

Medicinsk og psykoterapeutisk behandling af skizofreni hos voksne

Anders Fink-Jensen¹ & Stephen F. Austin²

Antipsykotisk virkende medicin – antipsykotika – er centralt placeret i behandlingen af skizofreni. Lægemidlerne anvendes også til behandling af andre lidelser inden for det skizofreniforme spektrum, dvs. skizotypisk sindslidelse, skizoaffektiv sindslidelse og paranoid psykose, omend evidensen herfor er begrænset, da langt de fleste patienter, der indgår i de randomiserede og kontrollerede antipsykotikaregistreringsstudier, har diagnosen skizofreni. Derfor er de registrerede behandlingsindikationer for patienter med lidelser inden for det skizofreniforme spektrum oftest begrænset til patienter med skizofreni. Antipsykotisk virkende medicin kan som hovedregel ikke stå alene, og betydningen af psykoterapi dokumenteres i stigende grad. Vi vil i denne artikel redegøre for den overordnede medicinske og psykoterapeutiske behandling af skizofreni hos voksne. De øvrige indikationer vil ikke blive omtalt yderligere.

SKIZOFRENI

Langt de fleste patienter, der diagnosticeres inden for det skizofreniforme spektrum, lider af skizofreni. Livstidsrisikoen for at få skizofreni er ca. 0,7% med en punktprævalens på 4,6 pr. 1.000 personer [1]. Der skønnes at være ca. 30.000 patienter med en skizofrenidiagnose i Danmark, hvor der diagnosticeres 7-15 nye patienter med skizofreni pr. 100.000 indbyggere pr. år. Skizofreni debuterer ofte i den sene ungdomsalder/tidlige voksenalder og forudgås ofte af et prodromalt forløb, hvor det fulde symptombillede endnu ikke er til stede [2]. Der er store individuelle variationer i sygdomsbilledet, men det er karakteriseret af positive symptomer (f.eks. hallucinationer og vrangforestillinger), negative symptomer (f.eks. forringet kontaktevne, isolation, nedsat energi, interesse og initiativ), kognitive forstyrrelser (f.eks. forringet koncentration og hukommelse) og affektive symptomer (f.eks. depressive symptomer) [2]. Skizofreni er en neuropsykiatrisk lidelse, som i de fleste tilfælde kræver livslang behandling med antipsykotisk virkende medicin. I et nyligt publiceret systematisk review af 167 dobbeltblindede, randomiserede og kontrollerede kliniske studier med 28.102 overvejende kroniske patienter med diagnosen skizofreni havde antipsykotika dokumenteret større effekt end placebo med en samlet effektstørrelse på 0,47 [3].

Antipsykotikas effekt på de positive symptomer var større (effektstørrelse 0,45) end effekten på de negative symptomer (effektstørrelse 0,35) og de depressive symptomer (effektstørrelse 0,27). Antipsykotika havde sammenlignet med placebo også en dokumenteret større effekt på livskvalitet (effektstørrelse 0,35) og funktionsniveau (effektstørrelse 0,34) [3].

ANTIPSYKOTIKA OG DERES TERAPEUTISKE VIRKNINGER

Ætiologi og patogenese ved skizofreni er ikke afklaret, men der er holdepunkter for, at signalstoffet dopamin indgår. I overensstemmelse hermed er det velkendt, at euforiserende stoffer, der øger dopaminaktiviteten i hjernen, kan forværre psykotiske symptomer, ligesom alle antipsykotiske stoffer med en enkelt undtagelse (aripiprazol) blokerer dopamin D2-receptoren.

I Danmark er der indregistreret mere end tyve forskellige antipsykotisk virkende lægemidler. De ældre præparater omtales som førstegenerationsantipsykotika (FGA), og disse præparater blokerer dopamin D2-receptorer i varierende grad [4]. De nyere præparater omtales som andengenerationsantipsykotika (SGA) [4]. De blokerer ligeledes dopamin D2-receptorer i varierende grad og har samtidig en relativt større serotonerg 5-HT_{2A}-antagonistisk effekt på dopamin D2-blokade end FGA [4].

