

Oversigt over høringsvar og peer review – National klinisk anbefaling for Kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primære psykoselidelser

Høringsvar listet i indkommen rækkefølge:

1. Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab
2. Danmarks Farmaceutiske Selskab
3. Dansk Psykiatrisk Selskab
4. Dansk Psykolog Forening
5. Dansk Selskab for Fysioterapi
6. Danske Multidisciplinære Psykiatrigrupper
7. Dansk Selskab for Almen Medicin
8. SIND – Landsforeningen for psykisk sundhed
9. Lægehåndbogen
10. Lægemiddelstyrelsen
11. Region Hovedstadens Psykiatri
12. Psykiatrien i Region Sjælland
13. Social- og Boligstyrelsen
14. Klinisk Farmakologisk Enhed - Aalborg Universitetshospital
15. Styrelsen for Patientsikkerhed

Peer Review

1. Lars Lien
2. Jimmi Nielsen

Høringssvar på vegne af BUP-DK med inddragelse af professor Anne Katrine Pagsberg omhandlende NKA "Kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primære psykoselidelser".

Overordnet er det et yderst relevant område, der er blevet belyst og positivt at alle aldersspektre er inddraget.

Dette særligt i lyset af faglige uenigheder omkring om patienter skal eller ikke skal tilbydes supplerende behandling for funktionshæmmende opmærksomhedsmæssige vanskeligheder.

Selvom der ikke kan gives entydigt svar, er det et vigtigt område at sætte retning for og understøtte relevant fremadrettet forskning om. Særligt så vi sikrer den bredest mulige evidensbaseret behandlingspalet, fremfor kulturelle, regionale og individuelle holdninger.

Mere specifikt undrer opbygningen af NKA med punkt 4, hvor indholdet er indsats i indholdsfortegnelsen?

Det kan være relevant, at konklusionen står forrest og lettilgængelig, med beskrivelsen af alt det bagvedliggende arbejde og baggrund efterfølgende, fx som centrale budskaber efterfulgt af indholdsfortegnelse og øvrige punkter.

Mere specifikt ind i teksten er der på side 12 brugt termen afhængighed af centralstimulerende lægemidler. Der kan ikke ses en reference der understøtter dette, såfremt anbefalede doser anvendes og ikke overskrides?
Ellers anbefales denne formulering fjernet/reformuleret, idet den indikerer en afhængighedsrisiko for patienter, som tilbydes behandling med lægemidler mod ADHD.

Derudover angives på side 5 og 13, at "tillæg af ADHD-medicin til antipsykotisk behandling er en specialist opgave, dvs forebeholdt speciallæger i psykiatri" – der mangler "og børne- og ungdomspsykiatri".

Afsnittet omkring tillægsbehandling på side 5 og 13 er i kommentarer ifm høring blevet misforstået, som om lisdexamfetamin og modafinil er sidste valg/kontraindiceret. Dette selvom meningen er, at der ikke i disse præparaters produktresumé står kontraindikation ift. psykose.

På side 15 angives der risiko for ulighed nationalt, men dette er ikke uddybet. Hvis arbejdsgruppen sidder inde med en viden om store nationale forskelle, bør disse italesættes, så vi organisatorisk og fagligt kan have drøftelser af forskellene og baggrunden herfor fx på årsmøder i de faglige selskaber, så patienterne tilbydes bedst mulige behandling nationalt.

Tak for det store arbejde.

Mvh

BUP-DK bestyrelse

Med venlig hilsen

Dorte Linde-Bech

Afdelingslæge

Tel. +45 21575830

mail: dorlie@rm.dk

Psykiatrisk klinik for småbørn AUH og Herning
Børne- og Ungdomspsykiatrisk afdeling (BUA)
Aarhus Universitetshospital Psykiatrien
Palle Juul- Jensens Boulevard 175, indgang K
8200 Aarhus N

Høringsvar vedr. Sundhedsstyrelsens nationale kliniske anbefaling vedr. kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykotisk lidelse.

Indledningsvis gør vi opmærksom på, at Danmarks Farmaceutiske Selskab ikke fremgår af høringslisten. Selskabets medlemmer omfatter farmaceuter, der dagligt arbejder på de psykiatriske afdelinger med det ene formål at optimere patienternes lægemiddelbehandling, herunder undgå uhensigtsmæssig polyfarmaci.

Vi håber at Danmarks Farmaceutisk Selskab og evt. andre relevante lægemiddelinstanser (fx Medicinrådet og Dansk Selskab for Multisygdom og Polyfarmaci) i fremtiden kan blive inddraget i sager, der omhandler lægemidler og tilføjes høringslisten.

Generelle bemærkninger

Vi sætter stor pris på at der bliver udarbejdet en national anbefaling vedr. kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD medicin.

Vi er som udgangspunkt enige i selve anbefalingsteksten (*anvend ikke rutinemæssigt*), men mener bemærkningerne og de konklusioner, der fremstår af denne tekst, er for positive ift. anbefalingen, idet der mere synes at blive argumenteret for en anbefaling for behandlingen end imod.

Det kunne dog i højere grad synliggøres, hvilke beslutninger der er baseret på den fundne evidens i forhold til kliniske erfaringer og holdninger. Baggrunden for anbefalingen synes mere baseret på sidstnævnte, som motiverer til en 'god praksis anbefaling' end en anbefaling baseret på evidens.

Generelt savner vi en mere klar og læsevenlig anbefaling. Blandt andet mangler der konsekvens mht. om der omtales alle ADHD lægemidler eller blot nogle.

Herudover kunne det med fordel fremgå af anbefalingsteksten, at anbefalingen gælder atomoxetin (1. valg), og på baggrund af både den manglede evidens og risici overveje om der bør formuleres en stærk anbefaling imod methylphenidat og evt. også amfetaminer i denne anbefaling.

Specifikke kommentarer

Præcisering af PICO

Det ville lette læsningen med en præcisering af PICO, særligt interventionen på side 16. Man kunne evt. specificere den her ligesom på side 29.

I retningslinjen nævnes flere steder specifikt atomoxetin og lisdexamfetamin. Herudover nævnes modafinil, som stort set ikke anvendes i Danmark, men ikke methylphenidat, dexamfetamin eller guanfacin, og man bliver derfor i tvivl om, hvordan disse er omfattet.

Inkluderede studier

Studierne (11) omfatter patienter med kronisk skizofreni og kognitiv dysfunktion og ikke ADHD, hvor tillæg af ADHD-medicin blev givet med forskelligt formål. Studiernes primære og sekundære effektmål fremgår ikke, men ingen af studierne viser effekt på ADHD-symptomer, da de ikke inkluderede patienter med diagnosticeret ADHD. Der blev ikke fundet forskelle i opmærksomheds- og eksekutiv funktion.

Alligevel vurderer arbejdsgruppen, at atomoxetin og modafinil vil have effekt på ADHD-symptomer hos målgruppen.

På baggrund af 6 studier, konkluderes samlet for atomoxetin og modafinil at de muligvis ikke påvirker psykotiske symptomer (SMD -0,07).

Herudover vises på baggrund af 8 studier, at samme lægemidler muligvis bedrer globalt symptomniveau.

Bivirkninger blev kun opgjort i 5 af de 11 studier, og alvorlige hændelser kun i ét studie, og der kan ikke udledes noget heraf.

Methylphenidat og lixamfetamin, som flest anvender i DK, indgår ikke, og det fremgår da også af teksten at atomoxetin er 1. valg.

