
Har antipsykotika effekt mot akutt psykose?

KRONIKK

TROND F. AARRE

trond.aarre@helse-forde.no

Trond F. Aarre er spesialist i rus- og avhengnadsmedisin og i psykiatri. Han er avdelingssjef ved Nordfjord psykiatrisenter og fagsjef i Psykisk helsevern, Helse Førde.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Den vitenskapelige evidensen tyder på at effekten av antipsykotika ved akutte psykosar er så svak at midla knapt kan forsvare namnet sitt.



Illustrasjon: Tidsskriftet / iStock

I januar 2025 publiserte Helsedirektoratet retningslinjer for medikamentell behandling ved psykosar [\(1\)](#). Direktoratet skriv: «Erfaring viser at det oppleves uforsvarlig å ikke tilby antipsykotika». Når det står «*oppleves uforsvarlig*» og ikkje «*er uforsvarlig*», kan forklaringa vere at evidensen for behandlinga er svakare enn ein skulle tru. Sjølv om antipsykotika vert sett på som ein sjølvsgagt, for ikkje å seie obligatorisk, behandling for akutte psykosar, viser forskinga at det er få som har avgjerande nytte av midla [\(2–6\)](#).

Kunnskap om nytten av antipsykotika er påtrengande viktig. Midla vert jamvel brukte i tvangsbehandling. Skal det vere akseptabelt, må vi stille ekstra høge krav til kunnskapsgrunnlaget og kjennskapen til det.

«Midla vert jamvel brukte i tvangsbehandling. Skal det vere akseptabelt, må vi stille ekstra høge krav til kunnskapsgrunnlaget»

Kva seier Helsedirektoratet?

Helsedirektoratet tilrår antipsykotika ved fyrste psykoseepisode, men vedgår at det ikkje finst placebokontrollerte studiar til støtte for dette. «Historisk har randomisering til placebo vært oppfattet som etisk betenkelig for personer med

første psykoseepisode fordi studier fra grupper med gjentatte psykoseepisoder viste tydelig effekt av antipsykotika. Placebogrupper vil i praksis få forsinket oppstart med effektiv behandling, og overfor en pasientgruppe med debut av alvorlig psykisk lidelse, ble dette vurdert som etisk problematisk» (1). Direktoratet meiner dermed at det ikkje finst empirisk støtte for tilrådinga, men at det heller ikkje er turvande, ettersom effekten sikkert er like god ved fyrste som ved seinare episodar. Effekten av midla ved gjentekne episodar er ikkje så sikker som direktoratet gjev uttrykk for, slik eg no skal vise.

Metodologiske problem

Randomiserte studiar har mange inklusjons- og eksklusjonskriterium. Kriteria, som til dømes utelukkar personar som samstundes oppfyller kriterium for andre psykiske lidingar eller rusproblem, vil systematisk auke sannsynet for effekt av medikamenta eller redusere betringa i placebogruppa (7).

Eit meir alvorleg problem er at forsøkspersonane som oftast tek antipsykotika i utgangspunktet. Dei må avslutte bruken brått for å bli med i undersøkinga (8), noko ein frårår å gjere i klinisk praksis. Det kan «være vanskelig å skille symptomer som skyldes nedtrapping eller seponering fra symptomer på tilbakefall eller nye sykdomsepisoder. Det er også mulig at det finnes en reboundeffekt og eventuelt et seponeringssyndrom» (9). Ved randomisering til placebo kan bråseponering utløyse forverring av tilstanden, som aukar skilnaden mellom placebogruppa og medikamentgruppa (8).

Slike metodologiske problem kan føre til at nytten av legemidla blir overvurdert. Effekten av antipsykotika i kontrollerte studiar er større enn den vi ser i klinisk praksis (10).

Kva er meningsfull betring?

For at ein behandlingseffekt skal vere meningsfull, må effekten etter mitt syn vere større enn den ein ser ved placebo. Skilnaden må vere av ein viss storleik for å vere klinisk interessant. Dersom korkje lege eller pasient er i stand til å oppfatte skilnaden, er den lite verd.

Effekten vert oftast vurdert med symptomgraderingsskalaen PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). I analysar av korleis PANSS-skårar korrelerer med betring av plagene har ein konkludert slik: Ei minimal betring, som er langt mindre enn det ein er ute etter i klinisk praksis (11), svarer til ein 20 % reduksjon i PANSS-skår eller ein reduksjon på minst 15 poeng. Ved reduksjon i PANSS-skår på 50 % eller meir, eller med minst 33 poeng, vert pasienten oppfatta som mykje betre (12).

