

Medicinrådets protokol
for en fælles regional
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 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 protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	23. oktober 2019
Dokumentnummer	61496
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 23. oktober 2019.

Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Formål.....	4
3	Baggrund.....	4
3.1	Skizofreni og andre psykotiske tilstande hos børn og unge.....	4
3.2	Behandling af skizofrene og andre psykotiske tilstande hos børn og unge.....	4
3.3	Lægemidlerne.....	5
4	Kliniske spørgsmål.....	6
4.1	Hvilke antipsykotika har dokumenteret effekt hos børn og unge?.....	6
4.2	Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika med dokumenteret effekt hos børn og unge? ..	7
4.3	Valg af effektmål.....	8
5	Andre overvejelser.....	13
6	Øvrige forhold.....	13
7	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur.....	13
8	Kvalitetsvurdering.....	14
9	Databehandling og analyse.....	14
10	Referencer.....	16
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	17
12	Versionslog.....	19

1 Forkortelser

BAS:	<i>Barnes Akathisia Scale</i>
CAFAS:	<i>Child and Adolescent Functional Assessment Scale</i>
CGAS:	<i>Childrens Global Assessment Scale</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPS:	Ekstrapyramidale symptomer
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>
KI:	Konfidensinterval
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
SAS:	<i>Simpson-Angus Scale</i>
SMD:	<i>Standardized mean difference (effect size)</i>
UKU:	Udvalget for Kliniske Undersøgelser

2 Formål

Denne protokol beskriver baggrunden samt fremgangsmåden for udarbejdelse af en fælles regional behandlingsvejledning for behandling af psykotiske tilstande hos børn og unge under 18 år.

Formålet med den regionale behandlingsvejledning er at udarbejde en evidensbaseret behandlingsalgoritme for behandling 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.

Behandlingsvejledningen tager afsæt i RADS' vejledning fra 2014. Der er siden kommet ny evidens og/eller indikationsudvidelser for flere antipsykotika. Derfor har Medicinrådet besluttet at udarbejde en behandlingsvejledning. Behandlingsvejledningen og de valgte problemstillinger er udarbejdet efter Region Hovedstadens Psykiatri har stillet forslag om at igangsætte en behandlingsvejledning på området.

3 Baggrund

3.1 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 inden for skizofrenispektret jf. *International Classification of Diseases ICD-10* diagnoserne F20-29.

Skizofreni debuterer ofte i den sene ungdomsalder/tidlig voksenalder men kan også debutere i barne- og ungdomsårene, omend sjældent før syvårsalderen. Kun 4 % af patienterne debuterer før 18 årsalderen.

Antallet af børn og unge under 18 år, der bliver diagnosticeret med en psykose inden for skizofrenispektret, (F20-29) er stigende: Fra 137 nye tilfælde i 2000 til 477 nye tilfælde i 2016 [1].

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

3.2 Behandling af skizofrene og andre psykotiske tilstande hos børn og unge

Målet med den antipsykotiske behandling er at få funktionsniveauet op og 'forpintheden' ned. 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, akatysi 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 alvorlige bivirkning, hvor patienten er i stor risiko for alvorlige og/eller langvarige infektioner [3].

Generelt er der en ringere behandlingseffekt og en højere frekvens af bivirkninger hos børn og unge, herunder metaboliske bivirkninger sammenlignet med voksne [4], hvorfor studier for behandling af voksne ikke generelt kan overføres til børn og unge. Bivirkninger medfører ofte behandlingsophør med deraf risiko for tilbagefald, hvorfor der kan være behov for at forsøge med flere andre antipsykotika. Behandlingen af skizofreni 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 som eksempelvis vægtøgning og prolaktinstigning.

Siden RADS-vejledningen fra 2014 er der bl.a. publiceret to nye netværksmetaanalyser [5,6] samt et randomiseret studie af lurasidon, der har medført, at lurasidon er godkendt til behandling af unge 13-17 årige med skizofreni i USA men ikke i Europa. En foreløbig søgning tyder på, at der også er publiceret nyere studier for flere andre antipsykotika, hvorfor det er relevant at opdatere det videnskabelige datagrundlag.