Argumentation for de valgte outcomes og fokus på interaktioner

Særligt når det gælder uønskede hændelser, som er defineret meget bredt, savnes der argumentation for de valgte outcomes. Problemet med polyfarmaci er særligt stigende risiko for bivirkninger og interaktioner og vi savner derfor outcomes der mere specifikt adresserer dette. Atomoxetin har fx en række interaktioner med antipsykotika, herunder risiko for QTc-forlængelse og øget risiko for kramper, hvilket ville have været meget relevant at forholde sig til. Særligt taget i betragtning, at Sundhedsstyrelsen anbefaler atomoxetin som førstevalg i kombination med antipsykotika.

Formulering af anbefalingerne

Teksten kunne være mere klar og handlingsanvisende. Nogle eksempler og forslag er givet nedenfor. Bemærkningerne på side 5 og samme tekst på s. 13:

- Sætningen:
Der bør monitoreres særlig omhyggeligt med relevante rating skalaer for at sikre, at den terapeutiske effekt overstiger bivirkningerne. Ved utilstrækkelig effekt og/eller uacceptable bivirkninger bør behandlingen ophøre uden forsinkelse. Lægemidlerne kan seponeres uden udtrapning.
- Forslag:
Man kunne angive et konkret forslag til tidsinterval (er 'særlig omhyggeligt' hver måned, hvert kvartal eller sjældnere?) og angive konkret forslag til 'relevante' ratingskalaer.
- Sætningen:
Hos velbehandlede patienter kan der ikke opstilles retningslinjer for forsøg på pausering eller seponering af tillægsbehandling med ADHD-medicin, idet de kognitive forstyrrelser må forventes at vare livslangt. Der kan dog opstå ændringer i patientens livssituation, der kan betyde, at behovet for at tillægge ADHD-medicin reduceres, hvilket kan gøre et seponeringsforsøg relevant.

Sundhedsstyrelsen opstiller med aktuelle anbefaling netop en retningslinje, som udtrykker, at ”ADHD-medicin som udgangspunkt ikke skal forsøges pauseret eller seponeret hos en velbehandlet patient”. Argumentationen om, at kognitive forstyrrelser må forventes at være livslangt, henviser til, at ADHD er en gennemgribende udviklingsforstyrrelse, men vi foreslår den udgår her.

Til gengæld savner vi at patientens ønsker og behov inkluderes, samt eksempler på hvilke ændringer i patientens livssituation, der bør føre til seponeringsforsøg.

RADS behandlingsvejledning for ADHD fra 2016, der fortsat er den nyeste på området, skriver fx: *Der er evidens for at hjernen er færdigudviklet omkring 25 års alderen og på dette tidspunkt vil mange patienter have gennemført uddannelse og være flyttet hjemmefra. Hvis man er startet med medicin som barn eller ung kan dette således være et tidspunkt, hvor seponering vil kunne forsøges.*

- Forslag til omformulering:
'ADHD-medicin skal som udgangspunkt ikke forsøges pauseret eller seponeret hos en velbehandlet patient med mindre patienten oplever ikke-acceptable bivirkninger og/eller ikke længere ønsker behandlingen. Overvej seponeringsforsøg omkring 25 års alderen, hos patienter, hvor behandlingen er startet som barn eller ung, da hjernen er færdigudviklet og på dette tidspunkt vil mange patienter have gennemført uddannelse og være flyttet hjemmefra'.
- Sætningen der starter med:
Ved tillægsbehandling med de centralstimulerende lægemidler (dog ikke lisdexamfetamin og modafinil).
- Forslag: Ved tillægsbehandling med methylphenidat og dexamfetamin

Så læseren ikke er i tvivl om hvilke lægemidler bemærkningen går på (jf. bemærkning om manglende definition af Interventionen).

- Sætningen:
Hos patienter, der ikke er diagnosticeret med ADHD/ADD, vil tillægsbehandling med ADHD-medicin være off-label, og patienten skal informeres om, at behandlingen er uden for godkendt indikation, og at indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen.

Selvom Sundhedsstyrelsens intention formentlig er det modsatte, kan denne sætning fremstå som Sundhedsstyrelsens blåstempling af at anvende ADHD-medicin til patienter, som ikke har den diagnose som medicinen er godkendt til og mindst lige så vigtigt, hvor effekten er dokumenteret. Det er uheldigt – også set i lyset af de noget uklare retningslinjer der er opstillet for monitorering af effekt, og anbefalinger om ikke at seponere behandlingen med forventning om livsvarige kognitive forstyrrelser.

Vi vil derfor anbefale at denne sætning udgår.

Med venlig hilsen

Sektion for Klinisk Farmaci på vegne af

Danmarks Farmaceutiske Selskab



Hørings svar for NKA'en "Kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse" fra Dansk Psykiatrisk Selskab.

Generelt:

Denne NKA'en er vigtig, da der er tale om et relativt uafklaret område evidens- og praksismæssigt, hvor der savnes en national konsensus. Samtidigt ses en øget ordination af især centralstimulantia til patienter med såvel psykoselidelser som bipolar affektiv sindslidelse, der igen beror på en øget diagnose rate af ADHD i disse patientgrupper.

Nedenfor er indført kommentarer til NKA'en i kronologisk rækkefølge med angivelse af sidenummer og ca. placering på siden (øverst, midtfor, nederst).

Kommentarer:

Side 5, midtfor: Det forstås således, at tillægsbehandlingen med ADHD-medicin kan "nøje overvejes" hvis patienten har deficits sv.t. "domænerne opmærksomhed og eksekutive funktioner". Skal dette forstås som *både* en påvirkning af opmærksomhed og eksekutive funktioner eller er det et og/eller? Og hvad med andre domæner; må patienten være påvirket her, f.eks. hukommelse, visuospatiel funktion eller skal disse domæner være upåvirkede? Det er lidt paradoksalt, at patienterne skal have påvirket eksekutivfunktioner for man kan overveje behandling med ADHD-medicin, men evidens gennemgangen viser, at der ikke er nogen sikker effekt på eksekutive funktioner.

Det angives desuden, at patienten skal være klinisk stabil og der gives en definition heraf. Betyder dette, at patienten må være klart psykotisk (om end i mindre omfang end inden den antipsykotiske behandling) når de opstartes i ADHD-medicin? Dette er centralt ift. off-label behandling med medicin, hvor psykose er nævnt som kontraindikation eller forsigtighedsregel.

Side 5, midtfor: Det anføres, der bør monitoreres særligt omhyggeligt med relevante ratings

skalaer, men dette synes lidt uklart. Hvilke skalaer er der reelt tale om:

Symptomsværhedsgrad for psykoselidelsen (f.eks. PANSS) eller er der tale om rating skaler for subjektive kognitive vanskeligheder (ASRS, MIC-SR eller lignende), eller funktionsniveau eller bivirkninger? Det synes relevant at etablere hvad man reelt må forvente, der skal monitoreres. Dette vil sikre det bliver gjort, men hvis formuleringen bliver for vag vil det sandsynligvis ikke blive gjort. Hvor ofte skal der monitoreres?

Det anføres, at medicinen kan seponeres brat ved manglende effekt. Der er dog klinisk erfaring for at især højdosis centralstimulantia ikke sjældent ved brat seponering kan udløse depressive reaktioner som et seponeringssymptom. Nogle patienter kan også profitere at gradvis udtrapning af atomoxetin, selvom regelrette seponeringssymptomer er sjældne. Dette kalder på en sondring mellem "kan" og "bør". Formuleringen foreslås udvidet til, at man ved forværring i psykose eller andre uacceptable bivirkninger kan seponere brat, men man bør være opmærksom på muligheden for gradvis udtrapning hvis der alene er tale om manglende effekt og patienten har været behandlet med relativt høje doser gennem en længere periode (>3 måneder).

