede to studier af børn med lavere gennemsnitsalder, var forskellen mellem lurasidon og risperidon ikke længere signifikant [14].

Den absolutte forskel ift. placebo er vist i tabel 6-3, hvor den absolutte forskel i kg også er angivet [8].

Tabel 6-3. Andel patienter med klinisk relevant vægtøgning¹

Lægemiddel	Andel patienter med > 7 % vægtøgning ift. placebo [8,12]	Vægtøgning efter 6 uger Ift. placebo (kg) [8,12] Arango 2020
Aripiprazol	8 %	0,9
Clozapin	Ikke opgjort	4,1 ²
Lurasidon	2 %	0,3
Olanzapin	22 %	4,2
Paliperidon	11 %	1,2
Quetiapin	14 %	2,4
Risperidon	12 %	1,3

1. Vægtøgning haloperidol er kun opgjort som SMD.

2. Vægtøgning for clozapin formentlig opgjort efter 8 uger (fremgår ikke klart af artiklen) [Arango 2020].

Olanzapin overstiger således den absolutte mindste klinisk relevante forskel (5 %) ift. både aripiprazol og øvrige antipsykotika efter 6 ugers behandling [12].

Det har været diskuteret i litteraturen, om forskellen i vægtøgning kan skyldes forskellig latenstid, således at behandling med umiddelbart 'vægtneutrale' antipsykotika på sigt resulterer i samme vægtøgning som de antipsykotika, der medfører hurtig vægtøgning.

En metaanalyse fra 2022 af observationelle langtidsstudier fandt, at olanzapin fortsat er det antipsykotikum, der resulterer i den største gennemsnitlige vægtstigning målt efter 6 måneder (ca. 11 kg), men behandling op til 12 måneder medførte ikke yderligere vægtøgning (se tabel 6-4). Clozapin var ligeledes forbundet med stor gennemsnitlig vægtøgning efter 6 måneder (ca. 7 kg), men efter 12 måneder var patienterne ikke steget yderligere i vægt ud over den forventede vægtøgning som følge af børnenes vækst. Ændringen for clozapin var dog ikke statistisk signifikant, hvilket kan skyldes få patienter i studierne. For quetiapin var den gennemsnitlige vægtøgning ift. ingen behandling (5-6 kg) også signifikant ved 6 måneder sammenlignet med ingen behandling. Ændringen fra 6 til 12 måneder var ikke signifikant, og der var stor heterogenitet mellem studierne. Aripiprazol var i NMA'en forbundet med den laveste gennemsnitlige vægtøgning [16]. Der indgik ikke studier med lurasidon eller paliperidon i NMA'en. I et 2-årigt opfølgingsstudie af lurasidon, hvor der indgik 271 patienter fra det oprindelige randomiserede studie, sås en gennemsnitlig vægtøgning på ca. 2 kg efter 6 måneder, ca. 3 kg efter 12 måneder og ca. 5 kg efter 24 måneder, hvilket ifølge forfatterne svarer til det forventede iht. vækstkurver for aldersgruppen [17].

Alt i alt ændrer resultater op til 12 måneder ikke på den samlede rangering af lægemidlerne vurderet ved 6 uger ift. risiko for vægtøgning.

Tabel 6-4. Vægtøgning efter behandling med antipsykotika efter 6-12 måneder

Antipsykotikum	6 mdr. (kg) ift. baseline	12 mdr. (kg) ift. baseline	6 mdr. ift. ubehandlet	12 mdr. ift. ubehandlet
Olanzapin	10,9 (6,7; 15,1)*	10,7 (4,0; 17,4)*	10,6*	8,4*
Clozapin	7,4 (-4,0; 18,8)	9,6 (-1,2; 20,4)	7,1	7,3
Quetiapin	5,8 (2,5; 9,1)*	9,4 (-0,1; 18,9)□	5,5*	7,1□
Risperidon	4,5 (2,7; 6,2)*	6,0 (3,2; 8,9)*	4,2	3,7*
Aripiprazol	3,3 (-10,8; 17,3)	4,7 (-0,2; 9,5)	3	2,4
Lurasidon	Ca. 2#	3#	1,7	0,7
Ubehandlet	0,3 (-7,7; 8,2)	2,3 (1,3; 3,3)*	-	-

* Statistisk signifikant.

Aflæst på graf [17].

□ Stor heterogenitet mellem studierne ($I^2 = 70\%$).

I NMA'en af Krause et al. 2018 indgår også lurasidon, clozapin og haloperidol, men effektmålet er her opgjort som SMD. Lurasidon gav her signifikant lavere vægtøgning end risperidon, paliperidon, quetiapin, clozapin og olanzapin, men var ikke signifikant forskellig fra aripiprazol. Clozapin medførte generelt en klinisk relevant større vægtøgning end de fleste andre antipsykotika, men forskellen var kun signifikant ift. lurasidon. SMD for haloperidol var ikke signifikant forskellig fra andre antipsykotika [7] SMD data fra den danske NMA viste en signifikant lavere vægtøgning for aripiprazol end for olanzapin, paliperidon og quetiapin [8].

Resultaterne for børn og unge er samlet set i overensstemmelse med det, man finder, for voksne. Dog er vægtøgningen ved behandling med olanzapin mere udtalt for børn og unge end hos voksne. Andelen af patienter med $> 7\%$ vægtøgning på olanzapin var således 22 % for børn og unge og 18 % for voksne. Samtidig var vægtøgningen ved behandling med quetiapin en smule lavere hos børn end hos voksne (14 vs. 15 %) [20].

- Olanzapin bør kun undtagelsesvist anvendes til behandlingsnaive patienter pga. signifikant og klinisk relevant større risiko for vægtøgning. Behandlingen bør pågå i kortest mulig tid.
- Patienter med behov for præparatskift, som følge af vægtøgning ved antipsykotisk behandling (f.eks. med quetiapin, paliperidon, risperidon eller olanzapin), kan forsøge at skifte til aripiprazol eller lurasidon, som synes at give mindst vægtøgning.

Ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) (kritisk)

EPS omfatter akutte og kroniske bivirkninger, som i værste fald er irreversible, og kan være til stor gene for patienten. Fagudvalget har prædefineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 % målt som andel patienter, der oplever mindst en EPS i behandlingsforløbet. Dette opgøres i nogle studier som 'patienter, der oplever EPS eller mindst et tilfælde med brug af antiparkinsonmedicin' og i andre studier alene som 'patienter med EPS' eller 'patienter, der har anvendt antiparkinsonmedicin'.

I den danske NMA, hvor man ikke har opdelt effektmålet i to, blev der ikke fundet signifikante forskelle i 'patienter, der oplever EPS eller mindst et tilfælde med brug af antiparkinsonmedicin' mellem de forskellige antipsykotika (se tabel 6-5). OR er dog baseret på få og relativt små studier og deraf meget brede konfidensintervaller. Lurasidon, haloperidol og clozapin indgik ikke i denne sammenligning.

Tabel 6-5. Sammenligninger af OR for EPS

Sammenligning i netværksmetaanalyse	OR [95 % CI] [8]
Aripiprazol vs. olanzapin	2,13 [0,60; 7,56]
Aripiprazol vs. quetiapin	2,28 [0,58; 8,98]
Paliperidon vs. quetiapin	2,72 [0,67; 11,10]
Paliperidon vs. risperidon	1,12 [0,37; 3,37]
Olanzapin vs. quetiapin	1,07 [0,27; 4,30]
Aripiprazol vs. risperidon	0,94 [0,32; 2,71]
Aripiprazol vs. paliperidon	0,84 [0,40; 1,76]
Olanzapin vs. risperidon	0,44 [0,17; 1,12]
Quetiapin vs. risperidon	0,41 [0,12; 1,38]
Olanzapin vs. paliperidon	0,39 [0,11; 1,45]

I NMA'en af Krause et al. 2018, hvor man har opdelt effektmålet i to, blev der for 'brug af antiparkinsonmedicin' fundet signifikant flere EPS ved aripiprazol ift. quetiapin (logOR 1,40 [0,22; 2,58]) [7]. Tilsvarende resultat blev fundet i et RCT med direkte sammenligning af aripiprazol og quetiapin [13].

Der blev ikke fundet forskelle mellem de øvrige antipsykotika [7]. Det bemærkes dog, at paliperidon var det eneste antipsykotikum, som medfører signifikant mere brug af antiparkinsonmedicin ift. placebo (logOR 3,39 [0,57; 6,22]).

Det er også værd at bemærke, at haloperidol ikke blev fundet ringere end placebo, da haloperidol generelt er forbundet med en højere risiko for EPS. Men det kan muligvis skyldes, at studierne opgør effektmålene forskelligt.

I den analyse, hvor Krause et al. opgør 'EPS rapporteret som bivirkning', var haloperidol, risperidon og quetiapin signifikant forskellige fra placebo (logOR -4,1, -1,1 og -1,5), og den relative risiko var størst for haloperidol. Denne analyse er alene lavet som en parvis analyse ift. placebo, fordi der var kun fem placebokontrollerede studier, der havde opgjort 'EPS som rapporteret bivirkning'.

NMA'erne rapporterer ingen EPS-data for lurasidon. I det placekontrollerede studie af lurasidon, blev EPS opgjort uden at inkludere akatysi, hvilket kan være inkluderet i de øvrige studiers definition af EPS. Tallene kan derfor ikke umiddelbart sammenlignes med resultaterne fra NMA'erne.

I NMA'en af Arango et al. fra 2020, hvor lurasidon sammenlignes med andre antipsykotika, blev der ikke fundet signifikante forskelle i EPS mellem lurasidon og hhv. aripiprazol, quetiapin og risperidon (OR 1,3-2), men der er tale om meget brede konfidensintervaller: aripiprazol 1,3 (0,3; 7,7), quetiapin 2,0 (0,4; 12,4) og risperidon 1,3 (0,1; 10,3) [14]. Det fremgår ikke, hvordan EPS er defineret, herunder om estimatet inkluderer akatysi for nogle af de antipsykotika, som lurasidon bliver sammenlignet med. Dette forhold er derfor fortsat ikke afklaret. Forekomsten af EPS i det 2-årige opfølgingsstudie af lurasidon (20-80 mg) var 9,6 %. Til sammenligning blev EPS i det 6-ugers RCT rapporteret hos 6,4, 3,8 og 1,8 % for hhv. 40, 80 mg og placebo [12].

I data fra voksne giver lurasidon hyppigere EPS end både risperidon og paliperidon, aripiprazol og quetiapin, men den relative forskel er kun signifikant ift. quetiapin. På den absolutte forskel adskiller lurasidon sig klinisk relevant fra quetiapin (16 vs. 9 %) [20].

- For behandlingsnaive patienter er der ikke belæg for at skelne mellem forskellige antipsykotika mht. risiko for EPS.

- Patienter med behov for præparatskift, som følge af EPS ved behandling med især aripiprazol, lurasidon eller paliperidon, kan forsøge at skifte til quetiapin.

Akatisi (kritisk)

Akatisi (indre rastløshed og bevægelsestrang) er en oftest forbigående men meget ubehagelig bivirkning for patienten. Da bivirkningen hyppigt er forbigående og i øvrigt kan håndteres ved dosisjustering eller præparatskift, har fagudvalget prædefineret den mindste klinisk relevante forskel forholdsvis højt (20 %).