3.3 Lægemidlerne

Behandlingsvejledningen inkluderer som udgangspunkt de samme lægemidler, som blev vurderet i RADS samt det nyere lægemiddel lurasidon. For de nye lægemidler cariprazin og brexipiprazol, som blev markedsført til voksne i hhv. 2017 og 2018, er der igangværende studier med børn og unge, som først afsluttes i 2021-2022. Disse lægemidler vil derfor ikke indgå i vurderingen.

Ved skizofreni og andre psykotiske tilstande hos børn og unge under 15 år anvendes antipsykotika uden for den godkendte aldersgruppe iht. produktresuméerne ('off-label'). For børn over 15 år er der kun godkendt antipsykotika. Da der kan være behov for at skifte til andre antipsykotika, inkluderede RADS-vejledningen også de antipsykotika, som er godkendt af FDA, og hvor der findes evidens for effekt i form af RCTs for unge fra 12-13 år og opefter.

Ét ældre antipsykotikum (haloperidol) er for nyligt blevet godkendt i Danmark til behandling af skizofreni hos unge ned til 13 år, men kun når andre farmakologiske behandlinger har slået fejl eller ikke tolereres. Det er derfor relevant at tage stilling til, hvilken betydning den nye indikationsudvidelse har for haloperidols fremtidige plads i behandlingen af børn og unge.

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.

Tabel 1: Oversigt over udvalgte antipsykotika

Lægemiddel	EMA-indikation Psykotiske tilstande	EMA-indikation Andre diagnoser	FDA-indikation Psykotiske tilstande	Kendskab til RCT-data for børn og unge?	RADS' anbefaling
Amisulprid	Nej	Nej	Nej	Nej	Ikke anbefalet
Aripiprazol	15-17 år	13-17 år: Mani	13-17 år	Ja	< 13 år: 2. valg 13-17 år: 1. valg
Clozapin	Nej	Nej	Nej	Ja	Kun behandlingsresistens (RCT med børn fra 7 år)
Haloperidol	13-17 år ¹	6-17 år: Aggression ved autisme 10-17 år: Tics/Tourettes	13-17 år	Ja	< 13 år: anbefales ikke 13-17 år: 3. valg
Lurasidon	Nej	Nej	13-17 år	Ja (nyt ²)	Indgik ikke (ikke godkendt)
Olanzapin	Nej	Nej	13-17 år	Ja	< 13 år: anbefales ikke 13-17 år: 3. valg
Paliperidon	15-17 år	Nej	12-17 år	Ja	< 13 år: anbefales ikke 13-17 år: 1. valg
Quetiapin	Nej	Nej	13-17 år	Ja	< 13 år: 2. valg 13-17 år: 1. valg
Risperidon	Nej	5-17 år: Aggression ved mental retardering	13-17 år	Ja	< 13 år: 1. valg 13-17 år: 1. valg
Ziprasidon	Nej	Nej	Nej	Ja	Ikke anbefalet ³

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

2. Godkendt FDA-indikation fra januar 2017.

3. Et tidlige studie af ziprasidon blev stoppet pga. manglende effekt (RADS 2014).

4 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i behandlingsvejledningen. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål (outcomes), som lægemidlernes virkning skal vurderes på.

4.1 Hvilke antipsykotika har dokumenteret effekt hos børn og unge?

Population

Børn med skizofreni og andre psykoser inden for ICD10-diagnoserne F20-29. Anbefalingerne opdeles iht. de godkendte indikationer i:

- Børn < 13 år
- Børn og unge 13-17 år (19 år)¹

¹ Mange kliniske studier inkluderer patienter op til 19 år, da mange patienter debuterer i 17-års alderen, men først bliver behandlet med medicin, når de er 18-19 år. Den gennemsnitlige varighed af ubehandlet psykose er ca. 2 år [15,16].

Interventioner

Lægemidler nævnt i Tabel 1.

Komparatorer

Placebo

Effektmål

Se Tabel 2.

4.2 Er der klinisk betydnende forskelle på antipsykotika med dokumenteret effekt hos børn og unge?

Population

Børn med skizofreni og andre psykoser inden for ICD10-diagnoserne F20-29. Ud fra forhåndskendskab til litteraturen og de godkendte indikationer opdeles vurderingen i:

- Børn < 13 år (ingen godkendte lægemidler til psykotiske tilstande, men mindst ét lægemiddel er godkendt til andre indikationer for aldersgruppen).
- Børn og unge 13-17 år (19 år)² (mindst ét lægemiddel godkendt til psykotiske tilstande for denne aldersgruppe).

