

Medikamentell behandling av schizofreni



Tema:
Schizofreni

Bakgrunn. Medikamentell terapi er en viktig del av behandlingstilbudet til pasienter med schizofreni. Målet for denne artikkel er å presentere aktuell viten og oppfatning om start på behandling, førstevalg av medikament, strategi ved behandlingsresistens, behandling ved komorbiditet, graviditet og amming samt tidspunkt for å stoppe medikasjon.

Materiale og metode. Jeg har foretatt en gjennomlesing av nyere litteratur samt vært i kontakt med ledende fagpersoner innen feltet. Det er gjort søk på Medline og Web of Science.

Resultater og fortolkning. Den anti-psykotiske effekt av de nye annengenerasjonsmedikamenter er tilnærmet lik effekten av de klassiske preparater. Klozapin forsvaret stillingen som det beste valg ved behandlingsresistens. Som gruppe har de nye preparater en bedre effekt på kognisjon og mindre tendens til å gi motoriske bivirkninger. Annengenerasjonsantipsykotika har fordeler fremfor førstegenerasjonspreparatene.

Moderne medikamentell behandling av schizofreni startet med oppdagelsen av klorpromazinets virkning på psykiske lidelser. Klorpromazin ble syntetisert i 1950 i Rhône-Poulencs forskningslaboratorier i Paris. Umiddelbart etter fant kirurgen Laborit at når preparatet ble brukt som premedikasjon før kirurgi, ble pasientene indifferente overfor det som foregikk rundt dem, selv om de fortsatt var ved full bevissthet. Det var dette fenomen som i 1952 førte til utprøving innen psykiatrien (1). Det ble da fastslått at klorpromazin nok hadde en uspesifikk sedativ virkning i høyere doser, men i tillegg fremkalte preparatet et helt spesielt syndrom (syndrome neuroleptique), karakterisert av redusert spontan aktivitet, redusert energi og initiativ samt indifferens overfor ytre og indre stimuli. Pasientene var mindre opptatt av egne tanker og følelser uten at dette skyldtes nedsatt grad av våkenhet.

Denne spesifikke dempende effekt med redusert psykomotorisk aktivitet og følelsesmessige avspenning vil, noe avhengig av dosering, sette inn umiddelbart i forbindelse med start av medikasjon. Effekten menes å ha sammenheng med en delvis blokkering av hjernens dopaminreceptorer i striatale og kortikale områder. Det har i årenes løp vist seg at det er en hårfin balanse mellom den spesifikke dempning som i en periode kan

Hugo A. Jørgensen

hugo.jorgensen@psyk.uib.no

Psykiatrisk institutt

Universitetet i Bergen

Sandviken sykehus

Sandviksleitet 1

5035 Bergen

Jørgensen HA.

Antipsychotic drug treatment of schizophrenia.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2206–9

Background. Drug treatment is important, though only part of the treatment and support that most schizophrenic patients need. The aim of this article is to present current knowledge and opinion concerning start of treatment, drug of first choice, treatment of refractory schizophrenia, treatment of co-morbidity, treatment during pregnancy and lactation, and the proper time to stop medication.

Material and methods. The article is based on a review of recent literature and contact with experts in the field. Literature was identified through searches on Medline and Web of Science.

Results and interpretation. The antipsychotic effect of the second-generation, atypical neuroleptics is comparable to the effect of conventional drugs. Clozapine is still the drug of choice for refractory conditions. The new antipsychotics seem to have properties that improve cognition and reduce the risk of motor side effects; hence they have some advantages over conventional drugs.

oppleves som positiv, og den effekt som oppleves som en bivirkning preget av muskelstivhet og mangel på initiativ, spontanitet og emosjonalitet.