I den danske NMA blev der, som for EPS, ikke fundet signifikante forskelle i akatisi mellem de forskellige antipsykotika. Frekvensen varierede i studiearme med mere end 10 patienter fra 0-17 % uden nogen tydelig forskel mellem de enkelte antipsykotika. For aripiprazol varierede forekomsten fra 5-12 % i de enkelte studiearme [8]. For quetiapin, som hos voksne er forbundet med lav grad af akatisi, er dette effektmål kun rapporteret i et ud af tre studier og fra en studiearm med kun 10 patienter.

Tablet 6-6: Sammenligninger af OR for akatisi

Sammenligning netværksmetaanalyse	OR [95 % CI] [8]
Paliperidon vs. quetiapin	3,18 [0,62; 16,36]
Olanzapin vs. quetiapin	2,09 [0,40; 10,91]
Aripiprazol vs. quetiapin	1,73 [0,34; 8,74]
paliperidon vs. risperidon	1,43 [0,42; 4,83]
Olanzapin vs. risperidon	0,94 [0,29; 2,99]
Aripiprazol vs. olanzapin	0,83 [0,21; 3,21]
Aripiprazol vs. risperidon	0,78 [0,23; 2,57]
Olanzapin vs. paliperidon	0,66 [0,17; 2,59]
Aripiprazol vs. paliperidon	0,54 [0,19; 1,59]
Quetiapin vs. risperidon	0,45 [0,10; 2,08]

Akatisi er ikke opgjort i metaanalysen af Krause et al. 2018 [7]. I det direkte sammenlignende studie af aripiprazol og quetiapin, som ikke indgik i den danske NMA, medførte aripiprazol markant flere observerede tilfælde af akatisi de første 2-4 uger af behandlingen. Den absolutte forskel var 30 % ved 2 uger og 15 % ved 4 uger. Efter 6 uger var forekomsten af akatisi i aripiprazol-gruppen (31 %, når der medtælles patienter, som ophørte pga. akatisi) faldet til samme niveau som i quetiapin-gruppen (32 %) [13]. I det placebo-kontrollerede studie af lurasidon var forekomsten af akatisi efter 6 uger ca. 9 % vs. 2 % i placebogruppen, (NNH = 14). Tilsvarende frekvens (8 %) blev observeret i opfølgingsstudiet, hvor 271 patienter af de i alt 326 patienter, der indgik i det oprindelige randomiserede studie, blev fulgt i 2 år [17]. Frekvensen for behandlingsnaive vs. tidligere behandlede patienter (i min. 6 uger) var hhv. 14 og 7 % [18].

I en nyere NMA fra 2020, hvor lurasidon sammenlignes med andre antipsykotika, var der en tendens til højere forekomst af akatisi for lurasidon sammenlignet med hhv. aripiprazol (OR 2,7 CI 0,5; 22,5) og paliperidon (OR 1,4 CI 0,2; 12,9), men der er tale om meget brede konfidensintervaller, og forskellene var ikke signifikante [14]. I det placebokontrollerede studie af aripiprazol, som indgik i denne NMA, var forekomsten af akatisi 13 og 22 % ved hhv. 10 og 30 mg aripiprazol og 5 % i placebogruppen (NNH = 6-13) [21].

Effektmålet akatisi indgår ikke i behandlingsvejledningen for voksne.

- For behandlingsnaive patienter er der ikke belæg for at skelne mellem forskellige antipsykotika mht. risiko for akatisi.

- Patienter med behov for præparatskift, som følge af akatysi ved behandling med især aripiprazol, lurasidon eller paliperidon, kan forsøge at skifte til quetiapin.

Bivirkninger pga. prolaktinstigning (vigtig)

Hyperprolaktinæmi er en kendt bivirkning ved flere antipsykotika grundet deres dopamin D2-receptorblokerende effekt, som medfører øget udskillelse af prolaktin fra hypofysen. Præparater med høj affinitet til D2-receptoren – såsom risperidon og paliperidon – øger prolaktinniveauet mest.

Hyperprolaktinæmi er hyppigere hos børn og unge end hos voksne, og kan hos børn og unge forekomme ved de fleste præparater [22]. Aripiprazol kan pga. en partiel dopaminagonisme medføre hypoprolaktinæmi [23].

Hypoprolaktinæmi kan opstå ved anvendelse af partielle dopamin agonister som f.eks. aripiprazol: Effekten på pubertetsudviklingen er ikke tilstrækkeligt belyst, men endokrinologiske case reports rapporterer ingen symptomer i barndommen hos patienter med medfødt hypoprolaktinæmi [24].

Hyperprolaktinæmi: Viden om effekten af hyperprolaktinæmi hos børn og unge stammer primært fra pædiatriske patienter med endokrinologiske lidelser samt fra voksenpsykiatriske patienter:

Hyperprolaktinæmi kan udløse gynækomasti og galaktoré hos begge køn grundet prolaktins direkte effekt i brystvævet. Hos børn og unge kan svær hyperprolaktinæmi desuden, via suppression af kønshormonerne, stoppe eller forsinke pubertetsudviklingen med underudvikling af testikler hos drenge og primær amenoré hos piger, mens der ved moderat hyperprolaktinæmi kan ses oligomenoré, amenoré, infertilitet, nedsat seksuel lyst og nedsat seksuel funktionsevne [25–29]. For børn og unge i behandling med antipsykotika viser ét studie af mild hyperprolaktinæmi hos drenge en signifikant negativ korrelation mellem prolaktin og testosteron [30].

På baggrund af resultater fra epidemiologiske studier har der været rejst bekymring om mulige langtidseffekter af hyperprolaktinæmi såsom øget risiko for osteoporose og øget risiko for udvikling af hormonafhængige kræftformer. Resultaterne fra langtidsstudier er ikke entydige og kræver som minimum en selvstændig, systematisk litteraturgennemgang med inddragelse af øvrige relevante specialer, hvilket ligger udenfor rammen for det nærværende arbejde¹. Usikkerheden om langtidseffekter understreger vigtigheden af, at der sker en monitorering af plasmaprolaktinniveauet (se afsnit 6.6).

Fagudvalget har på denne baggrund prædefineret, at en forskel under 0,3 SMD ikke er klinisk relevant, men grænsen burde muligvis være højere.

Resultater

I de to NMA var risperidon forbundet med signifikant større prolaktinstigning, sammenlignet med de øvrige antipsykotika, på nær haloperidol. Aripiprazol medførte omvendt et fald i prolaktin sammenlignet med både placebo og de øvrige antipsykotika [7,8]. I en NMA af Balijepalli et al. 2018 [11], der til forskel fra de to andre NMA'er har opdelt resultaterne for drenge og piger, viste risperidon 2-3 gange større prolaktinstigning hos piger end hos drenge. For begge køn medførte både risperidon og paliperidon en større prolaktinstigning end andre antipsykotika. For quetiapin sås en signifikant gennemsnitlig prolaktinstigning for piger men ikke for drenge.

Bivirkninger relaterede til hyperprolaktinæmi er ikke opgjort.

¹ Dansk Psykiatrisk Selskab har derfor taget initiativ til en grundig gennemgang af området sammen med Dansk Endokrinologisk Selskab og Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab.

- For behandlingsnaive patienter er der ikke belæg for at fravælge risperidon og paliperidon, men pga. øget risiko for langtidsbivirkninger (suppression af kønshormoner og mistanke om osteoporose og hormonafhængige cancerformer) skal der foregå en monitorering (se afsnit 6.6).
- Patienter med behov for præparatskift, som følge af hyperprolaktinæmi, kan forsøge at skifte til aripiprazol, lurasidon eller quetiapin.

Sedation (vigtig)

Sedation har negativ påvirkning på skolegang og indlæring og er derfor generelt uønsket i vedligeholdelsesbehandlingen. Dog kan sedation være tilsigtet i f.eks. den akutte behandling eller ved søvnbesvær. Fagudvalget har prædefineret den mindste klinisk relevant forskel til 10 %.

Quetiapin vælges ofte til voksne, hvis der er ønske om samtidig sederende effekt. Set i lyset heraf virker det paradoksalt, at quetiapin i tre NMA'er var blandt de få antipsykotika, som ikke medførte signifikant mere sedation end placebo [7,14,31]. Resultatet understøttes dog af det nyere RCT, hvor quetiapin medførte en lavere grad af sedation sammenlignet med aripiprazol (absolut risiko ved 2 uger 6 %, 4 uger 13 % og 12 uger 20 %), men forekomsten af sedation i dette studie var i det hele taget ekstremt højere end i andre studier af de samme lægemidler, idet man også har inkluderet mild sedation i definitionen. Begge lægemidler blev givet om aftenen. Hvis man ser på andre bivirkninger, hvor der typisk er en sammenhæng med den sederende effekt, fandt man, at flere i quetiapin-gruppen fik øget længden af deres nattesøvn (absolut forskel 21 %), hvorimod flere i aripiprazol-gruppen fik reduceret længde af deres nattesøvn (absolut forskel 33 %) [13]. Forklaringen på, at der er færre, der rapporterer sedation som bivirkning ved quetiapin, kan være, at børnene/de unge sover bedre om natten, og dermed er mindre trætte om dagen. Der er desuden stor forskel i halveringstiderne. Quetiapin har en kort halveringstid (ca. 7 timer), hvorfor den sederende effekt aftager relativt hurtigt. Aripiprazol har en meget lang halveringstid (ca. 75 timer), hvorfor den sederende effekt vil være relativt konstant over døgnet uanset indtagelsestidspunktet.

I NMA'en af Krause et al. 2018 var clozapin, paliperidon og olanzapin de antipsykotika, der hyppigst var forbundet med sedation, men kun forskellen mellem clozapin og quetiapin var signifikant [7]. Clozapin er dog kun relevant ved behandlingsresistens.

- For behandlingsnaive patienter er der ikke belæg for at skelne mellem forskellige antipsykotika mht. risiko for uønsket sedation.
- Ved behov for sedation med henblik på bedre nattesøvn hos børn og unge med psykose kan man overveje at vælge quetiapin fremfor at tillægge benzodiazepin eller andre sederende lægemidler.
- For patienter med behov for præparatskift, som følge af uønsket dagsedation, er der ikke evidens for at anbefale skift til nogle antipsykotika fremfor andre.

Seksuelle forstyrrelser (vigtig)

Seksuelle forstyrrelser dækker over både dysfunktion (anorgasme, manglende sexlyst, impotens) og hyperseksualitet. Fagudvalget anser det som et vigtigt effektmål hos unge.

Effektmålet er dog generelt ikke rapporteret i studier af børn og unge, og der kan derfor ikke konkluderes noget om forskelle på lægemidlerne. Dette understreger vigtigheden af systematisk monitorering.

Alvorlige bivirkninger (vigtig)

I den danske NMA var der ikke signifikante forskelle i alvorlige bivirkninger mellem lægemidlerne [8], hvilket heller ikke var forventet, set i lyset af studierne størrelse og den kortvarige opfølgningstid. Effektmålet er ikke opgjort i NMA'erne af Krause eller Arango et al. I det nyere RCT, der ikke indgår i den danske NMA, fandt man heller ikke forskel i alvorlige bivirkninger mellem aripiprazol og quetiapin [13]. Haloperidol og clozapin indgår ikke i den danske NMA. Haloperidol er ikke førstelinjebehandling og clozapin må kun anvendes ved behandlingsresistens, pga. risiko for alvorlige bivirkninger (agranulocytose, myokarditis og kardiomyopati).