Interventioner

De lægemidler, der iht. klinisk spørgsmål 1 har dokumenteret effekt hos børn og unge, indgår i sammenligningen.

Komparatorer

Interventioner fra Tabel 1 med dokumenteret effekt hos børn og unge sammenlignes indbyrdes.

Effektmål

Se Tabel 3.

² Mange kliniske studier inkluderer patienter op til 19 år, da mange patienter debuterer i 17-års alderen men først bliver behandlet med medicin, når de er 18-19 år. Den gennemsnitlige varighed af ubehandlet psykose er ca. 2 år [15,16].

4.3 Valg af effektmål

Vægtning af effektmål og definition af mindste kliniske relevante forskelle

Beslutningen om at anbefale et antipsykotikum vil ske ud fra en afvejning af både effekt og bivirkninger, hvor nogle bivirkninger vejer tungere end andre. Dette vil afspejle sig i både fagudvalgets vægtning af effektmålene (kritisk, vigtigt) og definition af den mindste klinisk relevante forskel.

Kontinuerlige effektmål

For at få et sammenligneligt udtryk for effektstørrelsen af de enkelte antipsykotika har de tilgængelige metaanalyser ofte omregnet den absolutte forskel for de kontinuerlige effektmål (f.eks. ændring af symptomscore eller vægtøgning) til en standardiseret effektstørrelse SMD ('Cohen's *d*' defineret som forskellen i sample middelværdier divideret med den samlede standardafvigelse). Dette muliggør, at effekten fra forskellige kliniske studier kan sammenlignes, på trods af at der er anvendt forskellige måleredskaber for symptomscore, under forudsætning af at standardafvigelsen er nogenlunde homogen. Traditionelt betragtes en effektstørrelse på 0,2-0,49 som lille, 0,5-0,79 som moderat og $\geq 0,8$ som stor [7]. Effektstørrelsen kan således give en vis vejledning om størrelsen af den absolutte forskel imellem forskellige antipsykotika men siger ikke i sig selv, om forskellen i det givne effektmål også er klinisk relevant. Det kræver en klinisk vurdering. Derfor vil den mindste klinisk relevante forskel i SMD ikke nødvendigvis være den samme for alle effektmål.

Dikotome effektmål

Ved anvendelse af dikotome mål (f.eks. andel patienter, der oplever bivirkninger) fastsætter Medicinrådet almindeligvis en mindste klinisk relevant forskel mellem 5 og 10 %-point (svarende til NNT eller NNH på 10-20).

Igen vil størrelsen af den mindste klinisk relevante forskel afspejle sig i både fagudvalgets vægtning af effektmålene (kritisk, vigtigt) og definition af den mindste klinisk relevante forskel. Derfor vil den mindste klinisk relevante forskel i %-point ikke nødvendigvis være den samme for alle bivirkningsmål.

Tabel 2: Effektmål for vurdering af, hvorvidt der er dokumenteret effekt af lægemidlerne hos børn og unge

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Psykotiske symptomer	<i>Kritisk</i>	Gns. ændring på PANSS total omregnet til SMD	0,3 SMD	Klinisk faglig vurdering samt overvejelser fra [7,8]

