

# Skizofreni og misbrug

Carsten Hjorthøj<sup>1</sup> & Kjeld Andersen<sup>2</sup>

Skizofreni er et alvorlig psykiatrisk syndrom med en meget kompleks symptomsammensætning, som gennemgribende påvirker patientens måde at tænke, føle og opleve verden på, ligesom personens adfærd kan være påvirket. Livstidsrisikoen for behandlet skizofreni er ca. 2% for mænd og ca. 1,5% for kvinder [1]. Risikoen for misbrug (dvs. skadeligt brug eller afhængighed) af alkohol eller illegale stoffer er høj blandt mennesker med skizofreni eller anden alvorlig psykiatrisk lidelse. Et dansk registerstudie viste for nylig, at forekomsten af misbrugsdiagnoser hos mennesker med psykiske sygdomme var højere, end man ville forvente baseret på bl.a. Sundhedsstyrelsens tal for den generelle befolkning [2]. Således havde 37% af mennesker med skizofreni på et tidspunkt i deres liv også fået en eller flere misbrugsdiagnoser. Pga. underdiagnosticering er dette tal sandsynligvis et underestimat. Det samme er fundet i internationale studier, hvor livstidsforekomsten af skizofreni og samtidigt misbrug ligger på 36-60% [3]. Alkohol og cannabis toppede listen i det danske studie, men også opioider, sedativer og amfetaminer var relativt prævalente misbrugsstoffer. Dette mønster er ligeledes set i de internationale undersøgelser [3].

## SAMMENHÆNGEN MELLEM SKIZOFRENI OG MISBRUG

Den høje komorbiditet mellem skizofreni og misbrug af alkohol og illegale stoffer har ført til spørgsmålet om, hvorvidt sammenhængen mellem de to kan være af kausal natur i den ene eller anden retning, altså at den ene er den direkte årsag til den anden. Denne sammenhæng kan dog være svær at undersøge epidemiologisk, da det ofte kan være vanskeligt at være sikker på, at f.eks. et brug af cannabis ikke er udløst af prækliniske symptomer (præklinisk skizofreni). I 2007 blev der dog publiceret en metaanalyse af studier, hvor man på forskellig vis havde forsøgt at kontrollere for denne tidsmæssige uklarhed [4]. I denne metaanalyse var cannabisbrug forbundet med omkring 40% øget risiko for senere udvikling af skizofreni og med en dosis-responsgradient, hvor hyppigt eller problematisk forbrug mere end fordoblede risikoen [4]. Et nyligt publiceret dansk studie har yderligere understøttet denne dosis-respons-sammenhæng med en observation af, at misbrug af cannabis mere end femdoblede risikoen for skizofreni, selv efter justering for faktorer som andet misbrug og

familiær disposition [5]. Samme studie tydede endvidere på, at også andre typer misbrug, såsom brug af alkohol, amfetaminer, sedativer eller hallucinogener, øger risikoen for skizofreni. Studiet er dog et registerstudie, hvorfor det ikke med sikkerhed kan konkluderes, at sammenhængen er en underliggende årsagssammenhæng. I et enkelt studie har man endda fundet, at sammenhængen mellem cannabisbrug og skizofreni tilsyneladende kan gå begge veje [6]. Et ofte anvendt argument imod denne hypotese om en kausal sammenhæng tager udgangspunkt i incidensen af skizofreni. Argumentet lyder, at eftersom både brugen og styrken af cannabis i en længere årrække har været stigende, burde man også, hvis det var en kausal faktor, have set en stigning i incidensen af skizofreni. Argumentet bunder således i, at der ikke skulle være sket en sådan stigning i incidensen, hvilket man i et nyligt publiceret dansk studie dog har påvist, at der rent faktisk er, uden dog at knytte denne stigning specifikt til cannabis eller andre misbrugsstoffer [7]. Vi mener, at stigningen kan skyldes bedre behandlingsadgang og bedre implementering af de diagnostiske kriterier for skizofreni i børne- og ungdomspsykiatrien, men at en sand stigning i incidensen af skizofreni ikke kan udelukkes.