BIVIRKNINGER VED ANTIPSYKOTISK MEDIKAMENTEL BEHANDLING

De antipsykotisk virkende lægemidlers bivirkningsprofiler er i modsætning til de terapeutiske effekter langt mere differentierede [4-6]. Nogle bivirkninger såsom

STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Center København
2) Psykiatrisk Forskningsenhed, Region Sjælland

Ugeskr Læger
2018;180:10170781

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Antipsykotika har yderst veldokumenterede antipsykotiske effekter ved skizofreni, men behandlingen er ofte behæftet med en række bivirkninger, og effekten er mest udtalt for de positive symptomer.
- ▶ Familiebehandling og kognitiv adfærdsterapi er evidensbaserede terapiformer ved skizofreni.
- ▶ Psykoterapi og psykosociale interventioner er vigtige elementer i behandlingen af skizofreni, men der er brug for flere effektive psykologiske og sociale interventionsformer.

hjerterytmier er potentielt akut livstruende, mens metaboliske bivirkninger inklusive vægtøgning og type 2-diabetes mellitus kan være medvirkende årsager til en forkortet livslængde. Livslængden for patienter med diagnosen skizofreni er i skandinavisk sammenhæng 15-20 år kortere end livslængden i baggrundsbefolkningen [7], og en overvejende del af den øgede mortalitet tilskrives naturlige dødsårsager bl.a. forårsaget af livsstilsfaktorer og somatiske sygdomme [7]. Motoriske bivirkninger, bl.a. parkinsonismesympptomer, tardive dyskinesier og akatisi kan i udtalt grad påvirke patienternes livskvalitet og have betydning for kompliance ift. medikamentel behandling. Det er derfor af stor betydning, at patienter, der er i behandling med antipsykotika, løbende monitoreres for mulig udvikling af sådanne bivirkninger iht. Sundhedsstyrelsens retningslinjer [8].

Ved fremkomst af bivirkninger bør lægen sammen med patienten overveje, om dosisreduktion eller præparatskift kan være indiceret.

Vi har nedenfor gennemgået de mest almindelige bivirkninger, der kan ses ved anvendelse af antipsykotika.

Autonome bivirkninger

Nogle antipsykotika kan medføre autonome bivirkninger i form af ortostatisk hypotension, reflekstakykardi, mundtørhed, svedtendens, obstipation, urinretention og akkommodationsparese.

Kardiale bivirkninger

En række antipsykotika kan inducere QTc-forlængelse. For en del præparaters vedkommende er den gennemsnitlige QTc-forlængelse beskedene (mindre end 10 ms) og skønnes at være uden klinisk betydning. QTc-forlængelser med et QTc-interval på mere end 500 ms skønnes at være forbundet med øget risiko for den ventrikulære takykardi *torsades de pointes*, som kan gå over i ventrikelflimren. Særligt sertindol, ziprasidon og haloperidol kan medføre QTc-forlængelse. Antipsykotisk behandling bør derfor ekg-monitoreres [8] og Dansk Cardiologisk Selskab har i samarbejde med Dansk Psykiatrisk Selskab udarbejdet en vejledning om arytmi-risiko ved behandling med psykofarmaka og foretaget en risikovurdering af forskellige lægemidler [9].

Metaboliske bivirkninger

Som tidligere nævnt kan en række SGA og FGA medføre metaboliske forstyrrelser i varierende grad. Således kan specielt olanzapin og clozapin (begge SGA) medføre vægtøgning, stigning i plasmakolesterol- og plasmalipidniveau samt øget risikoen for udvikling af diabetes mellitus [6]. I modsætning hertil findes f.eks. aripiprazol og ziprasidon (begge SGA), som har forholdsvis beskedne metaboliske bivirkninger.

Motoriske bivirkninger

Motoriske bivirkninger er bl.a. parkinsonisme, dyskinesi, dystoni og akatisi (indre rastløshed). Nogle bivirkninger, såsom akatisi, kan være voldsomt generende for patienten, og tardive dyskinesier kan være irreversible. Motoriske bivirkninger forbindes hyppigst med FGA, men de fleste SGA kan også medføre grader af motoriske bivirkninger, specielt ved høje doser.