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid

Tabel 3: Effektmål for den indbyrdes sammenligning af lægemidlerne

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel ARR (NNT/NNH)	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Symptomer (ved psykose)	<i>Kritisk</i>	Gns. ændring på PANSS-skala omregnet til SMD (PANSS total)	0,3 SMD	Klinisk faglig vurdering samt overvejelser fra [7,8]
	<i>Vigtig</i>	Gns. ændring på PANSS-skala omregnet til SMD (PANSS negative symptomer)		
Funktionsniveau	<i>Kritisk</i>	Gns. ændring på CGAS- eller CAFAS-skala omregnet til SMD	0,3 SMD	Klinisk faglig vurdering samt overvejelser fra [7,8]
Vægtøgning	<i>Kritisk</i>	Andel patienter med mere end 7 % vægtøgning	5 % (NNH = 20)	Klinisk faglig vurdering
Ekstrapyramidale bivirkninger (EPS)	<i>Kritisk</i>	Andel patienter	10 % (NNH = 10)	Klinisk faglig vurdering
Akatisi	<i>Kritisk</i>	Andel patienter	20 % (NNH = 5)	Klinisk faglig vurdering
Behandlingsophør uanset årsag	<i>Vigtig</i>	Andel patienter	10 % (NNT = 10)	Klinisk faglig vurdering
Bivirkninger pga. prolaktinstigning	<i>Vigtig</i>	Gns. ændring omregnet til SMD	0,3 SMD	Klinisk faglig vurdering samt overvejelser fra [7,8]
Sedation	<i>Vigtig</i>	Andel patienter	10 % (NNH = 10)	Klinisk faglig vurdering
Seksuelle forstyrrelser	<i>Vigtig</i>	Kvalitativ vurdering	-	Klinisk faglig vurdering
Alvorlige bivirkninger (SAEs)	<i>Vigtig</i>	Kvalitativ vurdering	-	Klinisk faglig vurdering
Livskvalitet	<i>Vigtig</i>	Point på relevant skala omregnet til SMD (se senere beskrivelse)	0,3 SMD	Klinisk faglig vurdering samt overvejelser fra [7,8]

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid. CAFAS: Child and Adolescent Functional Assessment Scale, CGAS: Childrens Global Assessment Scale, NNH: Number Needed to Harm, SAEs: Serious adverse events, SMD: Standardized mean difference.

Kritiske effektmål

Symptomer ved psykose

Angrebepunktet for den antipsykotiske behandling er at reducere forekomsten af psykotiske symptomer, og det vil derfor være et kritisk effektmål for begge kliniske spørgsmål.

Sværhedsgraden af psykotiske symptomer måles i langt de fleste studier med the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Resultaterne af PANSS opgøres som totalscore for alle symptomer samt separat for hhv. positive og negative symptomer. De negative symptomer responderer generelt ringere på antipsykotika, hvorfor udvikling af nye antipsykotika ofte sker med sigte på at opnå bedre effekt på negative symptomer. De negative symptomer er derfor et vigtigt effektmål, når effekten af de forskellige antipsykotika skal sammenlignes (jf. klinisk spørgsmål 2).

PANSS omfatter i alt 30 symptomer (7 positive, 7 negative og 16 generelle psykopatologiske symptomer). Hvert symptom scores fra 1-7 point (min. score 30 og maks. score 210 point). Forskellen i ændring fra baseline kan omregnes til en effektstørrelse (SMD) med henblik på at opnå en standardiseret effektstørrelse til brug for sammenligningen (se tidligere afsnit).

Almindeligvis anses en reduktion i PANNS total på over 20 % for at være klinisk relevant [9,10], hvilket, omregnet ud fra flere studier med børn og unge, svarer til en SMD på ca. 0,3. Fagudvalget finder derfor, at en mindste klinisk relevant forskel i punkttestimatet er en SMD på 0,3, hvilket også svarer til den effektstørrelse, der opnås med de antipsykotika, som er godkendt til behandling af børn og unge i Danmark. Effekten hos børn og unge er generelt mindre end hos voksne, hvorfor der accepteres en lavere SMD for effekt.

Funktionsniveau

Funktionsniveau er barnets/den unges evne til at deltage i almindelige alderssvarende dagligdags aktiviteter som skole, fritidsaktiviteter og socialt samvær med venner og lignende. Det har stor betydning at kunne fungere i hverdagen på lige fod med jævnaldrende uden psykisk sygdom. Fagudvalget anser derfor funktionsniveau som et kritisk effektmål ved sammenligningen af de forskellige antipsykotika.

I studier med børn anvendes f.eks. The Childrens Global Assessment Scale (CGAS), som er en 100 pointskala (hvor 100 point er bedst mulige funktionsniveau [11]) eller the Child and Adolescent Functional Assessment Scale (CAFAS), der er en 180 pointskala (en score over 40 point indikerer alvorlig dysfunktion [12]). Resultaterne fra studier med forskellige skalaer kan sammenlignes ved at omregne den pointvise ændring til SMD. Fagudvalget finder, at den mindste klinisk relevante forskel for punkttestimatet er en SMD på 0,3.