En annen karakteristisk effekt av klorpromazin og andre senere nevroleptika er den antipsykotiske virkning. Positive psykose-symptomer som hallusinasjoner, vrangforestillinger og tenkningsforstyrrelser dempes eller forsvinner helt. Samtidig vil negative symptomer i form av apati, initiativløshet, tilbaketrukkethet m.m. ofte avta. Virkningsmekanismene bak den antipsykotiske effekt er nok komplekse, men virkningen synes å være avhengig av en blokkering av dopaminreceptorer, formentlig i limbiske strukturer. Virkningen inntre i løpet av dager til uker og måneder, alt etter tilstandens art.

Med klorpromazin fikk psykiatrien tilgang til en spesifikk behandling av psykotiske symptomer og psykotisk betinget atferd. Behovet var så etterlenget at bruken av klorpromazin i løpet av få år var utbredt over hele den vestlige verden. Klorpromazin og liknende nyere preparater har hatt en uvurderlig betydning for miljøet og behandlingsmulighetene innen psykiatrien. Særlig innen

schizofrenibehandling har den medisinske behandling vært revolusjonerende. Pasienter med denne type lidelse må ofte slite med plagsomme symptomer i årevis og kanskje hele livet. Antipsykotisk medikasjon har vært en nødvendig forutsetning for nedbygging av de store institusjoner og for at pasientene får nytte av andre typer tiltak.

Generelt om aktuelle antipsykotika

Etter klorpromazin er det kommet mange andre antipsykotiske preparater på markedet, og de fleste er godkjent for bruk her i Norge (tab 1). Kjemisk kan preparatene grupperes innen forskjellige stoffgrupper, uten at dette har noen klinisk betydning. Alle preparatene har dopaminantagonistiske egenskaper og antipsykotisk virkning. I tillegg blokkerer de i varierende grad andre reseptorer og har derfor forskjellige bivirkninger. Bortsett fra uttalt alkohol- og sovemiddelforgiftning er kontraindikasjonene relative (2).

Nesten alle førstegenerasjonspreparatene som klorpromazin, gir meget sterk blokkering av dopaminreseptorer generelt. Dermed er det blitt et kjennetegn for disse preparater at de har en uttalt tendens til å gi motoriske bivirkninger som dystoni, parkinsonisme, akatisi og dyskinesier, noe som igjen medfører behov for antikolinerg bivirkningsmedikasjon. Endokrine og seksuelle bivirkninger følger også av dopaminblokkade med påfølgende prolaktinstigning. Andre bivirkninger, herunder sedasjon, varierer med tendens til blokkade av andre reseptortyper.

Annengenerasjonspreparater, slik de her er definert, blokkerer serotoninreseptorer (5HT₂-reseptorer) i sterkere grad enn de blokkerer dopaminreseptorene. Dette er formentlig en viktig årsak til at disse i langt mindre grad gir motoriske bivirkninger, og med unntak av risperidon, heller ikke gir unormalt høyt nivå av prolaktin. Den spesifikke dempende effekt er heller ikke så sterk ved disse preparatene, derfor passer betegnelsen antipsykotika nå langt bedre på alle preparatene enn den gamle betegnelsen nevroleptika. I tillegg til blokkering av serotonin- og dopaminreseptorer har annengenerasjonspreparatene også tendens til å blokkere andre typer reseptorer. Dette gir dem noe forskjellig bivirkningsprofil.

Antipsykotika er fettløselige stoffer som, med unntak av amisulprid, nedbrytes i leveren før sluttproduktene utskilles via nyrene. I noen tilfeller dannes biologisk aktive mellomprodukter som medvirker både til antipsykotisk virkning og til bivirkninger. Det skjer f.eks. under nedbrytningen av risperidon. Leverfunksjonen skal vanligvis være betydelig affisert før det i praksis får betydning for antipsykotisk medikasjon. Er leverfunksjonen meget dårlig, er det verdt å huske på at utskillingen av amisulprid ikke er avhengig av leveren.