Prolaktinmedierede bivirkninger

En række FGA og SGA, f.eks. haloperidol (FGA) og risperidon eller paliperidon (SGA) kan via deres dopamin D2-receptorblokkade bevirke forhøjede plasmakoncentrationer af prolaktin med heraf følgende menstruationsforstyrrelser, brystspænding, seksuelle bivirkninger og øget risiko for osteoporose.

Andre bivirkninger

Antipsykotika kan virke sederende, og specielt clozapin kan sænke krampetærsklen. I sjældne tilfælde ses agranulocytose, mest udtalt ved behandling med clozapin. Clozapin må derfor kun ordineres af speciallæger i psykiatri og neurologi, ligesom der gælder helt særlige monitoreringsregler for dette præparat (se www.medicin.dk). Allergiske reaktioner kan forekomme i form af erytem, overfølsomhed for sol og kontaktdermatitis. Undertiden ses forhøjelse af niveauerne af transaminase, alkalisk fosfatase og glutamyltransferase i blodet som tegn på leverpåvirkning. Sidstnævnte stigninger er almindeligvis forbigående.

Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin – nu Medicinrådet [10] – har udgivet en vejledning om brug af antipsykotika på psykoseområdet (ICD-10, F20-29) [6]. Seks SGA (amisulprid, aripiprazol, lurasidon, paliperidon, quetiapin og risperidon) er ud fra deres bivirkningsprofil udvalgt til at være såkaldte første-/andenlinjepræparater, mens en række andre antipsykotika blev rubriceret som tredjelinjepræparater, bl.a. olanzapin og clozapin.

I tilfælde af complianceproblemer – og specielt hvis de skyldes kognitive vanskeligheder eller ambivalens – bør man overveje antipsykotikaformuleringer, hvor det antipsykotisk virkende præparat kan injiceres intramuskulært med ugers til måneders mellemrum [6].

Der findes kun et forholdsvis begrænset antal studier, hvor man specifikt har undersøgt terapeutiske effekter og mulige bivirkninger af antipsykotika hos ældre (+ 65-årige) patienter med skizofreni. Generelt er ældre patienter mere følsomme over for bivirkninger, og dosis bør generelt være lavere hos denne patientgruppe end hos gruppen af patienter under 65 år [6].

PSYKOTERAPEUTISK BEHANDLING VED SKIZOFRENI

Selvom nationale retningslinjer anbefaler brug af antipsykotisk virkende medicin som førstevalg i behandling

af skizofreni, er psykosociale interventioner – som oftest kombineret med antipsykotika – også af stor betydning [11, 12].

Psykosociale interventioner ved skizofreni kan reducere psykotiske symptomer og tilbagefald samt forbedre personens sygdomsprognose og *recovery*. Der er således god evidens for, at struktureret psykoedukation [13], opsøgende psykosebehandling [14, 15] og social færdighedstræning [16] har effekt ved behandling af skizofreni.

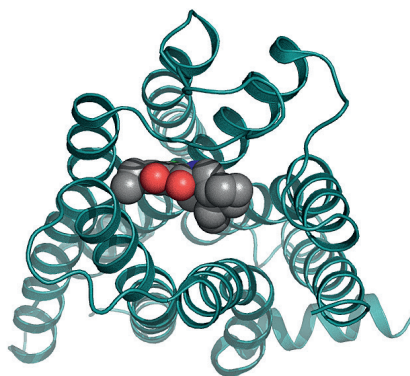
Psykoterapi ved skizofreni kan hjælpe en del patienter, især dem, der har resterende symptomer og lidelse på trods af antipsykotisk medikamentel behandling. Psykoterapi kan defineres som en proces, der er tilrettelagt med henblik på at skabe ændringer i følelser, tanker og adfærd, og som styrker trivsel [17]. Der er mange lovende psykoterapeutiske interventioner ved skizofreni [18], men relativt få af dem kan betragtes som evidensbaseret. I det følgende gennemgås evidensbaserede psykoterapiformer ved skizofreni.