Vægtøgning (metaboliske bivirkninger)

Patienter med skizofreni lever i gennemsnit 15-20 år kortere end baggrundsbeholdningen. Væsentlige årsager er udvikling af diabetes og kardiovaskulær sygdom pga. rygning og inaktivitet samt metaboliske bivirkninger af årelang behandling med antipsykotisk medicin. Metaboliske bivirkninger omfatter vægtøgning, lipidforandringer og øget blodsukker. De fleste børn har naturligt lave lipid- og blodsukkerniveauer, og der er ikke, som for voksne, studier, som kan belyse, hvor stor en ændring i disse surrogatmål, der er klinisk relevante. RCT med børn er typisk af 6-12 ugers varighed, hvilket er for kort observationstid til at registrere eventuelle ændringer i kolesterol og blodsukker. Måling af triglycerider har været anvendt i nogle studier, fordi ændringen sker hurtigere, men sammenhængen mellem en stigning og en klinisk hændelse er usikker.

Vægtøgning efter antipsykotisk behandling hos tidligere behandlingsnaive børn udvikles hurtigt og er derfor et velegnet og klinisk relevant effektmål i korttidsstudier. Almindeligvis anses en vægtøgning på min 7 % for værende klinisk relevant. For et barn på f.eks. 45 kg svarer det til en vægtøgning på ca. 3 kg. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i andel patienter med min. 7 % vægtøgning er 5 % (NNH = 20).

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

EPS opdeles i akutte og kroniske. De akutte EPS omfatter akatisi, dystoni og parkinsonisme. De kroniske EPS omfatter tardiv dyskinesi (ufrivillige bevægelser), som kan udvikles efter længere tids antipsykotisk behandling med især 1. generations antipsykotika, og i værste fald er irreversible. Den type bivirkninger kan være til stor gene for patienten og føre til behandlingsophør eller præparatskift.

Symptomerne kan måles på et objektivi scoringinstrument som UKU (Udvalget for Kliniske Undersøgelser), BAS (Barnes Akathisia Scale) eller SAS (Simpson Angus Scale), men dette er ofte vanskeligt at gennemføre i praksis og er kun anvendt i et mindretal af de randomiserede kliniske studier. Ofte anvendes i stedet effektmålet 'administration af antiparkinsonmedicin mindst én gang i behandlingsforløbet'.

Fagudvalget vurderer, at forekomsten af EPS hos børn kan håndteres ved tæt monitorering og mulighed for hurtig intervention i form af præparatskift, hvorfor dette effektmål vejer mindre tungt i valget mellem lægemidlerne end eksempelvis metaboliske bivirkninger. Fagudvalget finder derfor, at den mindste klinisk relevante forskel mellem lægemidlerne er 10 % (NNH = 10).

Akatisi

Nyere antipsykotika er generelt forbundet med en lavere risiko for EPS, såsom dyskinesier og parkinsonisme, men kan til gengæld have en betydelig forekomst af akatisi (indre rastløshed og bevægelsestrang). Akatisi er en oftest forbigående men meget ubehagelig bivirkning for patienten, som kan persistere op til 3 måneder, og det kan derfor være en udfordring at fastholde patienten i en øvrigt effektiv behandling. Da bivirkningen er forbigående og kan håndteres ved f.eks. dosisreduktion eller skift til andet antipsykotikum, og i øvrigt skal sammenholdes med risikoen for at udsætte patienten for andre og mindre håndterbare bivirkninger, finder fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel mellem lægemidlerne er 20 % (svarende til NNH = 5).

Vigtige effektmål

Behandlingsophør uanset årsag

Den forholdsvis begrænsede effekt og mange bivirkninger hos børn og unge medfører ofte manglende adhærens til behandlingen, og behandlingsophør er derfor et klinisk relevant mål for afvejning af både effekt og bivirkninger.

Behandlingsophør kan dække over både håndterbare og ikke håndterbare årsager. Håndterbare årsager kan f.eks. være manglende effekt eller bivirkninger, som kunne være forebygget så det ikke resulterede i behandlingsophør. Ikke håndterbare årsager kan være svært reversible bivirkninger (f.eks. stor vægtøgning) eller irreversible bivirkninger (f.eks. tardiv dyskinesi). Effektmålet kan derfor ikke stå alene men skal ses i sammenhæng med andre relevante effektmål. Fagudvalget vægter det derfor som et vigtigt effektmål. Fagudvalget har på denne baggrund vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel for punkttestimatet er 10 % (NNT=10).