Side 5, midtfor: Der lægges stor vægt på studiet af Rohde et al. Overførbareheden af dette studie til en bred klinisk praksis er imidlertid ikke uden begrænsninger. For det første er der en massiv confounding by indication. Der er tale om en meget selekteret patientgruppe og reduktionen i indlæggelse efter opstart af methylphenidat kan ikke afvises at være regression to the mean. Desuden er indlæggelse et meget "hårdt effektmål", da langt, langt de fleste tilfælde af forværring i psykose håndteres ambulant ved seponering af medicinen og intensivering af den antipsykotiske behandling. Derfor er det vanskeligt at sige noget præcist om alvorlige bivirkninger ved methylphenidatbehandling i form af psykoseforværring ud fra Rohde et al.

Side 5, nederst: Det anføres, at "tillæg af ADHD-medicin til antipsykotisk behandling er en specialopgave..". Mange ADHD-patienter uden en primær psykoselidelse er i behandling med f.eks. quetiapin som søvnstøtte, men det bør præciseres, at det ikke er dem man hentyder til

her, dvs. at det handler om "tillæg af ADHD-medicin til antipsykotisk behandling hos patienter med skizofreni eller anden primær psykoselidelse er en specialistopgave..".

Side 11, midtfor: Der beskrives et kognitivt "mønster, der ses hos patienter med ADHD". Dette mønster er ganske uspecifikt og kan genfindes ved hovedparten af affektive lidelser, angstlidelser, en lang række somatiske tilstande. Påvirkning af opmærksomhedsfunktion og derefter eksekutivfunktion er et helt uspecifikt mønster, der kun bør tilskrives ADHD når det ikke kan tilskrives andre forhold. Derfor kan kognitiv undersøgelse ikke en reel plads ved udredningen af ADHD hos voksne, jf. DMPG-retningslinjen på området.

Side 12, nederst: En note bør anføres ift. ADHD-diagnoser stillet i børne- og ungdomsregi. Når der stilles en skizofreni-diagnose i voksenalderen, må man nøje overveje om ikke de kognitive vanskeligheder, der førte til en ADHD-diagnose i barndommen, ikke nu er bedre forklaret ved skizofreni. Det er veletableret af de kognitive vanskeligheder ved skizofreni starter allerede i førskolealderen, men derfor kunne ADHD-diagnosen i fraværet af psykose godt afspejle det bedste diagnostiske bud/beskrivelse af tilstanden dengang, men nu retrospektivt være bedre forklaret ved skizofreni alene. Derfor bør diagnosticeringen af skizofreni automatisk føre til en revurdering af tidligere stillede ADHD-diagnoser.

Side 13, øverst: Det bør præciseres, at det er patienter med en specifik (men nok uspecifik) kognitiv profil, der er målgruppen og det bør være klart om patienten alene må have opmærksomhedsvanskeligheder og eksekutive vanskeligheder og i hvilket omfang andre domæner må være forstyrrede. Det påvirket opmærksomhed og eksekutive vanskeligheder er legio i psykiatrien vil anbefalingens ordlyd åbne op for en meget stor patientgruppe.

Side 14, øverst: Det anføres at monitoreringstiden for atomoxetin er 2 måneder. Dog vil det tage lidt tid at optitrere til en dosis, hvor man rettelig kan forvente en effekt (ofte sv.t. 1mg/kg). Derfor anbefales at anføre "2 måneder på relevant dosis".

Generelt:

Der savnes en stillingtagen til hvordan klinikerer er stillet ift. off-label behandling når det gælder sundhedsjura. Især når psykoselidelse er nævnt som forsigtighedsgrund ved f.eks. atomoxetin og som regelret kontraindikation ved centralstimulantia?

Mvh.

Simon Hjerrild

på vegne af Dansk Psykiatrisk Selskab.

Dansk Psykolog Forenings hørings svar til høring af den nationale kliniske anbefaling for kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse

Dansk Psykolog Forening takker for muligheden for at afgive hørings svar til Sundhedsstyrelsens høring af den nationale kliniske anbefaling for kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse.

For det første vil vi gerne takke Sundhedsstyrelsen for at have involveret psykologer i processen med udarbejdelsen af NKA'en. Vi hører fra vores repræsentanter, at der har været et godt tværfagligt samarbejde, med en god dialog om behovet for non-farmakologiske behandlingsstrategier som et vigtigt alternativ til farmakologisk behandling, men også som et centralt supplement, når der anvendes farmakologisk behandling.

Vi er i Dansk Psykolog Forening positive over for, at man i udarbejdelsen af NKAen har behandlet evidensgrundlaget meget nøje. Den kognitive testprofil hos patienter med skizofreni og andre primære psykoselidelser kan være meget forskellige. Der er således meget store forskelle på, hvilke kognitive funktioner, der er påvirket samt omfanget af de kognitive vanskeligheder hos den enkelte patient. På trods af at nogle patienter med psykoselidelser har en kognitiv testprofil, der minder om de opmærksomhedsforstyrrelser og eksekutive vanskeligheder, man kan se ved ADHD, er det langt fra alle i patientgruppen, der har disse vanskeligheder. Dette er en af grundene til, at det er afgørende og positivt, at de nye anbefalinger maner til forsigtighed i forhold til at give ADHD-medicin til mennesker med psykotiske symptomer. Vi støtter, at non-farmakologiske og kompensatoriske tiltag i stedet bør opprioriteres.

Derudover har Dansk Psykolog Forening et enkelt nedslag, hvor vi undrer os over formuleringen. Følgende står på s. 5 under punkt 2:

"Der bør monitoreres særligt omhyggeligt med relevante rating skalaer for at sikre, at den terapeutiske effekt overstiger bivirkningerne. Ved utilstrækkelig effekt og/eller uacceptable bivirkninger bør behandlingen ophøre uden forsinkelse. Lægemidlerne kan seponeres uden udtrapning"

Den markerede sidste sætning kommer abrupt og vi er ikke bekendt med forskning, der understøtter at disse lægemidler kan seponeres uden udtrapning. Derfor vil vi anbefale, at man i stedet skriver *"...at der ved seponering skal være opmærksomhed på rebound-effekt og en udtrapningsplan anbefales'*.

Med venlig hilsen
Dea Seidenfaden
Forperson

Dansk Psykolog Forening

Kære Sundhedsstyrelsen

Dansk Selskab for Fysioterapi (DSF) takker for muligheden for at give input til høringen om national klinisk anbefaling for kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse. DSF har ingen kommentarer til høringen og indsender derfor ikke et hørings svar.

Med venlig hilsen

Therese Katharina Bruhn Riddersholm
Faglig konsulent

Dansk Selskab for Fysioterapi
Holmbladsgade 70
2300 København S

tkc@fysio.dk - www.danskselskabforfysioterapi.dk



Kære SST.

På vegne af DMPG'erne har jeg en enkelt høringskommentar:

Man savner en aktiv stillingtagen til anbefaling om Guanfacin som et præparat der bruges både til børn unge og voksne i Danmark som alternativ til atomoxetin, når dette ikke tåles og centralstimulerende præparater er kontraindicerede. Dette da der synes at være bedre evidens for effekt af Guanfacin på ADHD end af Modafinil, som heller ikke bruges meget i Danmark.

Med venlig hilsen

Inger Brødsgaard

Overlæge, MPG

Tværregional projektleder for national indsats for kvalitetsløft i psykiatrien

DMPG - Danske Multidisciplinære Psykiatri Grupper

Tel. +45 5116 9490

inbroe@rm.dk

Palle Juul-Jensens Boulevard 175, DK-8200 Aarhus N

København, den 5. august 2024

Til NKR-sekretariatet, Sundhedsstyrelsen

Høringsvar vedr. NKA for kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse

DSAM takker for muligheden for at afgive høringssvar på NKA for kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse.