Betring i placebogruppene

Mange kjem seg utan antipsykotika. Betringa i placebogruppene skriv seg frå at kriser ofte går over med tida og at det ofte hender noko i livet, uavhengig av behandlinga, som lindrar plagene. Dessutan får deltakarane merksemd frå engasjerte fagfolk som formidlar ei forklaring på plagene, styrkar vona om betring og gjev systematisk oppfølging og emosjonell støtte. Desse uspesifikke effektane gjev betring både i placebo- og medikamentgruppene. Berre om lag 40 % av betringa ein ser ved bruk av antipsykotika, skriv seg frå sjølv molekylet [\(13\)](#).

«Betringa i placebogruppene skriv seg frå at kriser ofte går over med tida og at det ofte hender noko i livet, uavhengig av behandlinga, som lindrar plagene»

Placebo hadde i ein metaanalyse effektstorleik 0,59 ved schizofreni, som er vesentleg høgare enn effekten av å leggje til antipsykotika: «Pre-post effect sizes, whether for placebo or active treatments, are in a *different order of magnitude* than effect sizes resulting from the comparison of an intervention group with a control group» [\(14\)](#).

Kor mange får meiningsfull effekt?

Spørsmålet er om effekten av antipsykotika er klinisk interessant, ikkje berre statistisk signifikant. Eg meiner at ei minimal betring ikkje er godt nok.

Ein metaanalyse av behandling av personar med fleire psykoseepisodar (167 studiar, 28 102 pasientar) viste at om lag halvparten hadde minst 20 % reduksjon i PANSS-skår (minimalt betre) [\(3\)](#). Berre 23 % av deltakarane oppnådde 50 % reduksjon (mykje betre). Antallet som må behandlast (*number needed to treat*), var fem for minimal betring og elleve for stor betring. Leichsenring og medarbeidarar hevdar at effektstorleikane for dei fleste midla i denne metaanalysen var så små at dei neppe hadde klinisk betydning [\(6\)](#).

I ein metaanalyse av studiar der ein jamførte olanzapin eller amisulprid med andre antipsykotika eller placebo (16 studiar, 6 221 pasientar), var tilstanden hjå 20 % av pasientane på antipsykotika uendra eller forverra [\(5\)](#). Verre var det at 43 % av pasientane ikkje ein gong vart minimalt betre, og berre ein tredel vart mykje betre. Forfattarane konkluderte med at svært mange ikkje responderer når ein set stringente kriterium for betring.

Helsedirektoratet skriv at ved fyrstegongspsykose vil over 80 % ha effekt, definert som minst 20 % betring på PANSS-skår [\(1\)](#). Dette svarer altså til ei minimal betring. Ein 50 % reduksjon, som tilseier at personen har blitt mykje betre, såg ein hjå om lag 50 % av deltakarane. I studien det vert vist til, var det inga placebogrupper, slik at vi ikkje veit kor mykje av betringa som skriv seg frå medikamenta [\(15\)](#).

Tilsette i Food and Drug Administration (FDA), som godkjenner nye legemiddel i USA, har sett på kor stor skilnaden var mellom antipsykotika og placebo. Studiar gjennomførte i Nord-Amerika mellom 1999 og 2007 viste i gjennomsnitt berre seks poeng større reduksjon på PANSS-skår med medikament enn med placebo (4). Denne skilnaden er altså ikkje ein gong rekna som «minimal betring». Den er så liten at den vil vere vanskeleg å oppdage og neppe er klinisk interessant.

Ved schizofreni vil ein standardisert gjennomsnittleg skilnad (SMD) i effektstorleik mellom antipsykotika og placebo på 0,73 svare til ei minimal klinisk betring på 15 poeng i PANSS-skår. Leichsenring og medarbeidarar fann i analysen sin ein standardisert gjennomsnittleg skilnad på 0,38–0,45, som dei meiner ikkje lét seg påvise av klinikarar og soleis kan vere utan klinisk verdi (6).

Den svake effekten fører til at om lag 25 % av pasientane tek fleire enn eitt antipsykotisk middel (16). Kombinasjonsbehandling er forbunde med alvorlege plager og dårlege utsikter, men løyser ikkje desse problema, og er i tillegg forbunde med mange uønskete verknader og høgare mortalitet (16).

Godt nok for tvangsbehandling?

Helsedirektoratets kommentar til psykisk helsevernlova gjer det klart at «det kreves mer enn vanlig sannsynlighetsovervekt for den forventede virkningen av behandlingen. I tillegg stilles det krav om at behandlingen skal føre til en vesentlig endring i pasientens tilstand» (17). Dersom ein krev meir enn minimal betring, er det ein påfallande stor del av pasientane som ikkje får meiningsfull effekt av antipsykotika. Kravet om stort sannsyn for effekt av tvangsbehandling etter psykisk helsevernlova § 4 - 4 er etter mitt syn neppe oppfylt.