Bivirkninger pga. prolaktinstigning

Blokade af dopamin-D₂-receptorer i hypofysen medfører en øget sekretion af prolaktin. Prolaktinstigning ses hyppigere hos piger/kvinder og supprimerer ovulationen med risiko for menstruationsforstyrrelser og på sigt en øget risiko for knogleskørhed pga. lavt østrogenniveau. For begge køn kan prolaktinstigning desuden medføre galaktoré (mælkesekretion) og seksuel dysfunktion (manglende orgasme, impotens), mens det hos mænd kan medføre gynækomasti (brystudvikling). Stigningen i prolaktin sker over flere uger, og forskellen i forekomsten af efterfølgende kliniske hændelser kan derfor ikke vurderes validt, da der er tale om små studier af kort varighed. Derfor anvendes prolaktinstigning ofte som surrogatmål. I praksis rapporterer metaanalyserne dette som en SMD. Sammenhængen med kliniske hændelser er dog usikker, hvorfor der vanskeligt kan defineres en mindste klinisk relevant forskel for dette effektmål. Som udgangspunkt finder

fagudvalget, at en forskel under 0,3 SMD ikke er klinisk relevant, men det er muligt, at grænsen bør sættes højere.

Hos pubertære børn kan prolaktinstigning påvirke den normale pubertetsudvikling, hvorfor fagudvalget vil foretrække et antipsykotikum med lav risiko for prolaktinstigning.

Sedation

De forskellige antipsykotika-receptorbindingsprofiler medfører forskellig grad af sedation. Sedation kan i visse tilfælde være en ønsket effekt f.eks. hos den akut agiterede patient eller ved søvnbesvær. I vedligeholdelsesbehandlingen er sedation dog generelt en uønsket bivirkning hos børn og unge, da det bl.a. kan have negativ påvirkning på skolegang og indlæring. Fagudvalget finder derfor, at sedation er et vigtigt bivirkningsmål ift. valg af antipsykotika. En absolut forskel på 10 % (NNH = 10) defineres som klinisk relevant.

Seksuelle forstyrrelser

Seksuelle forstyrrelser dækker over både dysfunktion (anorgasme, manglende sexlyst, impotens) og hyperseksualitet. Fagudvalget anser det som et vigtigt effektmål hos unge. Det er imidlertid vanskeligt at sammenligne seksuelle bivirkninger kvantitativt mellem studier med forholdsvis få patienter i den relevante aldersgruppe. Patientgruppen i børnestudierne dækker aldersgruppen 13-19 år, så der kan være stor variation i alderssammensætning og seksuel aktivitet, hvilket kan give bias ved sammenligning af lægemidlerne på tværs af studierne. Effektmålet er derfor mindre egnet til at foretage en kvantitativ differentiering imellem lægemidlerne. Fagudvalget vil i stedet foretage en kvalitativ gennemgang baseret på oplysningerne i produktresuméerne.

Alvorlige bivirkninger (SAE)

Antipsykotika kan have alvorlige bivirkninger, og børn og unge er generelt mere følsomme ift. bivirkninger. Da en stor del af behandlingen foregår uden for den godkendte aldersgruppe, er det ekstra vigtigt også at forholde sig til forekomsten af alvorlige bivirkninger. Frekvensen af behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger ligger typisk på < 5 % i studierne hos børn og unge, og da studierne er små, kan en observeret forskel imellem lægemidlerne være helt tilfældig. Effektmålet er derfor mindre egnet til at foretage en kvantitativ differentiering imellem lægemidlerne. Fagudvalget vil i stedet foretage en kvalitativ gennemgang baseret på oplysningerne i produktresuméerne.

Livskvalitet

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. The Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQ-LES-Q) er valideret for børn og unge i alderen mellem 6-17 år med psykiatriske lidelser, herunder skizofreni [13]. Det er en 70 pointskala, hvor patienten rapporterer tilfredshed med egen livskvalitet inden for 14 forskellige domæner med point fra 1-5 (1 = aldrig tilfreds. 5 = for det meste tilfreds). Fagudvalget vurderer, som for de øvrige effektmål, at en forskel på SMD på 0,3 er klinisk relevant.