De forskjellige antipsykotika har forskjellig potens. Avhengig av preparat kan antipsykotisk dosering derfor variere fra få til

Tabell 1 Aktuelle antipsykotika ved schizofreni. Vanlig doseområde i mg/døgn

<i>Førstegenerasjonspreparater</i>	
Klorpromazin	
(Largactil, Hibanil)	100–600
Levomepromazin (Nozinan)	100–600
Klorprotiksen (Truxal)	100–600
Melperon (Buronil)	100–600
Tioridazin (Melleril)	100–600
Amisulprid (Solian)	400–900
Proklorperazin (Stemetil)	75–200
Dixyrazin (Esucos)	25–100
Perfenazin (Trilafon) ¹	12–64
Zuklopentiksol (Cisordinol) ¹	10–60
Flufenazin (Squalone) ¹	2–12
Flupentiksol (Fluanxol) ¹	2–12
Haloperidol (Haldol) ¹	2–12
<i>Annengenerasjonspreparater</i>	
Quetiapin (Seroquel)	350–750
Klozapin (Leponex)	50–600
Ziprasidon (Zeldox)	40–160
Olanzapin (Zyprexa)	10–25
Risperidon (Risperdal) ²	2–10

¹ Preparatet finnes i depotform

² Depotform søkes godkjent i løpet av høsten 2002

flere hundre milligram daglig. Med unntak av quetiapin og ziprasidon er halveringstiden for aktive komponenter så lang at dosering en gang daglig er tilstrekkelig for å oppnå antipsykotisk effekt.

Tidspunkt for behandlingsstart

Pasienter som får schizofrenidiagnosen har i mange tilfeller gått i flere år med prodromalsymptomer og funksjonstap. Prodromalfasen kan være vanskelig å avgrense mot pre-morbid fase, idet mange pasienter har hatt funksjonsproblemer siden fødselen (3). Det er i øyeblikket en utbredt oppfatning at selv om prodromalfasens symptomer er for uspesifikke til sikkert å predikere utvikling av psykose og schizofreni, så kan symptomene og funksjonstapet i seg selv være alarmerende. Internasjonalt er nå flere prosjekter i gang hvor man starter behandling med antipsykotika i en fase, hvor pasienten ennå ikke har hatt det første positive psykotiske symptom. Slik behandling er kontroversiell (4) og ikke norsk praksis. Dersom en ungdom viser tegn på prodromalsymptomer, bør det imidlertid tilbys systematisk oppfølging med relevante støttetiltak.

Når pasienter kommer i psykosefasen – med positive psykotiske symptomer – er det, både ifølge internasjonal og norsk erfaring, en latenstid på mellom ett og to år før det gis adekvat undersøkelse, diagnostikk og behandling (5). Det diskuteres om ubehandlet psykose kan være nevrotoksisk og forverre lidelsen og prognosen med hensyn til funksjon. I flere nyere undersøkelser argumente-

res det mot dette (6). Samtidig viser studier at ubehandlet psykose medfører så store psykososiale problemer for pasienter og deres familie at det bør legges vekt på å behandle psykotiske pasienter raskt (7).

Den medikamentelle behandling av schizofreni og schizofrenilignende psykoser bør således starte snarest etter at tilstanden er diagnostisert. Pasientens evne og vilje til nøye oppfølging av den medikamentelle terapi er en av de viktigste prognostiske faktorer (8). Å motivere pasienten og ev. omsorgspersoner til å samarbeide om behandlingen er derfor svært viktig, både i forhold til pasientens oppfatning av helsevesenet og i forhold til det videre behandlingsforløp. Pasientens manglende innsikt i egen tilstand kan imidlertid hindre et slikt samarbeid. Vanligvis bør det da fattes vedtak om medikamentell behandling uten pasientens samtykke.