Som sædvanlig er det tydeligvis et grundigt stykke arbejde, der ligger bag anbefalingen.

Denne munder ud i:

”Svag anbefaling mod

Anvend kun efter nøje overvejelse ADHD-medicin i tillæg til antipsykotisk behandling hos patienter med skizofreni eller anden primær psykoselidelse og funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser”

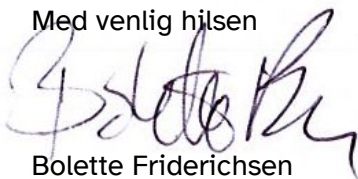
Derudover fremgår det under implementering, at det er vigtigt, at DSAM aktivt udbreder budskabet i NKA til almen praksis og bistår med implementeringen.

Hvis øvrige vejledninger på området skal overholdes, vil det altid være en speciallæge i psykiatri, der iværksætter denne kombinationsbehandling, og det vil i næsten alle tilfælde også være en psykiater, der varetager den videre behandling af denne patientgruppe.

Derfor mener vi, at Dansk Psykiatrisk Selskab er den naturlige samarbejdspartner i forhold til udbredelsen af budskabet i denne NKA, hvis den skal have klinisk gennemslagskraft. Det er ikke nyttigt aktivt at udbrede viden om en behandling, som aldrig iværksættes i almen praksis til almen praksis.

Dog er det vigtigt, at viden fra denne NKA fremgår af de opslagsværker, der ofte benyttes i almen praksis, f.eks. Lægehåndbogen. Dette kunne få klinisk betydning i de tilfælde, hvor en praktiserende læge imod alle retningslinjer skulle overtage en patient i kombinationsbehandling uden en klar plan fra psykiater. DSAM vil også sørge for, at der er overensstemmelse mellem DSAM's egne vejledninger på området og budskabet i denne NKA.

Med venlig hilsen



Bolette Friderichsen
Formand for DSAM



SIND – 12. august 2024

Høringssvar - National klinisk anbefaling – Kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse.

I SIND – Landsforeningen for psykisk sundhed er vi glade for denne mulighed for at kommentere på denne nationale kliniske anbefaling.

I udgangspunktet er vi tilfredse med konklusionen om ikke at anbefale denne form for kombinationsbehandling. Vi er også enige med arbejdsgruppen i at det foreliggende kvantitative evidensgrundlag ikke kan danne grundlag for en stærkere anbefaling. Det er vores opfattelse at selv denne anbefaling er et udtryk for et stort ønske fra nogen behandlere, patienter og pårørende om at kunne tilføje denne form for psykofarmaka i behandlingen af mennesker med psykoselidelser. Ud over de nedenstående punkter har vi også en stor bekymring for at selv denne anbefaling kunne åbne døren for en problematisk stigning i denne form for kombinationsbehandling. Frustration hos såvel behandlere, patienter og pårørende kan føre til et handlingspres, hvor man ud fra gode intentioner kommer til at behandle patienterne på måder der kan skade dem. Når der er så ringe muligheder og adgang til andre former for behandling og støtte, er det nok forståeligt, men i vore øjne en meget uhensigtsmæssig behandlingsstrategi.

Vi bifalder brugen af cases i anbefalingen. Vi så dog meget gerne at dette førte til at man også begyndte at anvende kvalitative forskningsresultater, også af andre støtte- og behandlingsinterventioner, i afdækningen og de vurderinger som ligger til grund for anbefalinger som denne. Kvantitative og kvalitative forskningsresultater ville i kombination kunne give et mere dækkende billede, og modvirke at den reduktion af målbare variabler, der er grundlaget for at lave kvantitative studier, skaber en unødvendig risiko for bias i selve grundlaget for vurderingerne. Det burde i vores øjne også være en naturlig del af vurderingsgrundlaget at sammenligne med forskningen indenfor non-farmakologiske interventioner, samt patientrapporterede outcomes, som jo er ved at blive implementeret herhjemme (PRO psykiatri -PROM)

Vi mener også at det er problematisk at behandlings-rationalet bygger på at de kognitive deficits, i form af opmærksomhedsforstyrrelser og problemer i de eksekutive funktioner, der kan ses hos patienter med psykoselidelser, alene differentieres ud fra om hvornår de beskrives i anamnesen, i sammenhæng med den kognitive testning. Uden at det beskrives hvorledes man vil/skal sikre sig i selve testningen, hvorledes de fundne deficit skyldes en ætiologisk baggrund i en psykoselidelse eller i en hyperkinetisk udviklingsforstyrrelse. (jvnf. p. 29 i anbefalingen)

Vi er også kritiske for brugen af betegnelsen 'patientpræferencer' når denne kun bruges til at beskrive om patienter (og pårørende?) efterspørger denne medicinske kombinationsbehandling. Vi kunne også her ønske en bredere forståelse at ønsker og behov fra patienterne. Dermed kunne 'patientpræferencer' i højere grad undgå at fremstå som systemets og behandlernes syn på patienter og pårørendes præferencer.

På vegne af SIND

Erik Mønsted Pedersen
1. næstformand

Kære sekretariat

Tak for tilsendte høringsbrev. Eftersom flere af Lægehåndbogens redaktører har været involveret i udarbejdelsen, har vi ikke yderligere kommentarer.

God sommer og med venlig hilsen
Lægehåndbogens sekretariat



Rikke Thorup

Kommunikationsmedarbejder
Læge- og Patienthåndbogen
Lægeforeningen
Kristianiagade 12
2100 København Ø
Tlf: 3544 8500
Tlf: +45 3544 8286(Direkte)
E-mail: rt@dadl.dk
Web: www.laeghaandbogen.dk
Web: www.patienthaandbogen.dk



Kære Sundhedsstyrelse

Tak for den fremsendte høring af anbefalinger for kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin.

Lægemiddelstyrelsen har tidligere været kommenteret udkastet, og vores tidligere foreslåede tilføjelser/ændringer er blevet implementeret. Vi har således ingen yderligere kommentarer til høringen.

Med venlig hilsen / Best regards

Stine Gregers Hørsøe

Specialkonsulent

Legal & International Adviser

T +45 44 88 91 44

sqh@dkma.dk

Lægemiddelstyrelsen

Center for Lægemiddelgodkendelse & Overvågning

Centerjura & Internationale Relationer

Danish Medicines Agency

Centre for Medicines Licensing & Pharmacovigilance

T +45 44 88 95 95

dkma@dkma.dk



LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY



NOTAT

Til: [Navn]

Direkte 38640091
Mail jeanett.oesterby.bauer@regionh.dk

Dato: 8. august 2024

Høring: NKA - Kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykose

Region Hovedstadens Psykiatri har få kommentarer til den udmærkede og vigtige NKA:

Afsnit 3, Baggrund, afsnit 5 s. 12: *Der er også klinikere, der oplever, at centralstimulerende lægemidler blot erstatter illegal anvendelse med risiko for udvikling af afhængighed af lægemidlet i stedet*

Det er en uheldig formulering som indikerer en afhængighedsrisiko for patienter som tilbydes lægemidler mod ADHD. Da der er tale om en videnskabeligt udokumenteret oplevelse blandt klinikere, foreslås en reformulering - med mindre, der reelt er videnskabelig dokumentation?

Afsnit 4: Det forklares, hvorfor man ikke bruger modafinil, men det bør også skrives hvorfor man fraråder lisdexamfetamin

Hos begge patientgrupper kan tillægsbehandling med ADHD-medicin nøje overvejes, hvis de kognitive forstyrrelser er funktionshæmmende, og hvis der ved kognitiv testning er påvist deficits specifikt inden for domænerne opmærksomhed og eksekutive funktioner: Det vil for prævalente patienter nogle gange være vanskeligt at sikre kognitiv testning, særligt i speciallægepraksis.