5 Andre overvejelser

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Herunder om der er forskel i behandlingskrævende bivirkninger, administrationsformer, monitoreringskrav og omkostninger forbundet hermed, hvilket også kan ses som udtryk for den belastning eller tidsbyrde, som patienten oplever i forbindelse med fremmøde. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patient(er) i fagudvalget.

6 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for:

- Opstart
- Skift
- Seponering
- Monitorering af effekt og bivirkninger.

Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fundne litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Behandling med antipsykotika til børn og unge under 18 år varetages af speciallæger i børne- og ungdomspsykiatri, og behandlingen af terapiresistente patienter med skizofreni varetages af højt specialiserede børne- og ungdomspsykiatriske enheder.

Hos patienter med ringe adhærens kan det være relevant at overveje behandling med et depotinjektionspræparat, som administreres 2 til 4 gange per måned. Der har dog ikke tidligere været data, som belyser sikkerheden af at anvende depotinjektionspræparater hos børn og unge. Fagudvalget forventer som udgangspunkt ikke at finde RCT-data om dette for børn og unge, men hvis det er tilfældet, vil de blive inkluderet i den generelle litteratursøgning (se afsnit 7).

Fagudvalget vil herudover foretage en søgning efter ukontrollerede studier på både psykoser og andre psykiatriske indikationer med henblik på at belyse, om der findes data for sikkerhed ved at anvende depotinjektionspræparater hos børn og unge.

7 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Der udføres en opdateret litteratursøgning efter RCTs publiceret efter den 8. april 2016, da dette var skæringsdatoen for litteratursøgningen i den netværksmetaanalyse, som en arbejdsgruppe under RADS' fagudvalg publicerede i 2017. Der anvendes samme søgestrategi og søgestreng [14] med modifikationer, således at søgestrengen indeholder de tilgængelige lægemidler i Danmark.

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	
Primærartikler		X	X

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Relevante reviews med eller uden meta-analyse identificeres og benyttes til krydsreferering mhp. at identificere evt. studier, som ikke er fundet i søgningen.

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes med en tredje part.

For spørgsmål om anvendelse af depotinjektionspræparater til børn og unge søges der som udgangspunkt efter studier 5 år tilbage. Da her forventes et meget begrænset evidensgrundlag, vil fagudvalget vurdere både evt. RCTs, kohorte- og case-studier.

8 Kvalitetsvurdering

To personer fra Medicinrådets sekretariat vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidenskvalitet for primærlitteratur vurderes vha. GRADE. Fagudvalget bidrager med vurderinger af RCTs og meta-analyser med særligt fokus på, om den indeholdte evidens kan ekstrapoleres til danske forhold.

9 Databehandling og analyse

Fremkommer der ved søgningen nyere, egnede meta-analyser, som kan besvare ét eller flere af de kliniske spørgsmål, anvendes disse og suppleres med evt. data fra RCTs, der er publiceret efter udgivelse af meta-analysen. Identificerede meta-analyser kan også suppleres med RCTs, der er frasorterede i den publicerede analyse, hvis disse vurderes at være relevante i dansk klinisk praksis, og hvis det er metodemæssigt forsvarligt. I tillæg til sekretariatets AMSTAR-vurderinger vil fagudvalget for alle identificerede meta-analyser tage stilling til, om de er af acceptabel kvalitet, samt hvorvidt data i tilstrækkeligt omfang kan overføres til en dansk kontekst. Hvis der identificeres flere meta-analyser, som kan anvendes til besvarelse af det samme kliniske spørgsmål, vil fagudvalget vurdere hvilke(n) analyse(r), som er bedst egnede.

Fremkommer der *ikke* ved søgningen nyere, egnede meta-analyser, tages der afsæt i den meta-analyse, der ligger til grund for vurderingerne i RADS' baggrundsnotat, og disse suppleres med data fra RCTs, der er publiceret efter udgivelse af denne meta-analyse.