To yderligere observationer taler for en mulig årsagssammenhæng mellem cannabisbrug og skizofreni. Den ene er baseret på en stærk lineær sammenhæng mellem alderen for debut af cannabisbrug og alderen for debut af skizofreni [8]. Den anden har sit udspring i genetiske analyser. Man kan lave en samlet genetisk risikoprofil for skizofreni baseret på de gener, der i såkaldte *genome-wide association studies* (GWAS) har vist sig at være associeret med skizofreni. Denne kaldes ofte

## STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Center  
København, Region  
Hovedstadens Psykiatri  
2) Klinisk Institut,  
Syddansk Universitet

Ugeskr Læger  
2018;180:V08170578

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Forekomsten af komorbid skizofreni og misbrug er høj, og ca. 37% af patienterne med skizofreni i Danmark har et diagnosticeret misbrug.
- ▶ Sammenhængen mellem skizofreni og misbrug er kompleks og »bidirektionel«, da begge tilstande øger risikoen for hinanden.
- ▶ Komorbid skizofreni og misbrug vanskeliggør diagnostik og behandling af

begge tilstande – der er væsentlige symptomsammenfald, og begge tilstande forringer hinandens prognose. Valid diagnosticering af skizofreni forudsætter ideelt set, at patienten er stoffri (i mindst 4-6 uger). Er diagnosen stillet, bør begge tilstande behandles parallelt dels med medicin, og dels med psykoterapi efter Sundhedsstyrelsens retningslinjer.

*polygenic risk score for schizophrenia* (PRS). Det har vist sig, at høj PRS blandt mennesker uden skizofreni er stærkt forbundet med risikoen for at bruge cannabis [9]. Dette kunne indikere, at sammenhængen mellem cannabis og skizofreni er kausal, og at en GWAS-profil for skizofreni og dermed PRS også identificerer de gener, der er risikofaktorer for at have et problematisk brug af cannabis.

### KLINISKE SYMPTOMER PÅ SKIZOFRENI OG SAMTIDIGT MISBRUG

Man har i flere studier påvist en association mellem misbrug og symptomer på skizofreni. Dels kan misbrug, både den akutte intoksikation og det kroniske forbrug eller abstinens, give symptomer, der ligner skizofreni, og dels kan misbrug samtidigt med skizofreni forstærke symptomerne. De enkelte grupper af misbrugsstoffer kan være associeret med forskellige kliniske virkninger. Således kan alkohol forstærke negative/depressive symptomer og hallucinationer [10], centralstimulerende stoffer kan øge forekomsten af hallucinationer og depressive symptomer [11], og cannabis kan måske øge risikoen for hallucinationer og mindske risikoen for negative symptomer [12]. Patienter med cannabismisbrug har desuden øget risiko for andet misbrug, og efter kontrol for disse er den statistiske association til hallucinationer og negative symptomer mindre udtalt [12]. I en metaanalyse fra 2014 med 22 studier, hvor

man havde sammenlignet psykotiske patienter med og uden samtidigt misbrug, fandt man, at sværhedsgraden af psykotiske symptomer (hallucinationer og vrangforestillinger) og højere risiko for udadreagerende adfærd, men ikke negative symptomer var relateret til misbrug [13]. Endelig har randomiserede forsøg med mennesker både med og uden skizofreni vist en akut stigning i negative symptomer i forbindelse med indgift af det primære psykoaktive stof i cannabis: tetrahydrocannabinol [14, 15].

### UDREDNING OG BEHANDLING

Patienter, der har skizofreni og samtidigt misbrug, er vanskelige at vurdere (og diagnosticere korrekt), da misbruget kan påvirke eller udløse symptomerne på skizofreni.

