

Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af psykotiske tilstande hos børn og unge

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er et rådgivende udvalg, som udarbejder udkast til behandlingsvejledning og baggrundsnotat for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som herefter træffer beslutning om indholdet af den endelige behandlingsvejledning og baggrundsnotat.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	RADS fagudvalg vedrørende medicinsk behandling af psykoser	
Gældende fra	1. januar 2015	Version: 1.4 Dokument nr. 144334 Dato: December 2014

Behandlingsvejledningen er udarbejdet på basis af Baggrundsnotatet for terapiområdet. Baggrundsnotatet med referencer, samt denne behandlingsvejledning kan downloades fra RADS hjemmeside, www.rads.dk.

For uddybende information gældende børn, unge og voksne (vedrørende baggrund, lægemidler, metode, lægemiddelvurdering, behandlingskriterier, monitorering af effekt og bivirkninger, individualiseret behandling, skiftekræterier, seponeringskriterier, polyfarmaci, monitorering af lægemiddelforbrug, samt revurderingskriterier), se Baggrundsnotatet for medicinsk behandling af psykoser.

Særligt for børn og unge vedrørende gennemgang af relevante metaanalyser og guidelines, udvælgelse af relevante præparater, vurdering af udvalgte præparater, anbefalinger og doser henvises til baggrundsnotatets bilag J om børn og unge.

Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, der anses for ligestillede. Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med lidelser inden for det skizofreniforme spektrum og relaterede lidelser omfattet af indikationsområdet F20-29. For børn og unge omfatter lægemidler til behandling af indikationsområdet følgende lægemidler:

aripiprazol (N05AX12)
clozapin (N05AH02)
haloperidol (N05AD01)

olanzapin (N05AH03)
paliperidon (N05AX13)
quetiapin (N05AH04)

risperidon (N05AX08)

Ziprasidon, sertindol, lurasidon og amisulprid (som har anbefaling til voksne) anbefales ikke til børn og unge med psykose, så længe der ikke er evidens for signifikant bedre effekt end placebo. Disse lægemidler indgår derfor ikke i behandlingsvejledningen for børn og unge.

Kriterier for igangsætning af behandling

Relevante patienter defineres som børn og unge under 18 år, der opfylder de diagnostiske kriterier for skizofreniforme lidelser (ICD-10 F20-29). Validiteten for disse diagnoser hos børn er lav og sjældent relevant før 7 års alderen. Evidensgrundlaget for antipsykotisk behandling af psykoser er stærkt begrænset for børn, især før 13 års alderen. Behandling med antipsykotika til børn og unge under 18 år varetages af speciallæger i børne- og ungdomspsykiatri, og behandlingen af terapieresistente patienter med skizofreni varetages af højt specialiserede børne- og ungdomspsykiatriske enheder.

Til behandlingsforsøg vælges blandt følgende lægemidler (præparaterne er nævnt i alfabetisk, ikke prioriteret rækkefølge)		
Der henvises i øvrigt til algoritmen (lægemiddelvalg på side 3)		
Lægemiddel	Dosisinterval i vedligeholdelsesfasen 13- 17 år	Særlige karakteristika ift. børn (se i øvrigt behandlingsvejledning for voksne)
aripiprazol	10 – 30 mg	Risiko for akatisi. Lav risiko for metaboliske bivirkninger. Depotinjektionspræparat er ikke testet hos børn og unge.
clozapin	225-450 mg*	Har effekt hos en del ellers behandlingsresistente patienter. Bør tilbydes patienter tidligst som 3. behandlingsforsøg, hvis årsagen til behandlingsskift er manglende effekt af tidligere anvendte lægemidler. Risiko for udtalt sedation, metaboliske bivirkninger og knoglemarvs-påvirkning, hvorfor specialmonitorering er påkrævet. Ringe risiko for EPS.
olanzapin	10 – 20 mg	Høj forekomst af metaboliske bivirkninger og sedation. Depotinjektionspræparat er ikke testet hos børn og unge.
paliperidon (oral)	3 – 12 mg	Høj risiko for hyperprolaktinæmi og ledsagende kliniske symptomer. Visse bivirkninger, herunder EPS og moderat vægtøgning ses hyppigere end hos voksne. Depotinjektionspræparat er ikke testet hos børn og unge.
quetiapin	400 – 800 mg (200 – 400 mg x 2)	Risiko for sedation, ortostatisk hypotension, ringe risiko for EPS. Hos børn og unge er der risiko for dyslipidæmi og nogen vægtstigning. Depottabletten er ikke testet hos børn og unge.
risperidon (oral)	1 – 6 mg	Dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi (især >4 mg). Hos børn og unge nogen tendens til blodsukker- og vægtstigning. Depotinjektionspræparat er ikke testet hos børn og unge.
FGA		
haloperidol	2 – 9 mg*	Risiko for dosisafhængig EPS og hyperprolaktinæmi. Depotinjektionspræparat er ikke testet hos børn og unge.