FAMILIEBEHANDLING VED SKIZOFRENI

Der er god evidens for, at familiebehandling er en effektiv intervention ved skizofreni. I en metaanalyse baseret på 53 studier fandt man, at familiebehandling signifikant kunne reducere risikoen for tilbagefald, samt at den muligvis kunne reducere risikoen for indlæggelse og fremme kompliance ift. farmakologisk behandling [19]. Familiebehandling af skizofreni kan variere i indhold og form, men indebærer altid, at personen og dennes familie mødes regelmæssigt med en sundhedsprofessionel (læge, psykolog, sygeplejerske). Ved møderne gives psykoedukation, og udfordringer i forbindelse med det pågældende familiemedlems skizofreni drøftes. Målet er, at patienten bliver bedre i stand til at håndtere sin sygdom og forfølge sociale, uddannelsesmæssige og/eller livskvalitetsmæssige mål i tilværelsen. Dette søges opnået ved at øge patientens og familiens forståelse for skizofreni, forbedre patientens kommunikation med familien og eksterne personer samt udvikle problemløsningskompetencer [19, 20]. Mange former for familiebehandling sigter også mod at lette omsorgsbyrden for de pårørende.

KOGNITIV ADFÆRDSTERAPI FOR SKIZOFRENI

Kognitiv adfærdsterapi (KAT) er en korttidsorienteret, fokuseret form for psykoterapi, som er udviklet på baggrund af viden om, at psykiske forstyrrelser ofte medfører vanemæssige fejl i tankeprocesser og forestillingsbilleder. Kognitive forvrængninger og uhensigtsmæssige mestringsstrategier spiller en væsentlig rolle i at opretholde psykotiske symptomer, negative følelser og ubehag. Formålet med anvendelse af KAT ved skizofreni er at hjælpe patienterne til at udvikle en bedre forståelse for deres psykotiske oplevelser og opbygge hen-



Billedet viser krystalstrukturen af den humane dopamin D3-receptor (en dopamin D2-lignende receptor) sammen med den dopaminerge D2/D3-specifikke antagonist eticloprid ved en opløsning på 3.15. (Venligst udlånt af Søren Gøgsig Faarup Rasmussen og Ulrik Gether, Københavns Universitet).

sigtsmæssige mestringsstrategier, når symptomerne opstår. KAT kan føre til ændringer i tanker og adfærd og herved reducere angst, depression og forpintethed [21].

Der er gennemført flere systematiske metaanalyser af effekten af KAT ved skizofreni [22-24]. Alle metaanalyser viser, at KAT har signifikant bedre effekt på såvel positive som negative symptomer end standardbehandling (antipsykotisk medicinsk behandling og standard ambulans behandling). Effekttørrelserne er på 0,25-0,62, hvilket svarer en lille til moderat effekt. Resultaterne fra disse metaanalyser har medført, at KAT ved skizofreni er blevet integreret i de nationale retningslinjer for behandling af skizofreni i Storbritannien, Canada og USA.

I to metaanalyser har man sammenlignet KAT-interventioner ved skizofreni med andre psykoterapiformer (f.eks. tredjebølgepsykoterapi) [25, 26]. Resultaterne viste, at der ikke var forskel mellem interventionerne hvad angår psykotiske symptomer, tilbagefald eller indlæggelser, men KAT-interventioner var bedre til at reducere affektive symptomer end andre psykoterapeutiske interventioner [25]. Forfatterne understreger, at der er behov for at forbedre alle psykoterapeutiske interventioner for skizofreni, inklusive KAT, så de ikke blot reducerer psykopatologi, men også fremmer livskvalitet og *recovery* [26].

DANSKE PERSPEKTIVER OG KONKLUSION

I 2015 udarbejdede Sundhedsstyrelsen en national klinisk retningslinje for behandling af patienter med skizofreni og komplekse behandlingsforløb [27]. I den anbefales det, at man tilbyder familieinterventioner til patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse og kognitiv adfærdsterapi til patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse, der er forårsaget af vedvarende psykotiske og/eller negative symptomer [27].