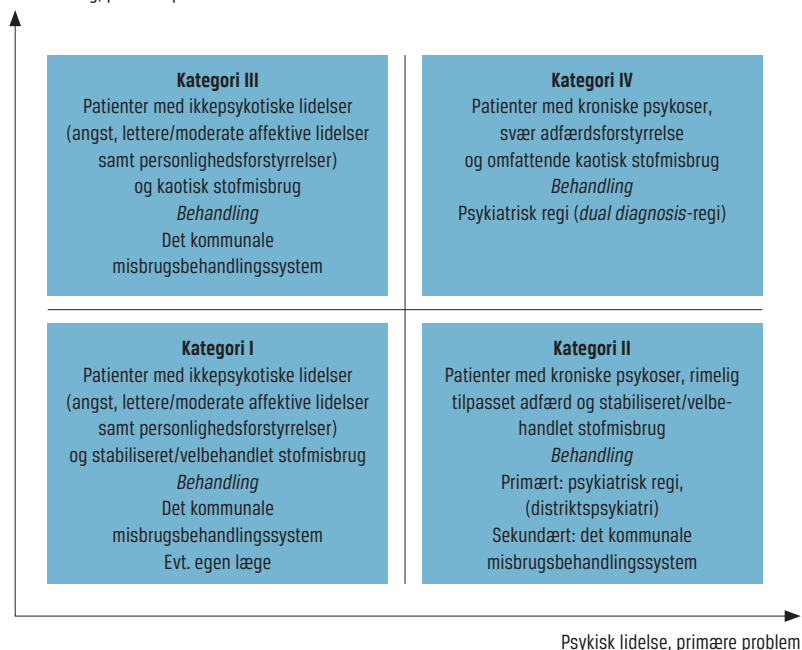
Målet med udredning af patienter med psykiatriske symptomer er naturligvis at stille en korrekt diagnose, inklusive sværhedsgrad, for at tilbyde den korrekte behandling. Denne udredning er vanskelig og ofte umulig, hvis patienten har et misbrug. Derfor må udgangspunktet for udredning af patienter med ikkediagnosticeret psykisk lidelse være, at man må tilstræbe en periode, hvor patienten ikke indtager psykoaktive stoffer. Der findes, så vidt vi ved, ingen undersøgelser af, hvor lang en periode patienten bør være afholdende, men et minimum på 4-6 uger må tilstræbes, før en patient kan undersøges med tilstrækkelig sikkerhed. Det foreslåede tidsinterval er vores holdning, da der som nævnt ikke findes studier, hvor man har undersøgt den optimale periode for afholdenhed, hverken ud fra farmakokinetiske, farmakodynamiske eller neurobiologiske forhold.

Behandlingen af patienter med diagnosticeret skizofreni og samtidigt misbrug er ligeledes vanskelig. Dels på grund af de to tilstandes tætte kobling og interaktion, dels fordi »dobbelt diagnose« er forbundet med dårligere adhærens til behandling og dårligere prognose end en enkelt diagnose. Et krav om, at patienten bør være afholdende før behandling af skizofreni, er oftest ikke muligt at gennemføre, og faktisk kan samtidig, parallel behandling af skizofreni og misbrug have positiv indflydelse på den komorbide tilstand, således at behandling af skizofreni kan medføre reduktion i misbrug, og behandling af misbrug kan medføre reduktion i sværhedsgraden af skizofrenisymptomer. Behandlingen af skizofreni bør følge de retningslinjer, som findes på området. Sundhedsstyrelsen udgav i 2015 en national klinisk retningslinje for behandling af patienter med skizofreni og komplekse behandlingsforløb [16]. Det vil sige, at man ud over farmakologisk behandling af skizofreni efter gældende retningslinjer fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin/Medicinrådet [17], bør kombinere denne behandling med psyko- og psykosociale interventioner. Disse ikkefarmakologiske inter-

**FIGUR 1**

Overordnede principper for behandling af stofmisbrugere med psykiske lidelser [21].