Livskvalitet (vigtig)

Helbredsrelateret livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan give information om, i hvilket omfang bivirkningerne ved et givent lægemiddel er til gene for patienten. Fagudvalget har prædefineret en forskel på SMD på 0,3 som klinisk relevant.

Effekten på livskvalitet er ikke sammenlignet mellem lægemidlerne. Krause et al. 2018 fandt kun tre studier, hvor hhv. aripiprazol, lurasidon og quetiapin er sammenlignet med placebo. Der var signifikant og klinisk relevant bedre livskvalitet ved behandling med lurasidon (0,41 SMD) og quetiapin (0,31 SMD) ift. placebo, hvorimod livskvaliteten ved behandling med aripiprazol ikke var forskellig fra placebo (0,18 SMD) [7].

Der er ikke belæg for at skelne mellem forskellige antipsykotika, hvad angår livskvalitet.

Behandlingsophør (vigtig)

Behandlingsophør er et klinisk relevant mål, som afvejer både effekt og bivirkninger. Fagudvalget har prædefineret den mindste klinisk relevante forskel for punktestimatet til 10 %.

Der blev ikke fundet signifikante forskelle i behandlingsophør mellem de forskellige antipsykotika i den danske metaanalyse. I de parvise analyser medførte olanzapin, paliperidon, quetiapin og risperidon alle signifikant og klinisk relevant (ARR < 10 %) færre tilfælde af behandlingsophør ift. placebo. Aripiprazol medførte en tendens til flere tilfælde af behandlingsophør end placebo, men forskellen var ikke signifikant [8]. Lurasidon medførte en tendens til færre behandlingsophør end placebo [12].

I Krause et al. 2018 var der signifikant flere tilfælde af behandlingsophør ved behandling med aripiprazol end med paliperidon, risperidon og olanzapin, hvilket ud fra ovenstående gennemgang formentlig skyldes en højere forekomst af akatisi. Risperidon medførte desuden færre behandlingsophør end quetiapin.

I Arango et al. medførte lurasidon signifikant færre behandlingsophør end aripiprazol og paliperidon, men det kan ikke vurderes ud fra de rapporterede OR, om forskellen også er klinisk relevant [14].

- Der ikke belæg for at skelne mellem forskellige antipsykotika mht. risiko for behandlingsophør.

6.4 Evidensens kvalitet

AMSTAR-2-vurderingen konkluderede, at:

- den danske NMA af Pagsberg et al. er af moderat kvalitet.
- NMA'en af Krause et al. er af høj kvalitet.

- NMA'en af Arango 2020 er af meget lav kvalitet.
- NMA'en af Yee 2022 er af meget lav kvalitet.
- NMA'en af Pozzi 2022 er af lav kvalitet.
- NMA'en af Baljipalli et al. er af meget lav kvalitet (anvendes alene til at se på kønsopdelte estimater af prolaktinstigning). Se detaljer i bilag 11.3.

Risiko for bias i de inkluderede RCT'er i Pagsberg og Krause et al. blev generelt vurderet som lav (se bilag 11.3). En sensitivitetsanalyse, som udelukkede ublindede studier, ændrede ikke væsentligt ved effektestimaterne. Fagudvalget finder derfor ikke grundlag for at nedgradere evidensens kvalitet for risiko for bias.

Evidensens kvalitet iht. de øvrige GRADE-kriterier blev vurderet i den danske NMA for det primære effektmål PANSS total score (se bilag 11.3). Kvaliteten af sammenligninger med placebo blev vurderet som 'høj', mens kvaliteten af sammenligningerne mellem de enkelte antipsykotika blev vurderet som 'moderat', idet der er nedgraderet et niveau pga. *imprecision*. På grund af de relativt få og små studier er det ikke muligt at vurdere *inconsistency* og risiko for publikationsbias. I NMA'en har man ikke nedgraderet yderligere for dette, hvilket fagudvalget er enige i.

For lurasidon og haloperidol, som ikke indgik i den danske NMA, bemærker fagudvalget følgende:

For haloperidol indgår ingen placebo-kontrollerede studier, hvorfor effektestimaterne ift. placebo (som besvarer klinisk spørgsmål 1) er estimeret via en indirekte sammenligning med øvrige antipsykotika. Heri indgår flere ældre studier af haloperidol, hvor det er usikkert, hvorvidt patienterne opfylder de diagnostiske kriterier for skizofreni. Fagudvalget vurderer derfor, at tiltroen til effektestimaterne for haloperidol ift. placebo skal nedgraderes to niveauer for *indirectness*. Herudover er der basis for at nedgradere tiltroen til effektestimaterne for *imprecision* (konfidensinterval spænder fra stor effektstørrelse til ingen effekt), hvorfor evidensens kvalitet samlet set er meget lav.

Lurasidon er udelukkende sammenlignet med placebo, hvorimod effekten af alle de øvrige antipsykotika også er direkte sammenlignet med mindst ét andet antipsykotikum. Fagudvalget vurderer derfor, at den indirekte sammenligning mellem lurasidon og øvrige antipsykotika (som besvarer klinisk spørgsmål 2) skal nedgraderes med ét niveau for *indirectness*. Herudover er der som for de øvrige sammenligninger basis for at nedgradere tiltroen til effektestimaterne for *imprecision*, hvorfor evidensens kvalitet samlet set er lav. Evidensen for lurasidon for effektmålet EPS og akatysi nedgraderes yderligere med ét niveau for *imprecision* grundet meget brede konfidensintervaller, hvormed evidensens kvalitet er meget lav.

6.5 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Anvendelse af depotinjektionspræparater hos børn

Formålet med det følgende afsnit er at belyse sikkerheden ved at anvende depotinjektionspræparater hos børn og unge. Da spørgsmålet er sparsomt belyst hos børn og unge med skizofreni, blev det jf. protokollen besluttet også at medtage studier af børn og unge med andre psykiatriske diagnoser.

I den tidligere systematiske litteratursøgning udført i 2019 blev der fundet et systematisk review fra 2017, som inkluderede 7 cases/caseserier med 1-19 børn og unge med skizofreni eller bipolar lidelse, som var skiftet til et depotinjektionspræparat pga. non-adhærens til oral behandling (fortrinsvis risperidon og paliperidon) [32]. Der blev ikke fundet RCT'er.

I den opdaterede litteratursøgning i juni 2022 blev der fundet et systematisk review fra 2022 [33], hvor formålet var at undersøge effekt, tolerabilitet og acceptabilitet (behandlingsophør uanset årsag) af depotinjektionspræparater hos børn og unge med forskellige psykiatriske diagnoser. Det inkluderede i alt 22 studier af børn og unge med skizofreni, bipolar lidelse, autisme, ADHD mv. Heraf 16 casereports eller case-serier med 2-38 deltagere, tre ukontrollerede studier (Ruan 2010, Boarati 2013 og Ceylan 2017), et retrospektivt registerstudie (Modesitt 2018) og to case-kontrol studier (Suzuki 2017 og Petric 2019). Heraf et studie, der sammenlignede paliperidon depotinjektion med oral risperidon hos patienter med førstegangpsykose (Petric 2019). 17 af de 22 studier inkluderede SGA'er, og de sidste 5 inkluderede FGA'er. Gennemsnitsalderen var 15 år (SD +1,8).

Kun tre studier anvendte standardiseret afrapportering af bivirkninger (Ruan 2010, Boarati 2013 og Ceylan 2017).

I et brasiliansk ukontrolleret studie indgik 19 unge (gennemsnitligt 12 år) med bipolar lidelse, der blev behandlet med risperidon depotinjektion i 6 mdr. Patienterne skulle tidligere have vist tolerabilitet overfor risperidon. Patienterne tog i gennemsnit 5,7 kg (SD ± 4,1) på, hvilket svarede til en gennemsnitlig vægtøgning på ca. 10 %. 11 patienter havde prolaktinstigning, hvilket i et tilfælde resulterede i galaktoré [34]. Da patienterne i studiet tidligere var non-adhærente til oral behandling med risperidon, kan stigningen i bivirkninger i nogen grad skyldes, at patienterne reelt får medicinen. Efter 6 måneder var 26 % ophørt med behandlingen.

I et kinesisk studie skiftede 31 unge med skizofreni i alderen 13-18 år fra stabil oral behandling til risperidon depotinjektion (25-50 mg hver 14 dag i 24 uger). Heraf ophørte de 6 med behandlingen, heraf 1 patient pga. bivirkninger. For de 13 af de 31 patienter, som tidligere fik oral risperidon faldt prolaktin til ca. det halve efter skift til depotinjektion. Der var også et signifikant fald i sværhedsgraden af motoriske bivirkninger (ESRS score) [35]. Dosis af tidligere oral risperidon er ikke oplyst, så det er ikke muligt at vurdere, om reduktionen kan forklares med en dosisreduktion. Efter 6 måneder var 19 % ophørt med behandlingen.

I et tyrkisk studie, hvor 42 patienter med primært bipolar lidelse eller adfærdsforstyrrelser (conduct disorder) i alderen 12-17 år skiftede til depotinjektion med 25 mg risperidon hver 2. uge pga. manglende adhærens til oral behandling, ophørte 26 % af patienterne med behandlingen grundet bivirkninger som vægtøgning, dystoni og galaktoré. Menstruationsproblemer var hyppige blandt pigerne. Desuden ophørte 17 % pga. 'nåleskræk' og deraf manglende adhærens til depotinjektionsbehandlingen [36].

De øvrige studier i det systematiske review er meget små (1-15 patienter), og det er ikke muligt at udlede noget generelt heraf.

Sikkerheden af depotinjektionspræparater er sparsomt belyst hos børn og unge med skizofreni og andre psykiatriske indikationer.

Data for voksne viste en bedre adhærens og en reduktion i relaps af psykosen ved behandling med depotinjektionspræparater ift. oral behandling. Der var generelt ikke forskelle i bivirkninger mellem oral og depotinjektionsbehandling med samme antipsykotikum. Prolaktinstigning indgik dog ikke som effektmål, hvorfor der ikke kan konkluderes noget herom.

På denne baggrund kan depotinjektionsbehandling overvejes til unge, hvor der er problemer med adhærens til den orale behandling. Adhærens er i mindre grad et problem hos de yngre børn, da det ofte vil være forældrene, der søger for, at barnet tager medicinen.

6.6 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Dosering

Tablet 6-7: Anbefalede doser til børn og unge

Aripiprazol 10-30 mg (EMA fra 15-17 år) Paliperidon vægt < 51 kg: 3-6 mg Vægt > 51 kg: max 12 mg (EMA fra 15-17 år)
Lurasidon 37-74 mg (EMA fra 13-17 år) Quetiapin 400-800 mg (FDA fra 13-17 år) Risperidon 1-6 mg (FDA fra 13-17 år)
Clozapin 225-450 mg* Haloperidol 0,5-5 mg (Lægemiddelstyrelsen fra 13-17 år) Olanzapin 10-20 mg (FDA fra 13-17 år)

*Expert Consensus Guideline, 2003 [37].