Valg av antipsykotikum

Med unntak av klozapin har alle preparatene formentlig tilnærmet samme antipsykotiske effekt. Klozapin har i flere undersøkelser vist seg å ha god virkning også i tilfeller hvor andre preparater ikke hadde effekt (6). På grunn av risikoen for utvikling av agranulocytose (nesten 1 %) er dette preparat ikke et førstevalg, og når det brukes, må bestemte prosedyrer følges (9). Dersom ikke spesielle forhold gjør seg gjeldende, vil det naturlige førstevalg være et annengenerasjonspreparat (tab 1). Antipsykotika i denne gruppen har generelt mindre tendens til å gi motoriske bivirkninger (10). Man bør være oppmerksom på at noen av disse preparater kan gi betydelig vektøkning og dermed øke sykkelighet relatert til overvekt. Risikoen er størst med klozapin og olanzapin, mindre med risperidon og quetiapin og antakelig ikke til stede med ziprasidon (11). Dersom seksuelle bivirkninger i relasjon til prolaktinstigning er et problem, bør risperidon unngås.

Ytterligere et argument for å bruke annengenerasjonsantipsykotika som førstevalg, er deres virkning på kognitiv funksjon. Det er de senere år vist at kognitiv funksjon har større betydning for langtidsprosnosen for schizofrene pasienter enn de psykotiske symptomer (12). Psykofarmakologiens betydning for kognisjon er blitt et spennende forskningsfelt. Så langt ser det ut til at annengenerasjonsantipsykotika i størst grad forbedrer den kognitive funksjon (13). Preparatene i denne gruppen er imidlertid ikke så sedative og dempende, og derfor er tillegg av et benzodiazepin ofte nødvendig i en akutfase preget av uro. Dersom pasienten ikke samarbeider og akuttmedikasjon må gis i injeksjonsform, begrenses valgmulighetene i øyeblikket til ziprasidon eller førstegenerasjonspreparater. For detaljert beskrivelse av preparatene henvises til Lingjærde (2).

Dersom en pasient får plagsomme bivirkninger på relativt liten dose eller ikke får begynnende effekt i løpet av noen uker på vanlig

dose, måles serumnivået av preparatet. Serumbestemmelse sammen med klinisk vurdering kan danne grunnlag for eventuell justering av behandlingsregimet. Ved utilstrekkelig effekt er det en vanlig strategi å øke dosen. Dersom ikke dette hjelper, må dosen senkes igjen og tilstandens art vurderes på nytt. Et preparatbytte kan i en slik situasjon vurderes, selv om nytten av et bytte er dårlig dokumentert for andre preparater enn klozapin. Tillegg av stemningsstabiliserende medikamenter kan overveies ved affektive innslag i symptom-bildet eller dersom tilstanden er preget av agitasjon og aggressivitet (2).

For medisinerings utover akuttfasen (> 6 uker) bør behandling med ett preparat tilstrebes. Med dette unngår man problemer med legemiddelinteraksjon, og man har optimal oversikt når det gjelder medisinerings virkninger og bivirkninger. Dersom pasienten i løpet av 6–8 måneder ikke har gjenfunnet sin funksjon eller ikke er i stand til å nyttiggjøre seg aktiv rehabilitering/habilitering, bør vedkommende bli vurdert for klozapinbehandling av spesialist i psykiatri. Dersom en pasient ikke evner eller ikke vil følge opp et peroralt medikamentelt behandlingsregime, er injeksjoner med preparater i depotform et nødvendig og godt alternativ (14).

Barn, gamle og andre med umodent eller svekket sentralnervesystem er sensitive bl.a. for motoriske bivirkninger. På grunn av risikoen for konfusjon bør de gamle vanligvis ikke få preparater med sterk antikolinerg eller sedativ virkning. Ved medisinerings av barn, som er en oppgave for spesialister, er motoriske bivirkninger og vektøkning et minst like stort problem som det er hos voksne. Det bør velges et annengenerasjonspreparat (erfaring med ziprasidon er foreløpig liten), og det må doseres med forsiktighet (15).

Statens helsetilsyn har utgitt kliniske retningslinjer for utredning og behandling av schizofreni (16). I retningslinjenes forslag til strategi for innledning av medikamentell behandling kommer det ikke frem konkrete råd om valg av medikamenter. I lys av den foreliggende dokumentasjon på medikamentenes effekt og sikkerhet kan det nå anbefales å innlede behandling med et annengenerasjonspreparat uten uttalt tendens til å gi vektøkning.