Sidste linje s. 13: *Tillæg af ADHD-medicin til antipsykotisk behandling er en specialistopgave, dvs forbeholdt speciallæger psykiatri: og børne- og ungdomspsykiatri*

Praktiske oplysninger, første afsnit: *startdosis begrænses til 50-100 mg. Startdosis af hvad?*

Side 15, Accept: *Der forskes i nye medicinske behandlingsmuligheder med alternative virkningsmekanismer for at forbedre den kognitive funktion: hos patienter med psykose?*

Hermed Høringssvar fra ut.

Mit første umiddelbare lille input er at der er ret væsentlig diskrepans mellem titlen på det vedhæftede dokument og den generelle NKA – i det vedhæftede nævnes ”og evt. samtidig rusmiddelproblematik”, dette går ikke rigtig igen for alvor, nogen steder som jeg umiddelbart kan finde i materialet – det er en meget relevant pointe, men formentlig et helt afsnit for sig selv. Jeg læser høringsmaterialet som primært beskæftigende sig med kombinationsbehandling – misbrug nævnes så sekundært (om end forbavsende gunstigt) i materialet at det ikke bør trække en overskrift i et bilag.

Jeg læser materialet som ganske velbearbejdet og gennemgås relevant, jeg synes de faglige konklusion og anbefalinger er tydelig i overskriftform.

– hvis jeg dog skulle sige noget er det at når jeg overordnet læser NKA'en så oplever jeg at man lige skal holde tungen lige i munden for at huske en meget vigtig adskillelse.

– I stort set alle tabeller og baggrundsmateriale etc så fremgår det at det egentlig ikke kan med sikkerhed eller lignende kan peges på at det skader, eller for den sagt skyld ”gavner overbevisende” – næsten maksimalt at det ikke gør nogen positiv forskel.

Casen i sig selv om en 17 årig pige, taler jo i min optik for at bruge kombinationsbehandlingen, men det skyldes hun er relevant diagnosticeret med først ADHD og efterfølgende udviklet psykoselidelse jf. subgruppen. Den anden case viser fint at det ikke er relevant eller anbefalet at anvende kombinationen som følge af at den 21 årige mand jo faktisk slet ikke har ADHD.

I en hurtig hverdag kunne det måske godt tydeliggøres med den afgørende og betydningsfulde forskel mellem behandling af patienter med både psykoselidelse og ADHD versus psykoselidelse med deraf følgende (symptomatisk?) funktionsnedsættende opmærksomhedsforstyrrelse, sådan som cases illustrerer mest tydeligt.

Anbefalingen bliver ”svag imod” særlig grundet den generelt dårlige evidens og problemer med diagnostisk skelnen – det bliver dog nok lidt for utydeligt at der er tale om en anbefaling til kombinationsbehandling isoleret set med funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelse, ikke regelret ADHD, men opmærksomhedsforstyrrelser som følge af den primære psykoselidelse – i den første boks side 13 nævnes ”hos patienter der ikke er diagnosticeret med ADHD/ADD....” – key issue er ikke at de ikke er diagnosticeret, det kan der være mange grunde til de ikke er blevet som børn eller på andre tidspunkter, key issue er at de ikke har diagnosen/ikke lider af ADHD – men har opmærksomhedsforstyrrelse af anden årsag – det er en afgørende forskel som skal være helt tydelig, evt skal der jo skeles/henvises til om/hvordan man anbefaler udredning af ADHD hos patienter med samtidig psykoselidelse således klinikerne kan klædes på til at skelne.

Så fra mit synspunkt ganske brugbar og velkommen NKA, dog vigtigt at det er særlig tydeligt med den nævnte adskillelse af symptomer og diagnoser (særlig side 13).

Venlig hilsen

Nicolas Hansen

Cheflæge

Psykiatrien i Region Sjælland
Psykiatrien Øst
Smedegade 16
4000 Roskilde

Mobil +45 9356 8534

Personlig e-mail nicolh@regionsjaelland.dk
www.regionsjaelland.dk



Enhed:
Voksne

Sagsbehandler:
Pauline Lunding

Sagsnr.:
2024 - 9031

Dato:
9. juli 2024

Hørings svar vedr. Anbefalinger for kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse

Social- og Boligstyrelsen takker for muligheden for at afgive hørings svar til Sundhedsstyrelsens 'Udkast til den nationale kliniske anbefaling for kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse'.

Generelle bemærkninger

Anbefalingens indhold er primært et medicinsk felt som SBST ikke har kompetencer til at vurdere fagligt, så SBST har ikke indholdsmæssige bemærkninger til selve den kliniske anbefaling vedr. kombination af præparater. SBST finder det meget positivt, at der løbende justeres og udmeldes kliniske anbefalinger baseret på bedste faglige viden, samt at opfølgning i relevante kliniske databaser ligeledes understøtter løbende udvikling af den psykiatriske behandling.

SBST bemærker, at der med fordel kan indarbejdes en tydeligere beskrivelse af, hvordan patientens/borgerens perspektiv bør indgå i valg af behandling, herunder vigtigheden af også at drøfte med patienten/borgeren og rådgive omkring den medicinske behandling, så borgeren oplever sig inddraget i valget af behandling.

Det fremgår således af notatet 'Hvad er en national klinisk anbefaling (NKA)?', at Sundhedsstyrelsens nationale kliniske anbefalinger er systematisk udarbejdede udsagn, der bruges som faglig rådgivning når sundhedsprofessionelle sammen med en patient skal træffe beslutninger om passende og korrekt sundhedsfaglig indsats i specifikke kliniske situationer. Patienter/borgere og pårørende kan også bruge anbefalingen, hvis de ønsker en større indsigt i eget forløb (Sundhedsstyrelsen, Evidensbaseret Medicin, juli 2021).

Forslaget om konkret at tydeliggøre patientens perspektiv i den kliniske anbefaling uddybes nedenfor.

Specielle bemærkninger (bemærkninger til de enkelte bestemmelser)

Side 2: Afsnit 'Ansvarsfraskrivelse': I dette afsnit, jævnfør nedenfor, indgår som sidste sætning, at 'Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling'.

'Sundhedsstyrelsens nationale kliniske anbefalinger er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske anbefalinger bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske anbefalinger er

offentligt tilgængelige, således at borgere og patienter også kan orientere sig i retningslinjerne. Nationale kliniske anbefalinger klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge anbefalingerne. De nationale kliniske anbefalinger er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode, som ikke er anbefalet være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. *Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling.* (fremhævning alene her i hørings svar)

Bemærkning: Man kan med fordel skrive vægtningen af at inddrage patientens perspektiv i valg af behandling mere frem i anbefalingen, gerne med en selvstændig overskrift, frem for under overskriften 'Ansvarsfraskrivelse'. Det vil være i overensstemmelse med såvel beskrivelsen i Sundhedsstyrelsens notat 'Hvad er en klinisk anbefaling?', jf. generelle bemærkninger ovenfor, ligesom det vil være i overensstemmelse med det øgede fokus på fælles beslutningstagning mm. på sundhedsområdet generelt.

Side 25, Afsnit 6. Implementering: Implementering af den nationale kliniske anbefaling for behandling af svære psykiske lidelser er som udgangspunkt et regionalt og kommunalt ansvar.

Bemærkning: Det bemærkes, at kommunernes primære opgave vil være at støtte op omkring den medicinske behandling, som borgerne modtager, herunder støtte op om relevant opfølgning f.eks. i forbindelse med ændringer af borgernes symptombillede, herunder også støtte borgeren i dialog med andre fagprofessionelle om den medicinske behandling.