Dosisoptimering baseres på patientens kliniske respons på behandlingen. Der findes vejledende intervaller for plasmakoncentrationer af antipsykotika, men de kan ikke anvendes til at optimere dosis. TDM (Therapeutic Drug Monitoring) anbefales derfor ikke til at styre behandlingen, men kan være relevant i udvalgte situationer så som mistanke om manglende adhærens, mistanke om overdosering eller vurdering af kinetiske interaktioners betydning. For yderligere oplysninger henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. behandling af psykotiske tilstande hos voksne.

Manglende behandlingsrespons

I den opdaterede litteratursøgning blev der fundet en analyse af det randomiserede danske TEA-studie af aripiprazol og quetiapin, som viste, at tidligt non-respons (< 20 % reduktion i PANSS-6 eller PANSS-30 efter 4 uger) signifikant prædikterede non-respons/nonremission efter 12 uger [31]. Resultater ved anvendelse af CGI-I var heterogene (nonrespons CGI-I score ≥ 4 point) svarende til mindre end 'minimally improved'). En posthoc-analyse af et tidligere studie af olanzapin, risperidon (og molindon, som ikke er markedsført i Danmark), fandt, at børn og unge med nonrespons på CGI-I efter 3 ugers behandling var mere tilbøjelige til fortsat ikke at respondere på behandlingen efter 8 uger [38].

Ved manglende tidlig respons på behandlingen af første episode efter 3-4 uger bør klinikerens overveje at skifte til et andet antipsykotikum (se afsnit 6.7).

Monitorering af prolaktinstigning

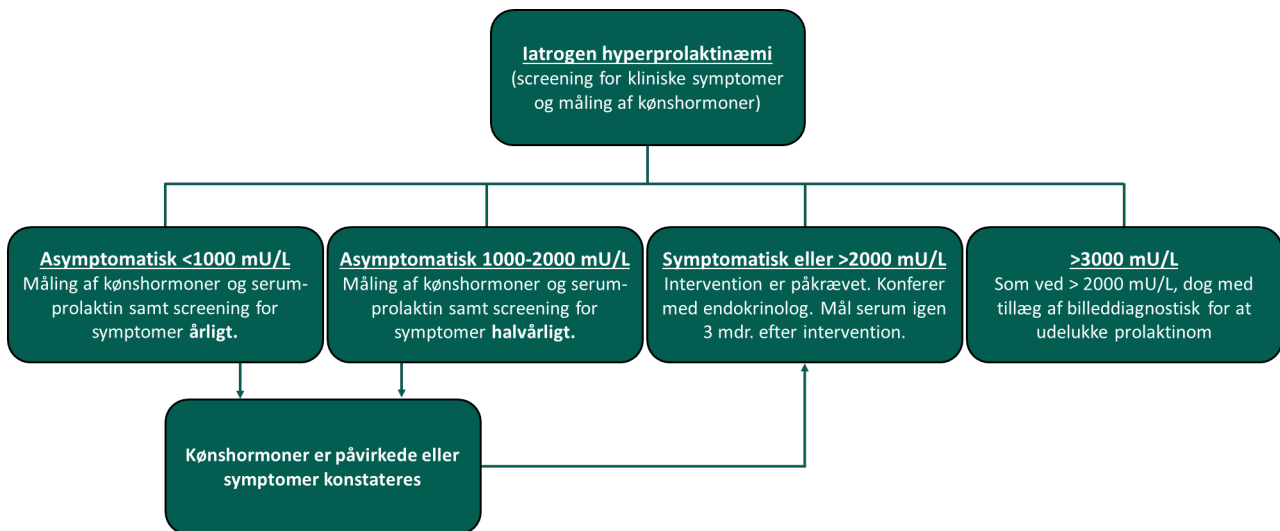
Produktresuméerne for risperidon og paliperidon anbefaler monitorering af endokrin status hos børn og unge [39,40]. Der er ikke fundet nyere guidelines, som adresserer håndteringen af prolaktinstigning specifikt hos børn og unge. Den amerikanske guideline (AACAP) fra 2011 anbefalede ikke monitorering af prolaktin grundet manglende evidens på daværende tidspunkt [41]. NICE-guidelinen fra 2012 anbefalede til gengæld monitorering af prolaktin på linje med lipider, blodsukker etc., men det fremgår ikke, hvordan en forhøjet værdi skal håndteres i praksis [42].

En nyere australsk systematisk guideline for voksne [43] anbefaler generelt systematisk monitorering af prolaktin ud fra en konkret algoritme. Herudover anbefaler guidelinen forsigtighed med at anvende plasma-prolaktinøgende lægemidler hos personer < 25 år og andre udvalgte grupper (f.eks. gravide) og særlig omhu og forsigtighed hos børn og unge. Det skal dog understreges, at anbefalingerne i høj grad hviler på

international konsensus, da der mangler solid evidens, f.eks. for præcist hvilke serum-niveauer der tilsiger intervention.

Fagudvalget anbefaler, at man, indtil området er bedre belyst, håndterer hyperprolaktinæmi hos børn og unge via nedenstående algoritme og anbefalinger, som fagudvalget har udarbejdet og forenklet på baggrund af den australske guideline for voksne [43].

Figur 6-2. Håndtering af prolaktinstigning hos børn og unge



Iatrogen hyperprolaktinæmi: Målt fastende, om morgenen, med klar tidsmæssig sammenhæng med opstart af præparat med D2-receptorblokering, hvor anden tilstand ikke bedre forklarer det (graviditet/amning/nyresygdom/stofskiftelidelse).

Kønshormoner: Hos mænd/drenge måles testosteron + seksualhormonbindende globulin (SHBG). Hos kvinder/piger som ikke menstruerer regelmæssigt (inklusive præpubertære piger og kvinder med menstruationsforstyrrelser) måles østrogen + seksualhormonbindende globulin (SHBG).

Screening for kliniske symptomer: Nedsat libido, nedsat seksuel funktionsevne, uregelmæssig menstruationscyklus, gynækomasti, galaktoré, hirsutisme, akne og hos børn desuden monitorering af højdevækst og pubertetsudvikling.

Som hovedregel bør man sikre sig en baselinescreening af både prolaktinværdi og kliniske symptomer inden opstart af antipsykotika. Interventioner ved hyperprolaktinæmi kan være: dosisreduktion/skift af antipsykotikum/tillæg af kønshormon i form af f.eks. p-piller, testosteron eller tillæg af 2,5-5 mg aripiprazol [43]. Valg af intervention må bero på en samlet vurdering og patientens præferencer. Endokrinologer kan hjælpe med evaluering af graden af kønshormon-suppression og indikation for intervention, men det er fagudvalgets opfattelse, at den samlede vurdering og valg af intervention varetages bedst i psykiatrisk regi, med fortsat fokus på effektiv og sikker psykosebehandling som højeste prioritet. Hyperprolaktinæmi (og andre bivirkninger) skal håndteres, men må ikke stå i vejen for god psykosebehandling, da ubehandlet psykose alt andet lige giver større morbiditet og mortalitet på både kort og langt sigt.

Seponeringskriterier og behandlingsvarighed

Varigheden af den antipsykotiske behandling vil afhænge af det aktuelle symptombillede og evt. tidligere sygdomsforløb. Ved skizofreni har behandling med antipsykotika dokumenteret effekt i den akutte fase og i den vedvarende behandling, hvor antipsykotika i sidstnævnte tilfælde forebygger relaps. Nogle patienter vil dog opleve remission uden antipsykotisk virkende medicinsk behandling [44].

Hos førsteepisode-patienter anbefales 1-2 års behandling med antipsykotikum. Hvis der herefter fortsat er remission af psykosesymptomerne, kan udtrapning foregå langsomt (måneder til år) med øget opmærksomhed fra patientens, pårørendes og behandlerens side på kliniske tegn på psykosetilbagefald. Dette kan f.eks. være dårligere nattesøvn, tiltagende isolation og øget angstniveau. Patient og pårørende bør før en evt. nedtrapning inddrages, med særlig fokus på tidlige tegn på forværring af tilstanden.

Ved patienter med ét tidligere tilbagefald anbefales 2-5 års behandling, og for patienter med gentagne tilbagefald anbefales mere end 5 års behandling (og eventuelt livslang behandling).

6.7 Fra evidens til anbefaling

Effekten af de forskellige antipsykotika er meget ens, hvorfor valg af antipsykotika fortrinsvis afhænger af sikkerhedsprofilen og de godkendte indikationer.

Bivirkninger til behandlingen kan sjældent helt undgås. Fagudvalget vurderer, at barnet/den unge og evt. dennes forældre generelt vil foretrække et præparat med bivirkninger, som oftest er forbigående og/eller kan håndteres ved skift af præparat, fremfor et præparat med stor risiko for irreversible langtidsbivirkninger.

Der er ikke fundet signifikante forskelle i effekt eller bivirkninger imellem aripiprazol, lurasidon, paliperidon, quetiapin og risperidon i studier af børn og unge i alderen 13-17 år. En mulig større risiko for prolaktin-relaterede langtidsbivirkninger af risperidon og paliperidon kan håndteres ved at monitorere prolaktinniveauet. Der er derfor ikke grundlag for at fravælge risperidon og paliperidon som mulige 1. valgspræparater.

Alle fem antipsykotika kan derfor, klinisk set, anvendes som mulige 1. valg. Ved debuterende psykose hos unge fra 15-17 år bør man fortrinsvis starte med aripiprazol, lurasidon eller paliperidon, som har godkendt indikation i Danmark til denne aldersgruppe. For de 13-14-årige vælges som udgangspunkt lurasidon grundet godkendt indikation ned til 13 år.

Der er ikke RCT-data for børn under 12-13 år med skizofreni eller andre psykotiske tilstande. Da risperidon er godkendt på andre indikationer hos børn ned til 5-årsalderen, bør man fortrinsvis starte med aripiprazol eller risperidon til denne aldersgruppe.

Der er evidens for, at olanzapin medfører mere vægtøgning end andre antipsykotika hos børn og unge. Overvægt i barn- og ungdommen øger på sigt risikoen for metaboliske komplikationer i form af diabetes og hjertekarsygdom. Erfaringsmæssigt er vægtøgning hos unge en hyppig årsag til non-adhærens. Fagudvalget finder derfor, at olanzapin ikke bør anvendes som 1. valg til børn og unge.

Præparatskift

Manglende behandlingsrespons

Ved manglende tidlig respons på behandlingen af første episode efter 3-4 uger bør klinikerens overveje præparatskift. Der er i dette tilfælde ikke evidens for at skifte til ét antipsykotikum fremfor et andet, med undtagelse af clozapin, som til gengæld har risiko for alvorlige bivirkninger.

Fagudvalget formoder derfor, at de fleste patienter og evt. forældre vil foretrække, at man ved manglende behandlingsrespons først forsøger et af de øvrige 1. valgspræparater (aripiprazol, lurasidon, paliperidon, quetiapin og risperidon). Ved manglende behandlingsrespons på mindst to 1. valgspræparater kan man overveje at skifte til clozapin. Dernæst olanzapin, og haloperidol som den sidste mulighed.

Der er ikke evidens for at anvende polyfarmaci hos børn og unge, men øget risiko for bivirkninger. Samtidig behandling med flere forskellige antipsykotiske lægemidler hos børn og unge skal derfor undgås [4].