Behandling av komorbiditet

Ved ankomst til sykehus er nedstemthet og selvmordstanker symptomer som finnes hos mange pasienter med schizofreni. Selvmord er den hyppigste årsak til for tidlig død blant schizofrene. I en studie av middelaldrende polikliniske pasienter med schizofreni samt kontrollpersoner, ble det funnet at alle depressive symptomer var vanlige blant schizofrene. Omkring 60 % av pasientene hadde subsyndromal depresjon mot 10 % hos kontrollpersoner, og 20 % av de kvinnelige pasienter hadde moderat til alvorlig depresjon (HAM-D skåre > 17) mot skåre 0 hos kontrollpersonene. Alvorlighetsgraden av de de-

pressive symptomer var positivt korrelert til forverring av positive psykotiske symptomer (17). En annen stor amerikansk undersøkelse viste at opptil 81 % av pasienter med schizofreni tilfredsstilte kriteriene for affektiv lidelse i løpet av sin sykdomshistorie (18). Ifølge Levinson og medarbeidere (19) bør depressive symptomer hos schizofrene med akutt forverret sykdom behandles med annengenerasjonsantipsykotika, og dersom kriterier for fullt depressivt syndrom er tilfredsstilt, bør det i tillegg gis spesifikk antidepressiv behandling. En slik anbefaling er i tråd med norsk praksis.

Rusmiddelmissbruk er en kompliserende faktor hos et økende antall pasienter med schizofreni. Alkohol og cannabis var i en ny irsk undersøkelse vanligste rusmidler (20). I Norge er rusmiddelbruken i forbindelse med schizofreni betydelig, men omfanget er ennå dårlig dokumentert.

Psykotiske pasienter med rusmiddelmissbruk kan være både urolige og meget psykotiske, forhold som lett medfører bruken av store doser antipsykotika. På grunn av rusmidlenes dopaminfrigjørende egenskaper samt virkningen bl.a. på det glutamaterge system, vil pasientene, straks de er i abstinensfasen, ha nedregulerte dopaminerge reseptorer og et hypereksitert nervesystem. Med antipsykotisk behandling vil disse pasienter ofte utvikle motoriske bivirkninger, angst og risiko for kramper. Dette øker trangten til rusmidlets «befriende» effekt. Akutt bør slike pasienter behandles med moderate doser antipsykotika samt benzodiazepiner av typen oxazepam og klonazepam, som ikke har så sterk euforiserende virkning og som ikke virker så sterkt respirasjonshemmende. Benzodiazepindosen bør trappes ned igjen etter et par uker. Rusmiddelmissbruk, også cannabismisbruk, kan i seg selv svekke de kognitive funksjoner. I kombinasjon med schizofreni kan det resultere i ytterligere svikt og fremtredende negative symptomer. Forhold som negative symptomer, motoriske bivirkninger, angst og depresjoner er drivende krefter i et misbruk. Kontinuerlig antipsykotisk behandling er viktig og annengenerasjonspreparater bør, om mulig, foretrekkes. Spesielt klozapin har vist seg å ha gunstig virkning også på rusmiddelbruken (21). Vanlige medikamenter innen rusmiddelbehandling, som disulfiram, metadon, naltrexon og buprenorfin, kan også brukes i tillegg til en antipsykotisk behandling.

Tvangssymptomer er ikke uvanlige hos pasienter med schizofreni. De kan være vanskelige å skille fra psykotisk motiverte ritualer, og det er artikkelforfatterens erfaring at tvangen øker når de psykotiske symptomer øker. Med strukturert intervju (SCID) ble det i en studie av middelaldrende schizofrene pasienter funnet tvangslidelse hos 25 % (22). God dokumentasjon på behandling mangler. Det er kasuistikker med varierende effekt av antidepressiver med aktivitet på det serotonerge system. Annen-

generasjonsantipsykotika (serotoninantagonister) er rapportert å kunne utløse eller forverre tvangssymptomer, men god dokumentasjon foreligger ikke.

Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom og lewylegemedemens forekommer også blant eldre med schizofreni. Dette stiller store krav til medisineringsregimet. I en omfattende oversikt over antipsykotisk medikasjon av eldre etterlyser Byerly og medarbeidere (23) større vitenskapelige undersøkelser hvor forskjellige antipsykotika blir sammenliknet med hensyn til positive og negative virkninger på eldre schizofrene med disse lidelser. Generelt er det sterk antagonistvirkning på dopaminerge, kolinerge og histaminerge reseptorer som skaper problemer, og annengenerasjonsantipsykotika ansees å ha mest fordelaktig kognitiv profil. Risikoen for kognitive og motoriske bivirkninger må vurderes ut fra kjennskap til virkningen av det enkelte antipsykotikum i kombinasjon med den fremherskende patofysiologi hos pasienten (23).

Dersom pasienter har Parkinsons sykdom, bør preparater med lav dopaminblokkade i basalganglier (f.eks. quetiapin og klozapin) velges. Ved Alzheimers demens bør preparater med liten antikolinerg virkning teoretisk være å foretrekke (f.eks. risperidon, quetiapin, ziprasidon eller høypotente førstegenerasjonspreparater). Den kolinerge agonistvirkning av olanzapin og klozapin synes likevel i praksis å motvirke deres potensielt uheldige antagonistvirkning (24). Ved lewylegemedemens er det referert uheldige reaksjoner på behandling med førstegenerasjonspreparater samt risperidon og olanzapin (24). Erfaringer med ziprasidon finnes ikke, så man bør derfor forsøke å starte med quetiapin eller klozapin.

Antipsykotisk behandling ved graviditet og amming

Kvinner i fertil alder som har fått diagnosen schizofreni, bør få nødvendig prevensjonsveiledning. Det må åpnes for en diskusjon om de problemer som kan oppstå i forbindelse med graviditet, fødsel og omsorg for barn. Uansett om pasienten er i behandling for første eller senere episoder av schizofreni, er risikoen for tilbakefall så stor at det vanligvis tilrådes å fortsette behandlingen under graviditet. Selv om mange tusen kvinner har fått antipsykotika under graviditet, er det fortsatt ikke vitenskapelig belegg for å uttale seg eksakt om risikoen for misdannelser hos fosteret. Noen undersøkelser rapporterer om økt forekomst av misdannelser i forbindelse med bruk av førstegenerasjonsantipsykotika. Andre undersøkelser har ikke kunnet bekrefte dette. På bakgrunn av en gjennomgang av litteraturen fra 1963 til 1995 fant Altshuler og medarbeidere (25) at bruken av lavpotente førstegenerasjonspreparater i første trimester økte risikoen for medfødte defekter med 0,4 % (og dermed økte den totale insidens til 2,4 %). I noen stu-

dier har haloperidol vært gitt kortvarig og i små kvalmestillende doser uten at økt risiko er rapportert (26). Det er liten erfaring med annengenerasjonsantipsykotika. Med unntak av klopazapin rangeres risikoen med dem på linje med førstegenerasjonspreparater (Food and Drug Administration Pregnancy Risk Category). Foreløpig rapportering til firmaenes databaser for risiperidon, olanzapin og quetiapin synes ikke å gi grunn til spesiell uro, men materialet er lite. Om ziprasidon er det foreløpig ingen rapporter.

Dersom graviditet planlegges, bør støttende tiltak settes inn slik at dosen kan holdes lavest mulig, spesielt under første trimester (av hensyn til risiko for misdannelser) og de siste 1–2 uker før fødsel (av hensyn til risiko for bivirkninger hos den nyfødte). Depotpreparater bør unngås pga. redusert mulighet for rask dosejustering. Tillegg av annen type medikasjon som antikolinerg bivirkningsmedisin, antidepressiver, anxiolytika og stemningsstabiliserende preparater, kan i varierende grad øke risikoen for misdannelser.