*Der forligger ingen FDA/EMA godkendte dosis intervaller for clozapin og haloperidol. De angivne doser herfor er fra Expert Consensus Guideline, Journal of Clinical Psychiatry 2003, 64, suppl 12. For detaljer, herunder doser til børn se baggrundsnotat bilag J.

Clozapin bør kun anvendes til behandlingsresistent skizofreni.

Lægemiddelrekommandation

13-17 år:

1. og 2. valg er, i uprioriteret rækkefølge, aripiprazol, quetiapin, paliperidon eller risperidon, som alle fire er godkendt af FDA til behandling af skizofreni hos børn og unge fra 13 år. Quetiapin og risperidon har indgået i komparative studier, hvor de ikke har været inferiøre på primære outcomes. Aripiprazol er kun sammenlignet med placebo (og med paliperidon i et upubliceret studie), men har generelt en lav risiko for bivirkninger bortset fra akathisi. Paliperidon er sammenlignet med placebo (og med aripiprazol i et upubliceret studie). Hos børn som er fyldt 15 år bør aripiprazol eller paliperidon forsøges først alene fordi de, som de eneste antipsykotika, har registreret indikation fra EMA i denne aldersgruppe. 3. valg er olanzapin, som placeres her, trods FDA godkendelse og deltagelse i komparative studier, grundet høj risiko for metaboliske bivirkninger. Haloperidol placeres her, trods FDAs godkendelse og deltagelse i komparative studier, pga. af en relativt høj risiko for EPS.

Under 13 år:

Generelt bør man være meget tilbageholdende og helst undgå antipsykotisk behandling hos børn under 13 år. Der er ingen registrerede præparater til indikationen, dvs. der er ingen evidens for effekt på skizofreni hos børn under 13 år. Her er førstevalg derfor først og fremmest baseret på en vægtning af sikkerhedsprofilerne.

1. valg er risperidon, som har registreret indikation hos både EMA og FDA til børn fra 5 år med andre diagnoser, hvorfor risperidon vurderes at være et mere gennemprøvet og sikkert præparat til aldersgruppen.

2. valg er aripiprazol og quetiapin, som hverken har EMA eller FDA indikation for skizofreni for børn under 13, men som er FDA godkendt til brug ved andre diagnoser hos børn (aripiprazol: Bipolar tilstand fra 10 år og irriterabilitet ved autisme fra 6 år, quetiapin: Bipolar tilstand fra 10 år). Paliperidon medtages ikke for denne aldersgruppe, da der ikke er FDA eller EMA indikationer til nogen diagnoser under 12 år.

Som 3. valg medtages her ikke olanzapin, da det ikke har FDA eller EMA indikationer til nogen diagnoser under 13 år. Haloperidols FDA godkendelse er uklar, hvorfor den heller ikke medtages. Kun clozapin bibeholdes som mulighed ved behandlingsresistent skizofreni (undersøgt fra 7 år).

Algoritme (lægemiddelvalg).

	< 13 år	13-17 år
1. valg	risperidon#	aripiprazol* paliperidon** quetiapin risperidon
2. valg	aripiprazol quetiapin	aripiprazol paliperidon quetiapin risperidon
3. valg	clozapin (kun behandlingsresistent skizofreni)	olanzapin haloperidol clozapin (kun behandlingsresistent skizofreni)

Ingen antipsykotika er godkendt til skizofreni hos børn og unge under 15 år.

* Aripiprazol er godkendt til skizofreni fra 15 år og til mani fra 13 år

**Paliperidon er godkendt til skizofreni fra 15 år.

Risperidon er godkendt til børn fra 5 år på andre indikationer.

Handelsnavne (efter udbud)

Aripiprazol "Paranova"

Clozapin "Actavis"

Invega "2Care4"

Olanzapin "Actavis"

Quetiapin "Actavis"

For risperidon og haloperidol foreligger aktuelt ikke kontrakt.