Bivirkninger

Ved behov for præparatskift pga. bivirkninger vurderer fagudvalget, at de fleste patienter vil foretrække at skifte til et præparat, hvor der er en vis sandsynlighed for en lavere risiko for de(n) pågældende bivirkning(er), på trods af at der ikke er sikkert dokumenterede forskelle imellem præparaterne.

Sikkerheden ved depotinjektionspræparater er meget sparsomt belyst. Der er mest erfaring med risperidon. For større børn og unge, hvor der er udtalte problemer med adhærens til den orale behandling, kan man efter nøje overvejelse skifte til et depotinjektionspræparat under tæt monitorering af effekt og bivirkninger.

7 Klinisk sammenligningsgrundlag

Ved ønske om at sammenligne omkostninger (priser) mellem lægemidlerne anvendes følgende sammenligningsdosis.

Tabel 7-1: Klinisk sammenligningsgrundlag

Lægemiddel	Sammenligningsdosis (døgndosis)
Aripiprazol	15 mg
lurasidon	74 mg*
paliperidon	6 mg
quetiapin	450 mg
risperidon	4 mg

* Stor usikkerhed. Den ækvivalente dosis er muligvis lavere. Prisen for 37 og 74 mg er dog aktuelt på samme niveau.

Fagudvalget vurderer, at de lægemiddelrelaterede omkostninger udover lægemiddelprisen ikke er væsentlige forskellige imellem de mulige 1. valgspræparater. Der udarbejdes derfor ikke en omkostningsanalyse. Børn og unge med nydiagnosticeret skizofreni får udleveret medicinen vederlagsfrit på sygehuset de første 2 år. Indkøbspriserne på sygehusapoteker og apoteker i primærsektoren er aktuelt ikke markant forskellige.

8 Referencer

1. Plana-Ripoll O, Momen NC, McGrath JJ, Wimberley T, Brikell I, Schendel D, et al. Temporal changes in sex- and age-specific incidence profiles of mental disorders—A nationwide study from 1970 to 2016. *Acta Psychiatr Scand* [internet]. 2022;145(6):604–14. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acps.13410>
2. Albus M. Clinical Courses of Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* [internet]. 2012;45(S 01):S31–5. Tilgængelig fra: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1308968>
3. Glenthøj B, Gerlach J, Licht R, Gulmann N, Jørgensen OS. Behandling med antipsykotika - vejledende retningslinjer. Klaringsrapport nr 5 Dansk Psykiatisk Selskab. 1998;1–25.
4. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser [internet]. Retsinformation. 2019. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2019/9733>
5. Sundhedsstyrelsen. Specialevejledning for Børne- og ungdomspsykiatri [internet]. 2019. s. 1–11. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/-/media/Viden/Specialplaner/Specialeplan-for-b%C3%B8rne--og-ungdomspsykiatri/SST_Specialevejledning-for-boerne-og-ungdomspsykiatri-11-april-2019.ashx?sc_lang=da&hash=73B6FF109A014DD5AD4D0F17E83E15A7
6. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat - Medicinsk behandling af psykotiske lidelser hos voksne. 2013;1–67. Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/2130/psykotiske-tilstande-baggrundsnotat3.pdf>
7. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani A, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *Bd. 28, European Neuropsychopharmacology*. 2018. s. 659–74.
8. Pagsberg AK, Tarp S, Glinborg D, Stenstrøm AD, Fink-Jensen A, Correll CU, et al. Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(3):191–202.
9. Sundhedsstyrelsen. Overvågning af sikkerheden ved off label-brug af medicin i Danmark [internet]. 2015. s. 1–20. Tilgængelig fra: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/overvaagning-af-off-label-brug-af-medicin-i-danmark/~/_/media/CCA319CD33BB4C27B0CCC60BF22E4BF0.ashx
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
11. Balijepalli C, Druyts E, Zoratti MJ, Wu P, Kanji S, Rabheru K, et al. Change in Prolactin Levels in Pediatric Patients Given Antipsychotics for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Network Meta-Analysis. *Schizophr Res Treatment*. 2018;2018:1543034.
12. Goldman R, Loebel A, Cucchiario J, Deng L, Findling RL. Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(6).

13. Pagsberg AK, Jeppesen P, Klauber DG, Jensen KG, Rudå D, Stentebjerg-Olesen M, et al. Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(8):605–18.
14. Arango C, Ng-Mak D, Finn E, Byrne A, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29(9):1195–205.
15. Yee CS, Bahji A, Lolich M, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Comparative Efficacy and Tolerability of Antipsychotics for Juvenile Psychotic Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 42(2):198–208.
16. Pozzi M, Ferrentino RI, Scrinzi G, Scavone C, Capuano A, Radice S, et al. Weight and body mass index increase in children and adolescents exposed to antipsychotic drugs in non-interventional settings: a meta-analysis and meta-regression. Bd. 31, *European Child and Adolescent Psychiatry*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. s. 21–37.
17. Correll CU, Findling RL, Tocco M, Pikalov A, Deng L, Goldman R. Safety and effectiveness of lurasidone in adolescents with schizophrenia: Results of a 2-year, open-label extension study. *CNS Spectr*. 2022;27(1):118–28.
18. Correll CU, Tocco M, Pikalov A, Hsu J, Goldman R. Long-term safety and effectiveness of open-label lurasidone in antipsychotic-Naïve versus previously treated adolescents with Schizophrenia: A post-hoc analysis. *Schizophr Res*. 2022;240:205–13.
19. Jensen KG, Correll CU, Rudå D, Klauber DG, Decara MS, Fagerlund B, et al. Cardiometabolic Adverse Effects and Its Predictors in Children and Adolescents With First-Episode Psychosis During Treatment With Quetiapine-Extended Release Versus Aripiprazole: 12-Week Results From the Tolerance and Effect of Antipsychotics in Children and Adolescents With Psychosis (TEA) Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019;58(11):1062–78.
20. Medicinrådets fagudvalg vedr. psykotiske tilstande. 2020. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne [internet]. 2020. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/41dd10ko/baggrund-for-medicin%C3%A5dets-behandlingsvejledning-vedr-antipsykotika-til-voksne-vers-1-0-adlegacy.pdf>
21. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, et al. A Multiple-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Aripiprazole for Treatment of Adolescents With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(11):1432–41.
22. Correll C, Kishimoto T, Carlson H. Review: most antipsychotic drugs more than double the prolactin levels in children and adolescents. *Evid Based Ment Health*. 2010;13(2):54.
23. EMA - European Medicines Agency. Aripiprazol - produktresumé [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abilify-epar-product-information_da.pdf
24. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin - a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(6):356–65.

25. Correll CU, Carlson HE. Endocrine and Metabolic Adverse Effects of Psychotropic Medications in Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(7):771–91.
26. Howlett TA, Wass JA, Grossman A, Plowman PN, Charlesworth M, Touzel R, et al. Prolactinomas presenting as primary amenorrhoea and delayed or arrested puberty: response to medical therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;30(2):131–40.
27. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* [internet]. 2003;28:55–68. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453002001270>
28. Matalliotakis M, Koliarakis I, Matalliotaki C, Trivli A, Hatzidaki E. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review. *Acta Biomedica*. 2019;90(1):149–57.
29. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O’Keane V. The Effects of Antipsychotic-Induced Hyperprolactinaemia on the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(2):109–14.
30. Roke Y, van Harten PN, Buitelaar JK, Tenback DE, de Rijke YB, Boot AM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and testosterone levels in boys. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(4):235–40.
31. Pagsberg AK, Krogmann A, Jeppesen P, von Hardenberg L, Klauber DG, Jensen KG, et al. Early Antipsychotic Nonresponse as a Predictor of Nonresponse and Nonremission in Adolescents With Psychosis Treated With Aripiprazole or Quetiapine: Results From the TEA Trial. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2022;61(8):997–1009.
32. Lytle S, McVoy M, Sajatovic M. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(1):2–9.
33. Benarous X, Cottin G, Lahaye H, de la Rivière SG, Guilé J-M, Speranza M, et al. Efficacy, Tolerability, and Acceptance of Long-Lasting Antipsychotics in Children and Adolescents: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2022;32(6):312–27.
34. Boarati MA, Wang Y-P, Ferreira-Maia AP, Cavalcanti ARS, Fu-I L. Six-Month Open-Label Follow-Up of Risperidone Long-Acting Injection Use in Pediatric Bipolar Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;
35. Ruan L, Hu S, Huang M, Hu J, Cai W. Efficacy and safety of long-acting risperidone on early onset schizophrenia in adolescent patients. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2010;4(5):184–92.
36. Ceylan MF, Erdogan B, Tural Hesapcioglu S, Cop E. Effectiveness, Adverse Effects and Drug Compliance of Long-Acting Injectable Risperidone in Children and Adolescents. *Clin Drug Investig*. 2017;37(10):947–56.
37. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 12:5–19.

38. Taylor JH, Appel S, Eli M, Alexander-Bloch A, Maayan L, Gur RE, et al. Time to Clinical Response in the Treatment of Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021;31(1):46–52.
39. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé - Risperdal, filmovertrukne tabletter 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg og 4 mg [internet]. s. 1–24. Tilgængelig fra:
<http://spcweb.dkma.dk/spcrepl/Human/R/Risperdal,%20filmovertrukne%20tabletter%200,5%20mg,%201%20mg,%202%20mg,%203%20mg%20og%204%20mg.doc>
40. EMA - European Medicines Agency. Paliperidon - produktresumé [internet]. Tilgængelig fra:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xepion-epar-product-information_da.pdf
41. Findling RL, Drury SS, Jensen PS, Rapoport JL, and the AACAP Committee on Quality Issues. Practice Parameter for the Use of Atypical Antipsychotic Medications in Children and Adolescents [internet]. 2011 [citeret 9. oktober 2022]. Tilgængelig fra:
www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_Antipsychotic_Medications_Web.pdf.
42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical guideline [CG155] Psychosis and schizophrenia in children and young people. [internet]. 2013. s. 1–49. Tilgængelig fra:
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg155>
43. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(22):3279–97.
44. Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthøj C, Austin SF, Albert N, Secher RG, et al. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10 years after a first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2017;182:42–8.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende psykotiske tilstande

Formand	Indstillet af
Anders Fink-Jensen Professor, overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegnings sat i bero</i> (psykiatri)	Region Nordjylland
Ulla Schierup Nielsen Overlæge i børne- og ungdomspsykiatri, klinisk lektor	Region Nordjylland
David Dines Jørgensen Overlæge i psykiatri	Region Midtjylland
Camilla Blegvad-Nissen Speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri	Region Midtjylland
<i>Udpegnings sat i bero</i> (psykiatri)	Region Syddanmark
Anne Dorte Stenstrøm Overlæge i børne- og ungdomspsykiatri, ph.d., klinisk lektor	Region Syddanmark
Per Balling Ledende overlæge i psykiatri	Region Sjælland
Julie Klahn Overlæge i børne- og ungdomspsykiatri	Region Sjælland
Lone Baandrup Overlæge i psykiatri, ph.d., dr.med.	Region Hovedstaden
Anne Katrine Pagsberg Professor, overlæge i børne- og ungdomspsykiatri, ph.d.	Region Hovedstaden
Karsten Gjessing Jensen Speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri, klinisk lektor, ph.d.	Børne og Ungdomspsykiatrisk Selskab
Gesche Jürgens Overlæge i klinisk farmakologi, forskningslektor, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Marianne Lund Gudik-Sørensen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jimmi Nielsen Professor, overlæge i psykiatri, dr.med.	Inviteret af formanden
Bjørn H. Ebdrup Professor, overlæge i psykiatri	Inviteret af formanden
Erik Mønsted Pedersen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	26. oktober 2022	Opdateret med indikationsudvidelse for lurasidon samt nye studier og netværksmetaanalyser.
1.0	3. juli 2020	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

11.1 Litteratursøgning og -udvælgelse

Søgningerne er foretaget den 5. november 2019

Antal resultater inden dublettsortering: 334. Dubletter: 99

Der er i Medline og Embase søgt fra og med april 2016 og frem. I Cochrane Reviews er der søgt fra og med marts 2016 og frem, og i Central er der søgt fra og med 2016 og frem.