Hos ammende som bruker antipsykotika (og andre psykofarmaka) vil en viss mengde gå over i melken. På lette til moderate doser vil dette vanligvis være så lite at det sjelden påvirker barnets atferd (27). Til tross for at påvirkning av atferd og psykomotorisk utvikling ikke sikkert kan utelukkes, medfører bruk av antipsykotika ikke automatisk til at man fraråder amming. Unntaket er klopazapin-behandling, da frarådes det. Dersom det er tegn på døsighet, slapphet eller irritasjon hos barnet, kan antall amninger reduseres med tillegg av morsmelkerstatning. Det er minst erfaring med annengenerasjonspreparater, men det er ikke noe som tyder på at det er særskilte problemer knyttet til disse.

Antipsykotisk behandling av behandlingsrefraktær schizofreni

Med uttrykket behandlingsrefraktær tenkes i denne sammenheng på en pasient med diagnosen schizofreni som ikke reagerer på adekvat medikamentell behandling, selv om serumverdiene tilsier at pasienten tar den foreskrevne medikasjon. Ifølge en litteraturoversikt gjennomført av Barnes & Joyce (6) er klopazapin fortsatt det eneste preparat som sikkert har vist effekt hos ellers behandlingsrefraktære pasienter. Kombinasjon av klopazapin med benzodiazepin, stemningsstabilisator, antidepressiver eller andre antipsykotika brukes av og til, men empiriske data på effekt mangler (28).

Avslutning av behandling

I mange tilfeller slutter pasienten behandlingen på eget initiativ. Dette kan medføre abstinenssymptomer i form av svetting, diaré, kvalme, oppkast og søvnløshet. Dyskinesier, akatisi og dystoni kan også en sjelden gang oppstå eller forverres ved plutselig stopp av medikasjon. Etter brå stans av medikasjon sees tilbakefall eller klar forverring av psy-

kosen hos 25 % etter 6–10 uker, økende til 50 % etter 30 uker. Gradvis nedtrapping reduserer tilbakefallsprosenten (29). Det er rapportert om raskt og alvorlig tilbakefall etter plutselig seponering av klopazapin (2).

Omkring 25 % av pasientene kommer seg helt etter en eller flere episoder av schizofreni. Tidspunktet for planlagt nedtrapping av medikasjon etter første episode må vurderes individuelt, og utfallet kan være vanskelig å forutsi. Risiko for tilbakefall etter første episode er neppe vesentlig mindre enn etter flere episoder. De første 5–7 årene synes å være spesielt assosiert med tilbakefall. Dette er for de fleste den perioden hvor viktige begivenheter finner sted – utdanning, arbeid og danning av sosialt nettverk. Tilbakefall kan i betydelig grad forsinke eller forhindre denne prosessen. En strategi kan være som følger: Dersom pasientene har hatt normal premorbid funksjon, rask psykoseutvikling og rask symptomfrihet på behandling, forsøkes medikasjonen etter 6–8 måneder langsomt nedtrappet med for eksempel 1/3 av dosen hver måned under omhyggelig observasjon. Dersom pasientens premorbide funksjon eller sykdomsutvikling avviker fra dette, bør det formentlig behandles i minst et par år og etter tilbakefall i minst fem år (30).

Forfatter har mottatt honorar som ordstyrer på faglige møter arrangert av Eli Lilly, AstraZeneca, Pfizer og Janssen.