Ved 1., 2. og 3. behandlingsforsøg vælges fra de tilgængelige præparater i 1. valggruppen, subsidiært 2. valggruppen. Når disse muligheder er udtømte kan der i de følgende behandlingsforsøg anvendes præparater fra 3. valggruppen. Prioriteringer indenfor de enkelte grupper baseres i vidt omfang på risikovurdering af bivirkningsprofil i relation til den individuelle patient. Clozapin kan vælges ved terapiresistens og tidligst fra 3. behandlingsforsøg. 15-17 årige: Aripiprazol eller paliperidon er 1. valg.

Dosering:

Nedenfor er angivet vejledende doser med henvisning til de doser, som FDA har godkendt til børn og unge med skizofreni i alderen 13-17 år.

Doser til børn og unge med skizofreni godkendt af FDA

	Alder	Initialdosis	Dosisinterval i vedligeholdelsesfasen
risperidon	13-17 år	0,5 mg	1-6 mg
paliperidon	12-17 år	3 mg	3-12 mg*
quetiapin	13-17 år	50 mg (25 mg x 2)	400-800 mg (200-400 mg x 2)
olanzapin	13-17 år	2,5-5 mg	10-20 mg
aripiprazol	13-17 år	2 mg	10-30 mg

* Ved vægt <51 kg er maxdosis 6 mg

Der er ikke godkendte FDA (eller EMA) doser for haloperidol og clozapin til børn og unge. For yderligere detaljer se Baggrundsnotat, bilag J.

Monitorering af effekten

Monitorering af psykosesyntomer finder sted ved en klinisk vurdering. Graden af psykopatologi kan med fordel kvantificeres i daglig klinik ved anvendelse af psykopatologi-ratingskalaer.

Monitorering af eventuelle bivirkninger

Monitorering af bivirkninger ved antipsykotisk behandling sker ved klinisk vurdering, eventuelt ved brug af ratingskala (f.eks. UKU), samt ved paraklinisk monitorering (blodprøver/EKG).

Da forbruget hos børn i praksis ofte foregår uden for godkendt indikation bør man være særlig opmærksom på bivirkninger og indberette dem til Sundhedsstyrelsen.

Kriterier for skift af behandling

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 symptomer eller væsentlige bivirkninger relateret til ordineret lægemiddel.

Kriterier for seponering af behandling

Udtrapning er kun relevant ved remission af psykosesyntomerne og foregår langsomt (måneder til år) med øget opmærksomhed fra patients, pårørendes og behandleres side.

Varigheden af den antipsykotiske behandling vil afhænge af det aktuelle symptombillede og eventuelt tidligere sygdomsbillede. For børn og unge er der for få langtidsstudier til at danne grundlag for konkrete anbefalinger vedrørende behandlingsvarighed, men det bør tages i betragtning, at der er høj risiko for tilbagefald i 1-2 år efter en akut psykotisk episode (NICE guidelines 2013).

FAGUDVALGETS SAMMENSÆTNING

Fagudvalgets sammensætning	<p>Anders Fink-Jensen, Formand, Professor, dr. med, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab</p> <p>Ib Rasmussen, overlæge, udpeget af Region Nordjylland</p> <p>Anne Grethe Viuff, overlæge, udpeget af Region Midtjylland</p> <p>John Teilmann Larsen, overlæge, klinisk lektor, ph.d., udpeget af Region Syddanmark</p> <p>Michael Schmidt, ledende overlæge, udpeget af Region Sjælland</p> <p>Linda Peacock, overlæge, udpeget af Region Hovedstaden</p> <p>Anne Dorte Stenstrøm, Overlæge ph.d., klinisk lektor, udpeget af Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab</p> <p>Dorte Glintborg, farmaceut, udpeget af Sundhedsstyrelsen (indtil 1.9.2013)</p> <p>Kim Brøsen, overlæge, professor, dr. med, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)</p> <p>Marianne Lund Gudik-Sørensen, Klinisk farmaceut, udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)</p> <p>Birte Yding Glenthøj, professor, overlæge, dr. med, udpeget af formanden</p> <p>Anne Katrine Pagsberg, overlæge, speciallæge i børne – og ungdomspsykiatri, klinisk lektor, ph.d., udpeget af formanden</p> <p>Lone Baandrup, læge, ph.d., udpeget af formanden</p>
-----------------------------------	--

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	Juni 2013	
1.1	August 2013	Enkelte kosmetiske rettelser
1.2	Oktober 2013	Ændret markering vedr. indikation for aripiprazol og tilføjet bemærkning vedr. indberetning af bivirkninger.
1.3	November 2013	Lægemiddelrekommandation indsat og opdatering til ny skabelon
1.4	December 2014	Ændring for paliperidon pga. indikationsudvidelse til børn fra 15 år.