Embase <1974 to 2019 November 04>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 04, 2019> (multifile search)

#	Søgetermer	Resultater
1	exp *"Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"/ use medall	118265
2	*Schizotypal Personality Disorder/ use medall	1926
3	exp Schizophrenia, Childhood/ use medall	1547
4	(schizo* or psychos?s or paranoi* or psychotic* or delusion*).mp. use medall	229354
5	or/1-4	229427
6	(Antipsychotic Agents/ or (antipsychotic? or anti-psychotic? or neuroleptic?).ti.) use medall	58165
7	(amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*).mp. use medall	1446
8	(aripiprazol? or Abilify* or Abilify Maintena* or Aristada*).mp. use medall	4106
9	(clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazacllo* or Leponex*).mp. use medall	12537
10	(haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase*).mp. use medall	22229
11	(lurasidon? or Latuda*).mp. use medall	424
12	(olanzapin? or zyprexa* or zolafren or Zypadhera* or Zalasta*).mp. use medall	9019
13	(paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*).mp. use medall	1449
14	(risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*).mp. use medall	153
15	(zipra#idon? or Geodon* or Zeld?ox*).mp. use medall	1978
16	or/6-15	79706
17	(201604* or 201605* or 200616* or 201607* or 201608* or 201609* or 201610* or 201611* or 201612* or 2017* or 2018* or 2019* or 2020*).dt. use medall	4343653
18	5 and 16 and 17	4430
19	(exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw.) use medall	4380816
20	18 and 19	643

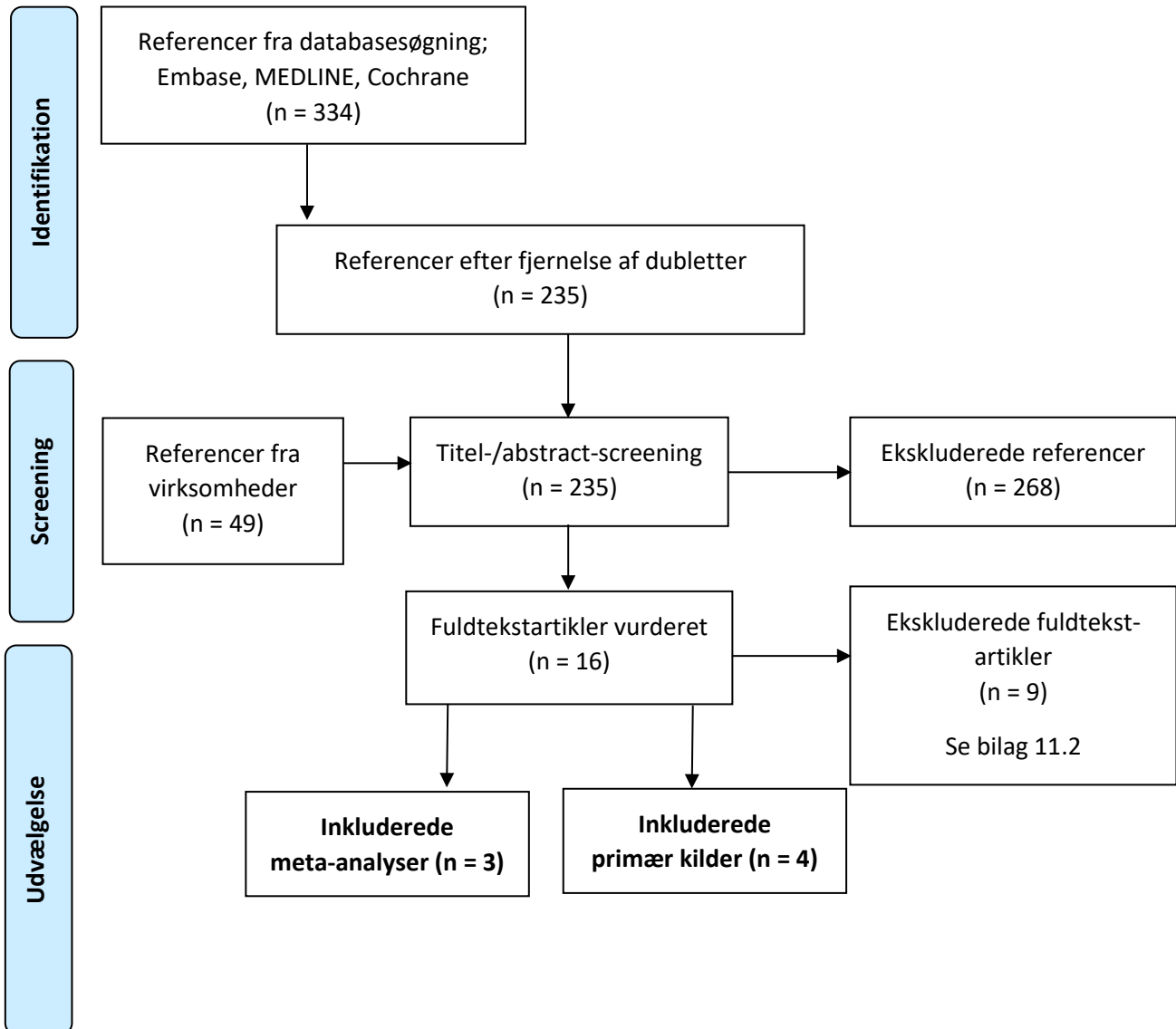
21	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use medall	170872
22	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use medall	69254
23	systematic review.pt. use medall	116248
24	Meta-Analysis.pt. use medall	107434
25	Network Meta-Analysis/ use medall	1113
26	(data adj2 extract*).ab. use medall	54712
27	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. use medall	42897
28	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti.ab. use medall	31202
29	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use medall	16276
30	or/21-29	271886
31	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.) use medall	1283739
32	review.pt. use medall	2576175
33	31 not 32	1113443
34	20 and (30 or 33)	135
35	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use medall	1500544
36	(exp Animals/ not Humans/) use medall	4640032
37	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt. use medall	3838111
38	case report.ti. use medall	226812
39	or/35-38	8736342
40	34 not 39	130
41	exp *schizophrenia spectrum disorder/ use oomezd	115248
42	*schizotypal personality disorder/ use oomezd	1087
43	exp *psychosis/ use oomezd	163196
44	(schizo* or psychos?s or paranoi* or psychotic* or delusion*).mp. use oomezd	313118
45	or/41-44	317623
46	(*neuroleptic agent/ or (antipsychotic? or anti-psychotic? or neuroleptic?).ti.) use oomezd	43690
47	(amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*).mp. use oomezd	6217
48	(aripiprazol? or Abilify* or Abilify Maintena* or Aristada*).mp. use oomezd	15187
49	(clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclor* or Leponex*).mp. use oomezd	33573
50	(haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase*).mp. use oomezd	58962
51	(lurasidon? or Latuda*).mp. use oomezd	1547
52	(olanzapin? or zyprexa* or zolafren or Zypadhera* or Zalasta*).mp. use oomezd	33889
53	(paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*).mp. use oomezd	4523

54	(risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*).mp. use oomezd	2550
55	(zipra#idon? or Geodon* or Zeld?ox*).mp. use oomezd	9023
56	or/46-55	127090
57	(201604* or 201605* or 200616* or 201607* or 201608* or 201609* or 201610* or 201611* or 201612* or 2017* or 2018* or 2019* or 2020*).dc. use oomezd	6015091
58	45 and 56 and 57	9081
59	(exp adolescence/ or exp adolescent/ or exp child/ or exp childhood disease/ or exp infant disease/ or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or neonat* or neo-nat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw.) use oomezd	5105580
60	58 and 59	1301
61	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasyntes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use oomezd	212071
62	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use oomezd	60323
63	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/) use oomezd	315310
64	(data adj2 extract*).ab. use oomezd	75241
65	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. use oomezd	53196
66	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab. use oomezd	40644
67	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use oomezd	15266
68	or/61-67	423178
69	(crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.) use oomezd	2243748
70	review.pt. use oomezd	2500004
71	69 not 70	2087141
72	60 and (68 or 71)	248
73	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use oomezd	1650857
74	((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oomezd	6320035
75	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st. use oomezd	6902359
76	(practice guideline/ or case report/ or case report.ti.) use oomezd	2816563
77	or/73-76	14971605

78	72 not 77	102
79	40 or 78	232
80	remove duplicates from 79	196

Cochrane Database of Systematic Review og CENTRAL, via Cochrane Library, Wiley platform

#	Søgetermer	Resultater
1	(schizo* or psychosis or psychoses or psychotic or delusion* or paranoi*):ti,ab,kw	22464
2	[mh "Antipsychotic Agents"]	4462
3	(antipsychotic? or "anti psychotic?" or neuroleptic?):ti	2915
4	(amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*):ti,ab,kw	487
5	(aripiprazol? or Abilify* or Aristada*):ti,ab,kw	1529
6	(clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazacllo* or Leponex*):ti,ab,kw	1468
7	(haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase):ti,ab,kw	3158
8	(lurasidon? or Latuda*):ti,ab,kw	404
9	(olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*):ti,ab,kw	3376
10	("Paliperidone Palmitate" or paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*):ti,ab,kw	608
11	(risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*):ti,ab,kw	168
12	(ziprasidon? or ziprazidon? or Geodon* or Zeldox*):ti,ab,kw	765
13	{or #2-#12}	12173
14	#1 and #13	7733
15	(adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or "neo nat*" or newborn* or "new born*" or paediatric* or peadiatric* or pediatric*):ti,ab,kw	276327
16	(perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or "under age*" or youth*):ti,ab,kw	76869
17	(pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young):so	42053
18	#15 or #16 or #17	290063
19	#14 and #18 with Cochrane Library publication date from Mar 2016 to present, in Cochrane Reviews	3
20	("conference abstract" or review):pt	180209
21	NCT*:au	145578
22	("clinicaltrial gov" or trialsearch):so	126808
23	#20 or #21 or #22	452587
24	(#14 and #18) not #23 with Publication Year from 2016 to present, in Trials	135