Stofmisbrug, primære problem





Skizofreni og misbrug.

ventioner kan være kognitiv adfærdsterapi, motivationsskabende interview eller eventuelt *assertive community treatment*, hvis patienten ikke kan indgå i et almindeligt ambulant tilbud [16]. Selvom det skal bemærkes, at evidensen for den psykoterapeutiske og psykosociale behandling af patienter med svær psykisk lidelse og misbrug generelt ifølge Cochranerapport fra 2013 baseret på 32 kliniske undersøgelser er svag [18].

En yderligere udfordring ved behandlingen af denne gruppe patienter er, at behandlingen er delt mellem sektorer. Misbrugsbehandling er som udgangspunkt en kommunal opgave, mens psykiatrisk behandling, i hvert fald når det drejer sig om sværere tilstande, er en regional opgave. Derfor har Sundhedsstyrelsen i 2014 udarbejdet retningslinjer for koordinerende indsatsplaner for patientgruppen, hvor samarbejdet mellem den kommunale sektor og den regionale sektor er beskrevet [19]. Dette er gjort for at sikre, at den enkelte patient får en optimal, sammenhængende behandling. Et overordnet retningsvisende princip for behandlingen kan findes i Sundhedsstyrelsens publikation fra 2008 [20] om den lægelige behandling af stofmisbrugere (**Figur 1**). Enkelte steder har man introduceret ambulatorier, hvor man fokuserer på patienter med dobbeltdiagnoser, f.eks. Psykiatrisk Center Sct. Hans på Østerbro i København.

**KORRESPONDANCE:** Carsten Hjorthøj.  
E-mail: carsten.hjorthoej@regionh.dk

**ANTAGET:** 26. september 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 5. februar 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2014;71:573-81.
2. Toftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthøj C. Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: a nationwide Danish population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:129-40.
3. Buckley PF. Prevalence and consequences of the dual diagnosis of substance abuse and severe mental illness. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(suppl 7):5-9.
4. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
5. Nielsen SM, Toftdahl NG, Nordentoft M et al. Association between alcohol, cannabis, and other illicit substance abuse and risk of developing schizophrenia: a nationwide population based register study. *Psychol Med* 2017;47:1668-77.
6. Ferdinand RF, Sondejker F, van der Ende J et al. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* 2005;100: 612-8.
7. Kuhl JO, Laursen TM, Thorup A et al. The incidence of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in Denmark in the period 2000-2012. *Schizophr Res* 2016;176:533-9.
8. Stefanis NC, Dragovic M, Power BD et al. Age at initiation of cannabis use predicts age at onset of psychosis: the 7- to 8-year trend. *Schizophr Bull* 2013;39:251-4.
9. Power RA, Verweij KJ, Zuhair M et al. Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Mol Psychiatry* 2014;19:1201-4.
10. Pulver AE, Wolyniec PS, Wagner MG et al. An epidemiologic investigation of alcohol-dependent schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:603-12.
11. Sevy S, Kay SR, Opler LA et al. Significance of cocaine history in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:642-8.
12. Dubertret C, Bidard I, Ades J et al. Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. *Schizophr Res* 2006;86:284-90.
13. Large M, Mullin K, Gupta P et al. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:418-32.
14. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 2005;57:594-608.
15. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacol* 2004;29:1558-72.
16. National klinisk retningslinje for behandling af patienter med skizofreni og komplekse behandlingsforløb - vedvarende symptomer, misbrug eller mangelfuld behandlingstilknudning. Sundhedsstyrelsen, 2015.
17. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning for medicinsk behandling af psykotiske tilstande hos voksne. [www.rads.dk/media/2132/beh-jan-2016-psykotiske-tilstande-hos-voksne.pdf](http://www.rads.dk/media/2132/beh-jan-2016-psykotiske-tilstande-hos-voksne.pdf) (28. maj 2017).
18. Hunt GE, Siegfried N, Morley K et al. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD001088.
19. Retningslinjer for udarbejdelse af koordinerende indsatsplaner. Sundhedsstyrelsen, 2014.
20. Vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling. Sundhedsstyrelsen, 2008.