Al dataekstraktion foretages af én person fra Medicinrådets sekretariat og valideres uafhængigt af en anden medarbejder i sekretariatet. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en meta-analyse eller en udvidelse af en eksisterende metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser) eller at udvide eksisterende meta-analyser, syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemåde begrundes. For at fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på to lægemidler

på et enkelt effektmål, skal der være en signifikant relativ forskel, hvis der foreligger en relativ opgørelse af effektmålet og en absolut forskel, som overstiger den mindste klinisk relevante forskel.

I tilfælde af at én eller flere meta-analyser suppleres kvantitativt med data fra øvrige RCTs, er det nødvendigt, at meta-analysernes underliggende rådata kan tilgås.

10 Referencer

1. Flere unge under 18 diagnosticeres med psykoser: Nu skal BUC afprøve en specialiseret og helhedsorienteret behandling [internet]. Pressemeddelelse. 2019 [citeret 1. oktober 2019]. Tilgængelig fra: <https://www.psykiatri-regionh.dk/presse-og-nyt/pressemeddelelser-og-nyheder/Nyheder-og-pressemeddelelser/Sider/Flere-unge-under-18-diagnosticeres-med-psykoser-Nu-skal-BUC-afprøve-en-specialiseret-og-helhedsorienteret-behandling.aspx>
2. Albus M. Clinical courses of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45 Suppl 1:31–5.
3. Glenthøj B, Gerlach J, Licht R, Gulmann N, Jørgensen OS. Behandling med antipsykotika. Klaringsrapport - Dansk Psykiatisk Selsk. 1998;(5).
4. [RADS]. RADS Baggrundsnotat - Medicinsk behandling af psykotiske lidelser hos voksne. RADS. 2013;1–67.
5. Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg 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.
6. 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. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(6):659–74.
7. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioural sciences. 2nd editio. Bd. 111, *The British Journal of Psychiatry*. Lawrence Erlbaum Associates; 1988. 1–579 sider.
8. Citrome L. Quantifying clinical relevance. *Innov Clin Neurosci*. 2014;11(5–6):26–30.
9. Cramer J, Rosenheck R, Xu W, Henderson W, Thomas J, Charney D, et al. Detecting improvement in quality of life and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2001;27(2):227–34.
10. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res*. 2005;79(2–3):231–8.
11. Lundh A, Kowalski J, Sundberg CJ, Gumpert C, Landén M. Children's Global Assessment Scale (CGAS) in a naturalistic clinical setting: Inter-rater reliability and comparison with expert ratings. *Psychiatry Res*. 2010;177(1–2):206–10.
12. Bodine MN. The Child and Adolescent Functional Assessment Scale (CAFAS) : a reliability and validity evaluation. Theses Diss 534. 2011;
13. Endicott J, Nee J, Yang R, Wohlberg C. Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQ-LES-Q): reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(4):401–7.
14. Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg D, Stenstrøm AD, Fink-Jensen A, Correll CU, et al. Antipsychotic treatment for children and adolescents with schizophrenia spectrum disorders: protocol for a network meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*. 2014;4(10):e005708.
15. Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2006;36(10):1349–62.
16. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):975–83.

11 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
Peter Uggerby Overlæge i psykiatri	Region Nordjylland
Ulla Schierup Nielsen Afdelingslæge i børne- og ungdomspsykiatri	Region Nordjylland
David Dines Jørgensen Overlæge i psykiatri	Region Midtjylland
Camilla Blegvad-Nielsen Speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri	Region Midtjylland
Anne Dorte Stenstrøm Overlæge i børne- og ungdomspsykiatri, ph.d., klinisk lektor	Region Syddanmark
Annette Gosvig Christensen Overlæge i psykiatri	Region Syddanmark
Per Balling Ledende overlæge i psykiatri	Region Sjælland
Charlotte Greisen 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, ekstern 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.	Udpeget af formanden
Phuong Le Reisia Lægefaglig direktør (psykiatri)	Udpeget af formanden
Birte Yding Glenthøj Professor, overlæge i psykiatri, dr.med.	Udpeget af formanden
Erik Mønsted Pedersen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Susan Anette Feldskov Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig)
Hjalte Holm Andersen (projektdeltager)
Ilse Linde (fagudvalgs koordinator)
Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)
Jan Odgaard Jensen (biostatistiker)
Jesper Neergaard (informationsspecialist)

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.