Flowdiagram for litteraturudvælgelse, systematiske reviews og RCT'er


11.1.1 Ekskluderede fuldtekstartikler

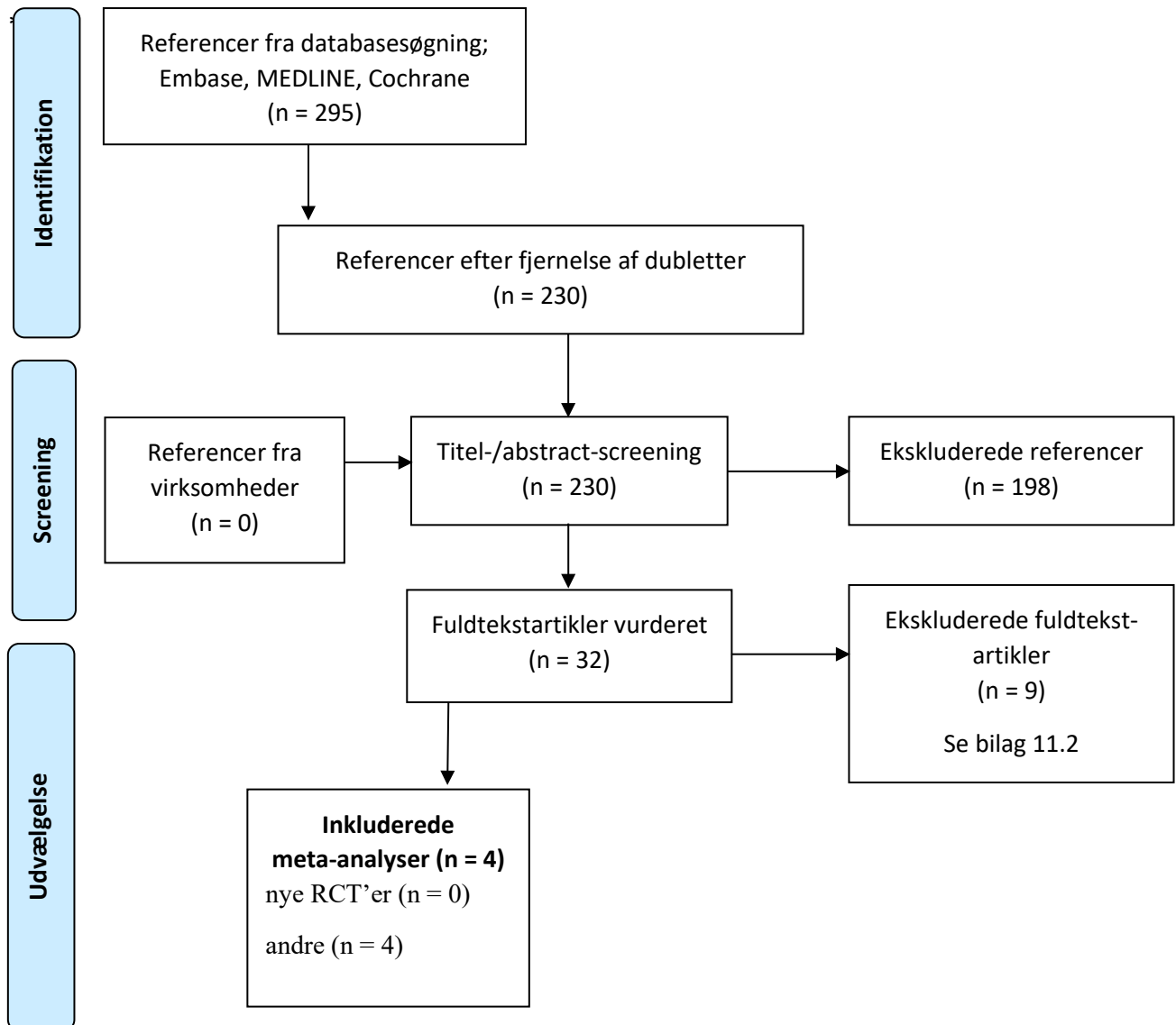
Correll CU, Kohegyi E, Zhao C, Baker R, McQuade R, Salzman PM et al. Oral Aripiprazole as Maintenance Treatment in Adolescent Schizophrenia: Results From a 52-Week, Randomized, Placebo-Controlled Withdrawal Study. JAACAP 2017; 56: 784-792	ikke O
Druyts E, Zoratti MJ, Toor K, Wu P, Kanji S, Rabheru K et al. Prolactin-related adverse events and change in prolactin levels in pediatric patients given antipsychotics for schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. BMC pediatrics 2016; 16; 181	ikke RCT
Frazier JA, Giuliano AJ, Johnson JL, Yakutis L, Youngstrom EA, Breiger D et al. Neurocognitive outcomes in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders study. JAACAP 2012; 52: 496-505	ikke O
Gabriel D, Jakubovski E, Taylor JH, Artukoglu BB, Bloch MH. Predictors of treatment response and drop out in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) study. Psychiatry research 2017; 255: 248-255	ikke O
Gopal S, Lane R, Nuamah I, Copenhaver M, Singh J, Hough D, Bach M et al. Evaluation of Potentially Prolactin-Related Adverse Events and Sexual Maturation in Adolescents with Schizophrenia Treated with Paliperidone Extended-Release (ER) for 2 Years: a Post Hoc Analysis of an Open-Label Multicenter Study. CNS drugs 2017: 1-12	ikke RCT
Jensen KG, Gartner S, Correll CU, Ruda D, Klauber DG, Stentebjerg-Olesen M et al. Change and dispersion of QT interval during treatment with quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: results from the TEA trial. Psychopharmacology 2018; 235: 681-693	ikke O
Lee ES, Vidal C, Findling RL. A focused review on the treatment of pediatric patients with atypical antipsychotics. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2018; 28: 582-605	ikke P
Rachamalla V, Elbersen BW, Vutam E; Aligeti M. Off-Label Use of Clozapine in Children and Adolescents-A Literature Review. American journal of therapeutics 2019; 26: e406-e416	ikke O (relevante O, men ingen effektestimater)
Taylor Jerome H; Jakubovski Ewgeni ; Gabriel Daniel ; Bloch Michael H; Predictors and Moderators of Antipsychotic-Related Weight Gain in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2018; 28: 474-484	ikke RCT (sekundær analyse af tidligere RCT)

11.2 Opdateret litteratursøgning juni 2022

Søgningerne er foretaget den 22. juni 2022.

Antal resultater inden dublettsortering: 295. Dubletter: 58. Dubletter til tidligere litteratursøgning: 7.

Samme søgestreng og databaser som i tidligere søgning, men denne gang er der også medtaget konferenceabstrakts grundet Medicinrådets nye principper for at medtage upublicerede data.

Flowdiagram for opdateret litteraturudvælgelse, systematiske reviews og RCT'er, juni 2022


11.2.1 Ekskluderede fuldtekstartikler i den opdaterede litteratursøgning

Derby C, Maunder K, McNicholas F. Rates and management of hyperprolactinemia in children and adolescents on antipsychotic medication. <i>Irish Journal of Medical Science (1971 -) (2021)</i> ,	Andet
DelBello MP, Nicol GE. STRATEGIES TO MITIGATE SECOND GENERATION ANTIPSYCHOTIC-RELATED METABOLIC ALTERATIONS IN YOUTH WITH MOOD AND PSYCHOTIC DISORDERS: DESIGN OF AND FINDINGS FROM EXPLANATORY AND PRAGMATIC TRIALS. <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i> . 2020 Oct;59(10):S317.	Andet
Correll C. 34.1 RELEVANCE AND MANAGEMENT OF CARDIOMETABOLIC RISK ASSOCIATED WITH ANTIPSYCHOTICS: IMPROVING METABOLIC PARAMETERS IN ANTIPSYCHOTIC CHILD TREATMENT (IMPACT) TRIAL. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> . 2020 Oct;59(10):S318.	Andet
Hagi K, Nosaka T, Pikalov A. Benefits and Harms of Antipsychotics in the Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Biol Psychiatry</i> . 2020 May;87(9):S369.	Andet
Hagi K, Nosaka T, Pikalov A. Benefits and Harms of Antipsychotics in the Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Biol Psychiatry</i> . 2020 May;87(9):S242.	Andet
Hagi K, Nosaka T, Pikalov A. P.090 Benefits and harms of antipsychotics in the treatment of children and adolescents with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. <i>European Neuropsychopharmacology</i> . 2019 Dec;29:S79–80.	Andet
Mead L, Ayres A, Blake A B, Scott J. Monitoring of metabolic side effects in children and adolescents prescribed antipsychotic medication: A systematic review. <i>Australian and New Zealand Journal of Psychiatry</i> . 2021;3:116	Ikke design
Pandina G, Nuamah I, Petersen T, Singh J, Savitz A, Hough D. Cognitive functioning in adolescents with schizophrenia treated with paliperidone extended-release: 6-Month exploratory analysis from an open-label, single-arm safety study. <i>Schizophr Res Cogn</i> . 2020 Jun;20:100173.	Ikke design
Taylor J, Appel S, Bloch M. F19. TREATMENT RESPONSE OVER THREE RANDOMIZATIONS IN THE TREATMENT OF EARLY-ONSET SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS STUDY (TEOSS). <i>Schizophr Bull</i> . 2019 Apr 9;45(Supplement 2):S261–S261.	Ikke design
Adnan M, Motiwala F, Trivedi C, Sultana T, Mansuri Z, Jain S. Clozapine for Management of Childhood and Adolescent-Onset Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> . 2022 Feb 1;32(1):2–11.	Ikke O
Rudå D, Jensen KG, Decara MS, Klauber DG, Fagerlund B, Møllegaard JR, et al. CYP2D6 Genotyping and Antipsychotic-Associated Extrapyramidal Adverse Effects in a Randomized Trial of Aripiprazole Versus Quetiapine Extended Release in Children and Adolescents, Aged 12–17 Years, With First Episode Psychosis. <i>J Clin Psychopharmacol</i> . 2021 Nov;41(6):667–72.	Ikke O
Maruf A al, Stein K, Arnold PD, Aitchison KJ, Müller DJ, Bousman C. CYP2D6 and Antipsychotic Treatment Outcomes in Children and Youth: A Systematic Review. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> . 2021 Feb 1;31(1):33–45.	Ikke O