Supplerende bemærkninger vedrørende problematik om udskrivning af medicin til borgere med ADHD

SBST vil afslutningsvis gøre opmærksom på en problemstilling om udskrivning af ADHD-medicin i almen praksis. SBST's VISO-rådgivning (Den nationale videns- og specialrådgivningsorganisation på det specialiserede sociale område) har haft gentagne henvendelser fra borgere og andre aktører om, at almen praksis i mange tilfælde ikke vil udskrive ADHD-medicin til borgere med ADHD, men henviser til den regionale psykiatri for dette. Almen praksis begrundede dette henholdsvis med, at man ikke må udskrive denne type medicin eller ikke ønsker at gøre det. På den baggrund tegner sig eventuelt et behov for en præcisering af regler og god praksis omkring dette. Det vil både være til gavn for borgere med ADHD og eventuelt kunne medvirke til at aflaste den regionale psykiatri for så vidt angår nogle medicinudskrivinger.

Sundhedsstyrelsen
NKRsekretariat
NKRsekretariat@sst.dk

Aalborg
Universitetshospital
Klinisk Farmakologisk Enhed
Mølleparkvej 8A
9000 Aalborg

Reference Birgitte Klindt Poulsen
Sagsnummer
Lok.-nr.: +45 97660837
Cpr-nr.:
26. juli 2024

Hørings svar

Sundhedsstyrelsens udkast til den nationale kliniske anbefaling for kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse i høring, 2024.

Overordnede kommentarer

Afklaring: Anbefalingens mål er "at understøtte en ensartet kvalitet i sundhedsvæsenet i forbindelse med anvendelse af ADHD-lægemidler i tillæg til antipsykotisk medicin hos patienter med skizofreni eller andre primære psykoselidelser og samtidige funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser, herunder komorbid ADHD/ADD."

Konklusionen er en "svag anbefaling mod" - "Anvend kun efter nøje overvejelse ADHD-medicin i tillæg til antipsykotisk behandling hos patienter med skizofreni eller anden primær psykoselidelse og funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelse." Det noteres, at betydningen for klinisk praksis vurderes som en intervention, de fleste patienter vil fravælge, men nogle vil ønske, samt at klinikerne og patienten i samarbejde skal træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Kommentar: Som noteret flere gange i rapporten, er undersøgelser, der belyser området få, og evidensen sparsom. Det kan betvivles, hvorvidt rapporten ændrer ved den kendsgerning, at nogle mener, det er absolut kontraindiceret i alle tilfælde, mens andre mener, det er en effektiv og sikker behandling. Mere forskning på området synes kærkommen frem for anbefalinger.

Af alle de identificerede RCT'er blev der ikke rapporteret data for det kritiske effektmål omhandlende ADHD-symptomer. Alle RCT'er forholdt sig kun til ikke-centralstimulerende, fraset ét der var et dose-finding-studie. Hverken RCT eller observationelle studier rapporterer om nævneværdig behandlingseffekt. Snarere ses, at behandlingen med ADHD-medicin ikke er direkte forværende for tilstanden.

Trods anbefaling ”imod” listes prioriterede behandlingsforslag, der både involverer kontraindikationer fra producenternes side og off-label brug. Det kan tolkes som en anbefaling.

Anbefalingen kan overvejes at blive opdelt i de to patientkategorier.

Modafinil placeres som sidste valg efter centralstimulerende behandling, trods evidensen primært ligger på studier af atomoxetin og modafinil. Det fremgår ikke, at evidensen skulle placere dem i hver deres ende af behandlingsrækkefølgen. Særligt når det må forventes at være off-label brug i begge tilfælde, da atomoxetin overvejende vil være ved behandlingsnaive patienter.

Øvrige kommentarer – i kronologisk rækkefølge

Populationen

Anbefalingen er tiltænkt patienter med ADHD-diagnose stillet før psykoselidelsen debuterede, samt patienter med psykoselidelser og forstyrrelser af kognitive funktioner, der minder om ADHD.

Det er uklart, hvorvidt ætiologien og patogenesen er ens i disse to grupper. Den diagnostiske validitet af opmærksomhedsforstyrrelsen må være størst ved ADHD diagnosticeret forud for psykoselidelsen. Diagnostik af opmærksomhedsforstyrrelse eller kognitive vanskeligheder ved samtidig psykoselidelse er ikke kvalificeret eller valideret i litteraturen. Der er ingen konsensus om standardiseret diagnostik eller rating scales og validering heraf.

Det synes ikke meningsfyldt at komme med anbefalinger for begge populationer samlet i den samme anbefaling og rettet mod disse tilstande, medmindre der udelukkende er tale om en anbefaling af safety ved kombinationsbehandling.

I den henseende at lave en anbefaling med viden om den begrænsede evidens, der er på området, virker det forståeligt at ville udvide populationen. For fremadrettet klinisk praksis og forskning fremstår det dog uhensigtsmæssigt at sætte lighedstegn mellem to populationer, der i litteraturen ikke er blevet beskrevet som værende forenelige. Vi vil foreslå, at indtil der foreligger viden på området, der bekræfter at grupperne er sammenlignelige, adskilles de to grupper.

Praktiske oplysninger

Bemærkning til afsnittet "Praktiske oplysninger": Modafinil findes kun i 100 mg tabletter uden delekærv.

"Bemærk, at modafinil i Danmark ikke er godkendt til behandling af ADHD, men til behandling af narkolepsi. For at mindske risikoen for bivirkninger, bør dosisoptrapning foregå over 2-3 uger, og startdosis begrænses til 50-100 mg."

Patientpræference

Noteret i rapporten er, at arbejdsgruppen forventer ensartede patientpræferencer, og at de fleste patienter vil ønske at afprøve behandlingen, særligt hvis de tidligere har tålt behandlingen og haft god effekt før debut af psykoselidelse. Dette er selvmodsigende i forhold til den overordnede anbefaling i rapporten, hvor det noteres: "Vi vurderer, at de fleste patienter vil fravælge interventionen, men nogle vil ønske den."

Desuden benyttes centralstimulerende lægemidler (methylphenidat og lisdexamfetamin) langt overvejende ved behandling af opmærksomhedsforstyrrelse, med methylphenidat som førstevalg. Denne kendsgerning må forventes at udfordre rapportens anbefaling om atomoxetin som førstevalg til de behandlingsnaive patienter fra både patienten, de pårørende og behandleren.

Ressourcer

Afklaring af de kognitive vanskeligheder ved patienter med psykoselidelse er noteret som værende en standardprocedure i forbindelse med anbefalingerne ved den nationale skizofrenidatabase. Ifølge RKKP-oplysningerne d. 10/7-2024 opnår 45% denne indikator inden for to år fra diagnositidspunktet, mod målet om mindst 80%. Det kunne frygtes, at den neurokognitive udredning ikke foretages på grund af ressourceknaphed og manglende evidensbaseret udredningsprogram rettet mod de førnævnte populationer.

Lighed i sundhed

Rapporten bibringer som førnævnt tvetydige konklusioner på baggrund af det manglende evidensgrundlag. Det fremstår ikke klart, hvilken retning rapportens konklusion ønsker, at behandlere skal bevæge sig ift. at opnå mere lighed i sundhed på tværs af sektorer.

Accept

Her angives, at der forskes i nye medicinske behandlingsmuligheder, og at non-farmakologiske interventioner har været afprøvet med varierende resultater. Det er uklart ud fra rapporten, hvad der her menes.

Med venlig hilsen

Klinisk Farmakologisk Enhed
Aalborg Universitetshospital
Mail: kliniskfarmakologiskenhed@rn.dk

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S



12. august 2024
Sagsnr.: 31-1001-976
Reference: MIHJ
Tlf.nr: +4572286622
E-mail: sjur@stps.dk

Høringssvar vedr. Anbefalinger for kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse

Styrelsen for Patientsikkerhed har modtaget Sundhedsstyrelsens høring over Anbefalinger for kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse.