Litteratur

1. Delay J, Deniker P. Trente-huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. Le Congrès Méd Aliénist Neurol, Luxembourg. I: *Compte rendu du Congrès*. Paris: Masson et Cie, 1952.
2. Lingjærde O. Psykofarmaka. Kristiansand: Høyskoleforlaget, 2001.
3. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child developmental risk-factors for adult schizofrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994; 344: 1398–402.
4. McGlashan TH. Psychosis treatment prior to psychosis onset: ethical issues. *Schizophrenia Res* 2001; 51: 47–54.
5. Larsen TK, Friis S, Haahr U, Joa I, Johnsen JO, Melle I et al. Early detection and intervention in first-episode schizofrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 323–34.
6. Barnes TRE, Joyce EM. Antipsychotic drug treatment: recent advances. *Curr Opin Psychiatry* 2001; 14: 25–37.
7. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DJ, Geisler SH, Szymansky SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizofrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1183–8.
8. Malm U. Neuroleptika i kombinasjon med psykoterapeutiske metoder i rehabilitering av psykopasienter. I: *Behandling med neuroleptika*. Rapport nr. 133/1, 1997. Stockholm: Statens beredning for utvärdering av medicinsk metodik, 1997: 133–151.
9. Jørgensen HA. Antipsykotika. I: *Vennerød A-M, red. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell* 2001. Oslo: Foreningen for utgivelse av norsk legemiddelhandbok, 2001: 806–15.
10. Geddes J, FreeMantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizofrenia: systematic overview and

meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371–6.

11. Taylor DM, McAskil R. Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 416–32.
12. Mueser KT. Cognitive functioning, social adjustment and long-term outcome in schizofrenia. I: *Sharma T, Harvey PD, red. Cognition in schizofrenia*. New York: Oxford University Press, 2000; 157–77.
13. Sharma T, Harvey PD. Cognitive enhancement as a treatment strategy in schizofrenia. I: *Sharma T, Harvey PD, red. Cognition in schizofrenia*. New York: Oxford University Press, 2000: 286–302.
14. Adams CE, Fenton MKP, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizofrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 290–9.
15. Gracious BL, Findling RL. Antipsychotic medications for children and adolescents. *Pediatr Ann* 2001; 30: 138–45.
16. Schizofreni. Statens helsetilsyns utredningsserie 9–2000. Oslo: Statens helsetilsyn, 2000.
17. Zisook S, McAdams LA, Kuck L, Harris MJ, Bailey AM, Patterson TL et al. Depressive symptoms in schizofrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1736–43.
18. Judd LL. Mood disorders in schizofrenia: epidemiology and comorbidity. *J Clin Psychiatry* 1998; 16: 2–4.
19. Levinson DF, Umaphathy C, Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizofrenia with mood symptoms. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1138–48.
20. Kamali M, Kelly L, Gervin S, Larkin C, O'Callahan E. The prevalence of comorbid substance misuse and its influence on suicidal ideation among in-patients with schizofrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 452–6.
21. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The effect of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizofrenia. *Schiz Bull* 2000; 26: 441–9.
22. Tibbo P, Kroetsch M, Chue P, Warneke L. Obsessive-compulsive disorder in schizofrenia. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 139–46.
23. Byerly MJ, Weber MT, Brooks DL, Snow LR, Worley MA, Lescouffair E. Antipsychotic medication and the elderly. *Drugs Aging* 2001; 18: 45–61.
24. Ballard CG, O'Brien JT, Swann AG, Thompson P, Neill D, McKeith IG. The natural history of psychosis and depression in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: persistence and new cases over 1 year of follow-up. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 46–9.
25. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592–606.
26. Pinkofsky HB. Effects of antipsychotics on the unborn child. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 83–90.
27. Nordeng H, Sandnes D, Nylander G. Amming og legemidler. I: *Vennerød A-M, red. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell* 2001. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok, 2001: 1371–422.
28. Chong SA, Remington G. Clozapine augmentation: safety and efficacy. *Shizophr Bull* 2000; 26: 421–40.
29. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, vanKammen DP, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 49–55.
30. Bosveld-van Haandel LJM, Slooff CJ, van den Bosch RJ. Reasoning about the optimal duration of prophylactic antipsychotic medication in schizofrenia: evidence and arguments. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 335–46.