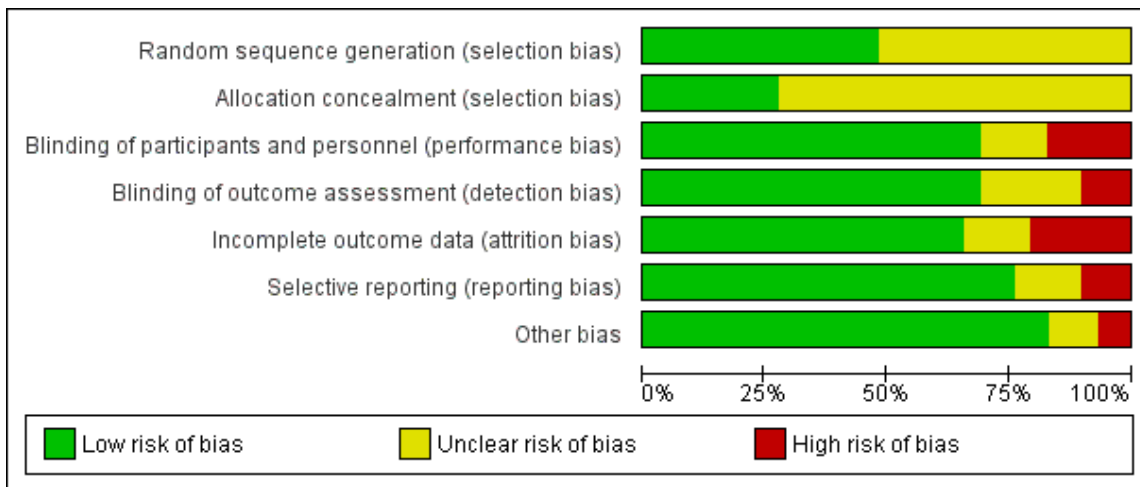
Taylor J, Appel S, Eli M, Bloch MH. 1.4 TIME UNTIL CLINICAL IMPROVEMENT IN THE TREATMENT OF EARLY-ONSET SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS STUDY (TEOSS). <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2019 Oct;58(10):S148.	Ikke O
Correll CU, Tocco M, Hsu J, Goldman R, Pikalov A. Short-term efficacy and safety of lurasidone versus placebo in antipsychotic-naïve versus previously treated adolescents with an acute exacerbation of schizophrenia. <i>European Psychiatry</i> . 2022 Mar 24;65(1):e23.	Ikke P
Parmar A, Hulme D, Hacking D, Shymko G, Dragovic M, Terina G, et al. Aripiprazole in young people with early psychosis: a systematic review and meta-analysis of weight gain. <i>Australasian Psychiatry</i> . 2022 Feb 9;30(1):90–4.	Ikke P
Costamagna I, Calisti F, Cattaneo A, Hsu J, Tocco M, Pikalov A, et al. Efficacy and safety of lurasidone in adolescents and young adults with schizophrenia: A pooled post hoc analysis of double-blind, placebo-controlled 6-week studies. <i>European Psychiatry</i> . 2021 May 10;64(1):e35.	Ikke P
Singappuli P, Sonuga-Barke E, Kyriakopoulos M. Antipsychotic long-term treatment in children and young people: a systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability across mental health and neurodevelopmental conditions. <i>CNS Spectr</i> . 2021 May 24;1–18	Ikke P
Correll CU, Sikich L, Reeves G, Johnson J, Keeton C, Spanos M, et al. Metformin add-on vs. antipsychotic switch vs. continued antipsychotic treatment plus healthy lifestyle education in overweight or obese youth with severe mental illness: results from the IMPACT trial. <i>World Psychiatry</i> . 2020 Feb 10;19(1):69–80.	Ikke P
Devoe DJ, Farris MS, Townes P, Addington J. Interventions and Transition in Youth at Risk of Psychosis. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2020 May 19;81(3).	Ikke P
Iqbal E, Govind R, Romero A, Dzahini O, Broadbent M, Stewart R, et al. The side effect profile of Clozapine in real world data of three large mental health hospitals. <i>PLoS One</i> . 2020 Dec 8;15(12):e0243437.	Ikke P
Sareen A, Haza I, Wadhwa A, Soeung C, Peñuelas-Calvo I. 31.6 EFFICACY AND TOLERABILITY OF ZIPRASIDONE USE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2020 Oct;59(10):S212.	Ikke P
Karsten GJ, Correll CU, Rudaa D, Klauber DG, Decara MS, Fagerlund B, et al. O12.1. CARDIOMETABOLIC ADVERSE EFFECTS AND ITS PREDICTORS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH FIRST-EPISODE PSYCHOSIS DURING TREATMENT WITH QUETIAPINE-ER VERSUS ARIPIPIRAZOLE: 12-WEEK RESULTS: FROM THE TEA TRIAL. <i>Schizophr Bull</i> . 2019 Apr 9;45(Supplement 2):S197–S197.	Indgår i tidligere BV
Maitre A, Dupong I. État des lieux des modalités de prescription de la clozapine dans la schizophrénie à début précoce. <i>Neuropsychiatr Enfance Adolesc</i> . 2020 Dec;68(8):431–9.	På fransk

11.3 Vurdering af evidens ved AMSTAR og GRADE

AMSTAR-vurderinger af meta-analyser af randomiserede studier

Domain / reference	Klinisk spg. 1 og 2					
	Pagsberg et al. 2017	Krause et al. 2017	Baljipalli et al. 2019	Arengo 2020	Yee 2022	Pozz 2022i
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	Yes	No	No	No	Partial yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No	No	No	No	No	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	Yes	No	Partial yes	Partial yes	No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes	Yes	No	Yes	Partial yes	Partial yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	Yes	No	Partial yes	No	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes	Yes	No	No	Partial yes	Partial yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes	Yes	No	No	No	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	Yes	No	No	No	No
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes	Yes	No	No	Yes	No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No	Yes	No	No	Yes	Yes
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Level of confidence in results of meta-analysis	Moderate	High	Very low	Very low	Very low	Low

Risiko for bias vurdering



Kilde: Krause et al. [7].

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bagadia 1980	?	?	+	+	+	+	+
Claghorn 1972	?	?	+	+	?	+	+
Engelhardt 1973	?	?	+	+	+	+	?
Faretra 1970	?	?	+	+	+	+	+
Findling 2008	?	?	+	+	+	+	+
Findling 2012	+	?	+	+	+	+	+
Findling 2013	?	?	+	+	+	+	+
Findling 2015	+	+	+	+	+	+	+
Haas 2009	+	?	+	+	+	+	+
Jensen 2008	+	?	+	+	+	+	+
Kaleda 2000	?	?	+	+	?	?	?
Kryzhanovskaya 2009	+	+	+	+	+	+	+
Kumra 1996	+	?	?	?	+	+	+
Kumra 2007	+	+	?	?	+	+	+
Malik 1980	?	?	+	+	?	+	+
Mozes 2006	?	?	+	+	+	+	+
NCT01911429	+	+	+	+	+	+	+
Pagsberg 2017	+	+	+	+	+	+	+
Pool 1976	?	?	+	+	+	+	+
Realmuto 1984	?	?	+	?	+	+	+
Savitz 2015_8weeks	+	?	?	?	+	+	+
Shaw 2006	+	+	+	+	+	+	+
Sikich 2004	+	?	?	?	+	+	+
Sikich 2008	+	+	+	+	+	?	?
Singh 2011	+	+	+	+	?	+	+
Spencer 1992	?	?	+	+	+	+	+
Swadi 2010	?	?	+	?	+	+	+
Versiani 1978	?	?	+	+	+	?	+
Wolpert 1967	?	?	+	+	+	?	+

Kilde: Krause et al. [7].

GRADE vurdering
Table S5. Quality of the evidence by GRADE. Estimates of effects and quality ratings for comparisons of antipsychotic drugs to treat schizophrenia-spectrum disorders in youth

Drug 1	Drug 2	Direct evidence				Indirect evidence				Network meta-analysis				Network meta-analysis converted to mean difference		
		SMD	LCL	UCL	Quality of evidence	SMD	LCL	UCL	Quality of evidence	SMD	LCL	UCL	Quality of evidence	MD	LCL	UCL
aripiprazole	olanzapine	NA				0.25	-0.23	0.73	Moderate ^{a,b}	0.36	-0.16	0.87	Moderate	5.24	-2.36	12.85
aripiprazole	paliperidone	-0.04	-0.30	0.23	Moderate ^a	0.15	-0.27	0.57	Moderate ^{a,b}	0.13	-0.22	0.48	Moderate	1.94	-3.19	7.07
aripiprazole	quetiapine	NA				0.06	-0.31	0.43	Moderate ^{a,b}	0.31	-0.21	0.83	Moderate	4.59	-3.06	12.24
aripiprazole	risperidone	NA				0.23	-0.08	0.54	Moderate ^{a,b}	0.02	-0.40	0.43	Moderate	0.22	-5.95	6.39
aripiprazole	Placebo	-0.34	-0.59	-0.10	High	NE				-0.41	-0.74	-0.09	High	-6.08	-10.88	-1.28
aripiprazole	ziprasidone	NA				-0.20	-0.55	0.15	Very low ^{a,d}	-0.50	-1.03	0.04	Very low	-7.28	-15.16	0.59
olanzapine	paliperidone	NA				-0.10	-0.63	0.43	Moderate ^{a,b}	-0.22	-0.76	0.31	Moderate	-3.31	-11.11	4.49

olanzapine	quetiapine	NR				-0.19	-0.69	0.31	Moderate ^{a,b}	-0.04	-0.62	0.53	Moderate	-0.66	-9.04	7.73
olanzapine	risperidone	-0.29	-0.78	0.20	Moderate ^a	-0.02	-0.48	0.44	Moderate ^{a,b}	-0.34	-0.76	0.07	Moderate	-5.02	-11.13	1.08
olanzapine	Placebo	-0.59	-1.00	-0.18	High	NE				-0.77	-1.17	-0.37	High	-11.32	-17.23	-5.42
olanzapine	ziprasidone	NA				-0.45	-0.94	0.04	Very low ^{a,d}	-0.85	-1.44	-0.27	Low ^c	-12.53	-21.12	-3.94
paliperidone	quetiapine	NA				-0.09	-0.53	0.35	Moderate ^{a,b}	0.18	-0.35	0.71	Moderate	2.65	-5.19	10.49
paliperidone	risperidone	NA				0.08	-0.31	0.47	Moderate ^{a,b}	-0.12	-0.55	0.32	Moderate	-1.72	-8.12	4.69
paliperidone	Placebo	-0.49	-0.84	-0.15	High	NE				-0.55	-0.89	-0.20	High	-8.02	-13.11	-2.92
paliperidone	ziprasidone	NA				-0.35	-0.78	0.08	Very low ^{a,d}	-0.63	-1.18	-0.08	Low ^c	-9.22	-17.28	-1.17
quetiapine	risperidone	NR				0.17	-0.17	0.51	Moderate ^{a,b}	-0.30	-0.78	0.19	Moderate	-4.37	-11.47	2.74
quetiapine	Placebo	-0.40	-0.68	-0.12	High	NE				-0.73	-1.13	-0.32	High	-10.66	-16.62	-4.71
quetiapine	ziprasidone	NA				-0.26	-0.64	0.12	Very low ^{a,d}	-0.81	-1.39	-0.22	Low ^c	-11.87	-20.50	-3.25
risperidone	Placebo	-0.57	-0.77	-0.37	High	NE				-0.43	-0.69	-0.16	High	-6.30	-10.18	-2.42
risperidone	ziprasidone	NA				-0.43	-0.76	-0.10	Low ^d	-0.51	-1.01	-0.01	Low	-7.51	-14.86	-0.16

ziprasidone	Placebo	-0.14	-0.40	0.12	Low ^{a,g}	NE				0.08	-0.34	0.51	Low	1.21	-5.03	7.45
-------------	---------	-------	-------	------	--------------------	----	--	--	--	------	-------	------	-----	------	-------	------

Note: NE: Cannot be estimated because the drug was not connected in a loop in the evidence network. NA: Not available. SMD: Standardized Mean Difference; MD: Mean Difference; LCL: Lower Confidence Interval Limit; UCL: Upper Confidence Interval Limit.

^a: Imprecision;

^b: Contributing direct evidence of high quality;

^c: Contributing direct evidence of moderate quality;

^d: Contributing direct evidence of low quality;

^e: Greater precision;

^f: Risk of bias due to incomplete outcome reporting;

^g: Inconsistency because the difference in efficacy between ziprasidone and placebo was found to be significant across the United States and European/Eastern European regions. Whereas the placebo response was similar across United States and European/Eastern European regions, the placebo response was markedly higher in Asia and South/Central America.

Kilde: Pagsberg et al. [8].