Vi takker for muligheden for at komme med bemærkninger til anbefalingerne.

Styrelsens bemærkninger

Det kan overvejes, om der i anbefalingerne bør være en angivelse om eller henvisning til vejledning om helbredskrav til kørekort, hvoraf fremgår at ADHD kan være en trafikikkerhedsmæssig risiko. Den behandlings-ansvarlige læge skal derfor overveje patientens føreregnetthed i forbindelse med opstarten af ADHD-behandlingen, herunder om det vil være relevant med et midlertidigt lægeligt kørselsforbud i opstartsfasen.

Venlig hilsen

Mie Hindborg Johansen
Chefkonsulent, cand.jur.

**Styrelsen for
Patientsikkerhed**
Sundhedsjura

Islands Brygge 67
2300 København S

Tlf.nr: +45 7228 6600
E-mail: sjur@stps.dk

www.stps.dk

Bedømmelse av den nationale kliniske anbefaling Kombinasjonsbehandling med antipsykotika og ADHD-medisin til pasienter med primær psykoselidelse.

Jeg vil først få takke for muligheten til å være peer reviewer for den nationale kliniske anbefaling for "Kombinasjonsbehandling med antipsykotika og ADHD-medisin til pasienter med primær psykoselidelse". I min videre behandling av NKAen vil jeg bruke forslagene til fokuserende spørsmål, men først en overordnet kommentar.

Overordnet kommentar:

Den viktigste innvending etter å ha lest NKAen er at den blir veldig snever og muligens til lite hjelp i den kliniske hverdagen. Det klinikerne utfordres av som jobber med primære psykoselidelser er generelt betydelig nedsatt livskvalitet som delvis skyldes kognitiv svikt og negative symptomer relatert til stor grad av sedasjon. I tillegg er det stor risiko for at det kan oppstå misbrukslidelser knyttet til et eller flere rusmidler ofte realtert til selv medisinerer.

Spørsmålet er derfor om NKAen bør ha et bredere siktemål samtidig som det vil skape større utfordringer for å kunne gi gode Grade utforminger og krever betydelig mer arbeid. Alternativt er at man inkluderer sentrastimulerende midler som adjuvans til dagens behandling, særlig med tanke på å kunne behandle fatigue, sedasjon og mangel på tiltak (se: [Methylphenidate as Treatment for Clozapine-Induced Sedation in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia - PubMed \(nih.gov\)](#)).

NKAen gir i liten grad klinikerer verktøy for kunne avveie anbefalingene opp mot klinisk praksis. Bør sentralstimulerende behandling prøves med tanke på en skreddersydd tilnærming hvor hver pasient bør vurderes individuelt, med en nøye avveining av fordeler og risikoer? Den best dokumenterte effekten er at det i liten grad skadelig (i form av økt risiko for psykose og innleggelse). Bør det da være rom for mer klinisk utprøving gjerne i form av et kvalitetsregister?

Fokuserede spørsmål:

Om den systematiske litteratursøgning er dekkende for de fokuserede spørsmål.

Ja, den er dekkende, men jeg savner noe sidelitteratur med referanser til studier som kan vise effekter på pasientpopulasjoner som er nokså like som den som er vurdert i denne NKAen. Som i dette tilfelle effekten av sentralstimulerende behandling ved bipolar lidelse: [Dopaminergic agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis - PubMed \(nih.gov\)](#) og [Efficacy and safety of established and off-label ADHD drug therapies for cognitive impairment or attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in bipolar disorder: A systematic review by the ISBD Targeting Cognition Task Force - PubMed \(nih.gov\)](#)

Om udvalgt litteratur er relevant og udtømmende

Ja, for de PICO spørsmål som er stilt er det uttømmende, men jeg savner mer epidemiologisk kunnskap om komorbidet ved primære psykoselidelser og da særlig ADHD.

Om de statistiske metoder til at oppsummere evidens per outcome er egnet.

Ja, de statistiske metodene er egnet for å oppsummere evidens.

Om GRADE evidens vurderinger per outcome er i henhold med GRADE metoden.

Ja, det er både en god forklaring på GRADE og metoden er anvendt som forventet.

Om der er sammenheng mellom evidensgrunlaget (nøgleinformationer) og anbefalingene samt om det er presist beskrevet i rationale.

Ja, det er presist beskrevet, men som jeg nevner i den overordnede kommentaren kan det stilles spørsmål ved om det er til nytte for klinikere. En mer nyansert omformulering av hvordan klinikere skal forholde seg til evidensen ville vært nyttig.

Om manuskriptet er sproglig forståelig

Ja, det er forståelig og det statistiske er godt forklart. Side 5 og 13 er identiske. Det ville også vært enklere om PICO spørsmålene kommer tydeligere fram i starten av NKAen.

Om indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering er relevant og aktuelt.

Kapitlet om implementering er veldig generisk og spørsmålet er om dette er relevant for andre enn psykiatere og muligens psykologer som jobber i spesialisthelsetjenesten. Samtidig har anbefalingen svak evidens og medikamentene som er vurdert er det et som ikke har ADHD som indikasjon, Modafinil, ingen av de er sentralstimulerende som jo har best evidens for ADHD behandling og er førstevalg både for barn og voksne (i allefall i Norge). Kapitlet om forskning er som forventet når det er lite forskning på området, Finner ikke noe kapittel om monitorering.

Indstilling til statistisk peer review, hvis det finnes nødvendig i forhold til anvendte metoder

Det synes ikke nødvendig. Det er få studier og lite kontroversielle funn.

Med vennlig hilsen,

Lars Lien
Professor

Bedømmelse af National klinisk anbefaling for kombinationsbehandling med antipsykotika og ADHD-medicin til patienter med primær psykoselidelse -

- Om de fokuserede spørgsmål er dækkende for den kliniske problemstilling formuleret i kommissoriet. Vurderingen skal omfatte de forskellige elementer i PICO spørgsmålene.

Det fokuserede spørgsmål: "Bør man behandle med ADHD-medicin i tillæg til antipsykotisk behandling hos patienter med skizofreni eller andre primære psykoselidelser og samtidig funktionshæmmende opmærksomhedsforstyrrelser eller ADHD?" vurderes at være en yderst klinisk relevant problemstilling og overordnet at ligge indenfor den kliniske problemstilling som kommissoriet omhandler.

Patientpopulationen omfatter patienter med skizofreni og andre primære psykoselidelser, hvilket er en veldefineret patientgruppe. Modsat kriteriet opmærksomhedsforstyrrelser som er noget vanskeligere at operationalisere.

Der er i patientpopulationen også specificeret, hvilke patienter som ikke er omfattet af definitionen med specifik fremhævnning af lindring af negative symptomer. Der savnes en begrundelse for dette. Klinisk er der ikke sjældent et betydeligt overlap i symptomer mellem negative symptomer og opmærksomhedsforstyrrelsernes symptomer, særligt når det kommer til patienternes efterspørgsel efter behandling med disse lægemidler.

Det kan undres at der i populationsbeskrivelsen ikke er nævnt noget om rusmiddelbrug, herunder om anvendelse af ADHD medicin, som en form for substitution for centralstimulantia slet ikke er nævnt. Det nævnes dog andet steds i rapporten.

Det kan også undre at relevant antipsykotisk behandling ikke er yderligere specificeret. Det er velkendt at forbedring af kognition hos patienter med psykoselidelser ofte handler om at optimere grundbehandlingen. Det er således relevant at tillægsbehandling med ADHD medicin kun omfatter patienter hvor grundbehandlingen med antipsykotika er fundet *lege artis* udført, herunder valg af antipsykotikum og behandling med rette dosis.