Sammenfattende kan det konkluderes, at der er sikker evidens for effekt af behandling med antipsykotika ved skizofreni. De terapeutiske effekter af antipsykotika skal afvejes over for mulige bivirkninger. Familiebehandling og kognitiv adfærdsterapi er evidensbase-

rede behandlinger ved skizofreni, men effektstørrelsen er lille til moderat.

Der er således behov for at forbedre de nuværende psykoterapeutiske interventioner ved skizofreni og øge evidensgraden af andre potentielle psykoterapeutiske interventioner. Ligeledes er der brug for udvikling og registrering af nye antipsykotika med nye virkningsmekanismer og med større effekt på kognitive forstyrrelser og negative symptomer.

KORRESPONDANCE: Anders Fink-Jensen.

E-mail: anders.fink-jensen@regionh.dk

ANTAGET: 4. januar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. februar 2018

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

LITTERATUR

- McGrath J, Saha S, Chant D et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
- Owen MJ, Sawe A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* 2016;388:86-97.
- Leucht S, Leucht C, Huhn M et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatry* 2017;174:927-42.
- Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med* 2013;64:393-406.
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
- RADS baggrundsnotat vedr. medicinsk behandling af psykotiske tilstand, version: 1.4, Dokument 178721e. www.rads.dk/media/2130/psykotiske-tilstande-baggrundsnotat3.pdf (24. dec 2017).
- Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J et al. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One* 2013;8:e55176.
- Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser, 2014. VEJ nr. 9276 af 06/05/2014. www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=163024 (24. dec 2017).
- Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka, 2014. Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab www.dpsnet.dk/wp-content/uploads/2014/12/vejledning_1-2011-arytmi-dec2011.pdf (24. dec 2017).
- www.medicinraadet.dk (24. dec 2017).
- National collaborating Centre for Mental Health. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014 National Clinical guideline 178. www.nice.org.uk/guidance/CG178 (24. dec 2017).
- Norman R, Lecomte T, Addington M et al. Canadian treatment guidelines on psychosocial treatment of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry* 2017;62:617-23.
- Xia J, Merinder L, Belgamwar M. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD002831.
- Ziguras S, Stuart G. A meta-analysis of the effectiveness of mental health case management over 20 years. *Psychiatric Services* 2000; 51:1410-21.
- Norden T, Malm U, Norlander T. Resource group assertive community treatment (RACT): a meta-analysis. *Clin Pract Epidemiol Mental Health* 2012;8:144-51.
- Kopelowicz A, Lieberman R, Zarate R. Recent advances in social skills training for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32(suppl 1):12-23.
- Strupp H. Psychotherapy research and practice: an overview. I: SL Garfield, AF Begin, red. *Handbook of psychotherapy and behavior change* (2nd edition). John Wiley & Sons, 1978.
- Dickerson F, Lehman A. Evidenced-based psychotherapy for schizophrenia. *J Nerv Mental Dis* 2011;199:520-6.
- Pharoah F, Mari J, Rathbone J et al. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD000088.
- McFarlane W, Dixon L, Lukens E et al. Family psychoeducation and schizophrenia: a review of the literature. *J Marital Fam Ther* 2003;29: 223-45.
- Wykes T. Cognitive behavior therapy and schizophrenia. *Evid Based Ment Health* 2014;17:67-8.
- Sarin F, Wallin L, Widerlöv B. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Nord J Psychiatry* 2011;65:162-74.
- Jauhar S, McKenna P, Radua J et al. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry* 2008;204:20-9.
- Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E et al. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatry* 2014;171:523-38.
- Jones C, Hacker D, Cormac I et al. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD008712.
- Nowak I, Sabariego C, Switaj P et al. Disability and recovery in schizophrenia: a systematic review of cognitive behavioral therapy interventions. *BMC Psychiatry* 2016;16:228.
- Bandrup L, Rasmussen J, Klokke L et al. Treatment of adult patients with schizophrenia and complex mental health problems – a national guideline. *Nord J Psychiatry* 2016;70:231-40.