Interventionen omfatter tillæg til antipsykotika behandling med ADHD-medicin, som er specificeret som atomoxetin, modafinil, methylphenidat og amfetaminer (dexamfetamin, lisdexamfetamin. At der kun inkluderes studier med tillæg til antipsykotika er helt relevant, men listen af de definerede præparater er ufuldstændig, eller uvist hvordan man er kommet frem til dem. Hvis man har valgt kun at medtage præparater, hvor der er risiko for forværring af psykose, så er atomoxetin ikke særlig relevant. Hvis man kun har taget præparater med som har opmærksomhedsforstyrrelse som indikation, så er modafinil ikke relevant. Der er flere andre præparater som er udeladt. Særligt guanfacin som har godkendt indikation til opmærksomhedsforstyrrelse og er slet ikke nævnt i rapporten. Af andre præparater som ikke er nævnt i rapporten fx klonidin, bupropion, venlafaxin og duloxetin. Det anbefales at der er en klar begrundelse for valg af præparater, og at den så entydigt omfatter de relevante præparater.

I forhold til outcomes er der valgt kliniske relevante områder med dertil hørende rating skalaer.

- Om den systematiske litteratursøgning er dækkende for de fokuserede spørgsmål.

I den systematiske litteratursøgning har man valgt termer "Central nervous system stimulant". Meget ofte anvendes i den angelsaksiske litteratur kun betegnelsen "stimulants", her underforstået at der er tale om central stimulerende lægemidler.

Man kan også overveje at tilføje termen "neuroleptics", da det er en ikke sjælden anvendt betegnelse for antipsykotika.

Bortset fra ovenstående betragtes den systematiske litteratursøgning som relevant og udtømmende.

- Om GRADE evidens vurderinger per outcome er i henhold med GRADE metoden.

GRADE evidens vurderinger vurderes at være udført i henhold til GRADE metoden.

- Om der er sammenhæng mellem evidensgrundlaget (nøgleinformationer) og anbefalingerne samt om det er præcist beskrevet i rationalet.

Overordnet er denne NKA begrænset af det sparsomme evidensgrundlag, herunder især de manglende randomiserede klinisk studier. I tillæg de manglende studier, hvor der specifikt er anvendt den subgruppe af skizofrenipatienter som ønskes undersøgt her. I NKA er der vægtagt både de gunstige effekter af ADHD-medicin og risici som fx forværring af psykotiske symptomer og selvmordsadfærd.

Inddragelsen af observationelle studier er udført på en velbalanceret måde. Det vurderes derfor at anbefalingen "Svag anbefaling i mod" er i tråd med den tilgængelig evidens på området.

Se desuden under Andet.

Anbefalingerne

- Om manuskriptet er sprogligt forståeligt.

Generelt er sproget forståeligt og skrevet respektfuldt overfor målgruppen og de relevante patienter.

- Om indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering er relevant og aktuelt.

Se under andet.

- Indstilling til statistisk peer review, hvis det findes nødvendigt i forhold til anvendte metoder

Det vurderes at der ikke er behov for særligt statistisk peer-reivew i forhold til de anvendte metoder.

Andet

Det anføres at behandling med ADHD-medicin til patienter med en primær psykoselidelse er en specialistopgave. Behandling med ADHD-medicin er kontroversiel og potentiel skadelig og må betragtes værende eksperimentel. Kunne man overveje at anvende dette ord i vejledningen?

En behandling med så tvivlsom evidens bør ikke kun være en specialistopgave, men bør være forbeholdt noget som sker i de relevante regionsfunktioner eller efter konferering, jf. Sundhedssyrelsens specialeplan. Dette ikke mindst for at denne behandling forbeholdes de patienter som er målgruppen og at behandlingen seponeres igen, hvis der ikke er tilstrækkelig effekt på funktionsniveauet.

Side 5 " Der bør monitoreres særlig omhyggeligt med relevante rating skalaer for at sikre, at den terapeutiske effekt overstiger bivirkningerne." Der bør overvejes at formulere mere tydeligt, at der bør anvendes ratingskalaer til både at monitorere bedring i funktionsniveau men også i forhold til bivirkninger, herunder især forværring af psykotiske symptomer. Der savnes også en tydeliggørelse at der ønskes en bedring på funktionsniveau og ikke kun patientens subjektive beskrivelse.

Side 5: "Lægemidlerne kan seponeres uden udtrapning." Jeg foreslår at der tilføjes "som udgangspunkt". Det er en sandhed med modifikationer.

Side 5: Formuleringen i denne sætning er for bombastisk: "Hos velbehandlede patienter kan der ikke opstilles retningslinjer for forsøg på pausering eller seponering af tillægsbehandling med ADHD-medicin, idet de kognitive forstyrrelser må forventes at vare livslangt. Der kan dog opstå ændringer i patientens livssituation, der kan betyde, at behovet for at tillægge ADHD-medicin reduceres, hvilket kan gøre et seponeringsforsøg relevant."

Med alt psykofarmaka er det relevant at sikre sig over tid, at der fortsat er indikation hos den enkelte patient. Her vil man aldrig, "bare seponere", men forsøge sig med en langsom og gradvis reduktion i stedet for et seponeringsforsøg.

Side 5 sidste afsnit: Patienten bør også informeres om at der er begrænset evidens for behandling med ADHD-medicin. For de centralstimulerende lægemidler bør der ligeledes informeres om at der er tale om afhængighedsskabende medicin, jf. "Vejledning om ordination af afhængighedsskabende medicin".

Side 13 sidste sætning, hvor det fremgår at behandlingen med ADHD-medicin til antipsykotisk behandling er en specialistopgave. Denne sætning bør præciseres så den passer til populationen, hvilket er patienter med primær psykoselidelse som får ADHD medicin i tillæg til antipsykotisk behandling. Det bør præciseres om disse patienter kan afsluttes til den praktiserende læge, hvilket jeg ikke vil synes vil være forsvarligt.

NKA'en forholder sig ikke til de patienter som er diagnosticeret med skizofreni, men ikke modtager antipsykotisk behandling. Passer anbefalingerne også til den patientgruppe?

Side 14 andet afsnit: En ting er at monitorere for en initial effekt, en anden er at monitorere for en varig effekt af behandlingen. Det fremgår slet ikke af vejledningen. Særligt for de centralstimulerende lægemidler er det vigtigt at sikre sig, at det ikke blot er en initial/placebo/præstationsfremmende effekt, men faktisk en behandling der medfører et øget funktionsniveau. Det kræver monitorering over tid. Udvikling/forværring af psykotiske symptomer sker heller ikke nødvendigvis kun over nogle få uger.

Der er tale om en behandling med yderst begrænset evidens, hvorfor monitoreringen bør være væsentlig mere omfangsrig og detaljeret.

Side 14 Patientpræference: De fleste klinikere der behandler patienter med primær psykoselidelse oplever, at patienterne efterspørger behandling med især de centralstimulerende lægemidler. Særligt patienter som har eller tidligere har haft et rusmiddelbrug af centralstimulerende stoffer. Disse patienter udgør en udfordring og bør nævnes her.

Side 15 næste sidste afsnit. Observationelle studier er forbundet med "confounding by indication". Man må formode at lægerne i de observationelle studier har været særligt tilbageholdende med at behandle med centralstimulerende lægemidler hos patienter med primær psykoselidelse, når der ikke har været en anbefaling om det, og derfor kun udvalgt de patienter som havde størst sikkerhed for at kunne tåle behandlingen. Denne bias bør tydeliggøres.