«Dersom ein krev meir enn minimal betring, er det ein påfallande stor del av pasientane som ikkje får meiningsfull effekt av antipsykotika»

Samstundes er det tvillaust personar som har utvitydig og verdfull effekt av medikamenta. Nokre har lite effekt mot vrangtankar og hallusinasjonar, men gunstig effekt på irritabilitet, aggressivitet og uro. Betring av slike plager kan avgjere om personen er til fare for seg sjølv eller andre og om personen kan ta imot naudsynt hjelp. Sjølv ufullstendig effekt kan vere det som skal til for at personen kan leve eit verdig liv utanfor institusjon. Dette må vi ta med når vi tolkar evidensen.

Minimale effektar hjå dei fleste

Små medikamenteffektar og store placeboeffektar tilseier at vi framleis bør gjennomføre placebokontrollerte studiar av antipsykotika. Dei skuffande funna frå dei vitenskaplege studiane gjer at vi ikkje lenger kan ta for gjeve at midla har meiningsfull effekt for dei fleste som er plaga med psykose.

Problemet er ikkje mangel på evidens for effekt, men evidens for mangel på meiningsfull effekt for dei fleste pasientane. Midla har ein rad uønskte verknader som ein lyt halde opp mot den diskutabile nytteverdien.

Etter meir enn 60 år med antipsykotika kan vi framleis ikkje vise til meir enn minimale effektar hjå dei fleste pasientane. Den som meiner at antipsykotika er meir verksame enn dette, bør leggje fram like gode eller betre studiar som kjem til motsett konklusjon. Det er ikkje lenger nok å ønskje eller tru at desse midla verkar slik vi vil. Tida er komen for å *vise* det. Inntil nokon klarer det, går eg over frå å kalle dei antipsykotika til å bruke nemninga industrien sjølv innførte: nevroleptika. For effekten mot akutt psykose er det grunn til å tvile på.

REFERENCES

1. Helsedirektoratet. Psykoselidelser – legemiddelbehandling. Nasjonal faglig retningslinje.
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/psykoselidelser-legemiddelbehandling/behandling-med-legemidler#pasienter-med-psykoselidelse-bor-tilbys-behandling-med-antipsykotika-referanser> Lest 22.1.2025.
2. Leucht S, Arnter D, Engel RR et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 429–47. [PubMed][CrossRef]
3. Leucht S, Leucht C, Huhn M et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 927–42. [PubMed][CrossRef]
4. Khin NA, Chen YF, Yang Y et al. Exploratory analyses of efficacy data from schizophrenia trials in support of new drug applications submitted to the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 856–64. [PubMed][CrossRef]
5. Samara MT, Nikolakopoulou A, Salanti G et al. How Many Patients With Schizophrenia Do Not Respond to Antipsychotic Drugs in the Short Term? An Analysis Based on Individual Patient Data From Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull* 2019; 45: 639–46. [PubMed][CrossRef]

6. Leichsenring F, Steinert C, Rabung S et al. The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults: an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. *World Psychiatry* 2022; 21: 133–45. [PubMed][CrossRef]
7. Taipale H, Schneider-Thoma J, Pinzón-Espinosa J et al. Representation and Outcomes of Individuals With Schizophrenia Seen in Everyday Practice Who Are Ineligible for Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry* 2022; 79: 210–8. [PubMed][CrossRef]
8. Danborg PB, Gøtzsche PC. Benefits and harms of antipsychotic drugs in drug-naïve patients with psychosis: A systematic review. *Int J Risk Saf Med* 2019; 30: 193–201. [PubMed][CrossRef]
9. Norsk psykiatrisk forening. Kliniske råd for nedtrapping og seponering av antipsykotiske legemidler. Rapport 2020-1.
<https://www.legeforeningen.no/contentassets/ed8d9189acce404b88f405184b7e26ab/kliniske-rad-for-nedtrapping-av-psykotrope-legemidler-r1-utentc-1-2.pdf> Lest 3.1.2025.
10. Efthimiou O, Taipale H, Radua J et al. Efficacy and effectiveness of antipsychotics in schizophrenia: network meta-analyses combining evidence from randomised controlled trials and real-world data. *Lancet Psychiatry* 2024; 11: 102–11. [PubMed][CrossRef]
11. Lepping P, Sambhi RS, Whittington R et al. Clinical relevance of findings in trials of antipsychotics: systematic review. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 341–5. [PubMed][CrossRef]
12. Leucht S, Kane JM, Etschel E et al. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2318–25. [PubMed][CrossRef]
13. Helse- og omsorgsdepartementet. NOU 2019: 14.
Tvangsbegrensingsloven - Forslag til felles regler om tvang og inngrep uten samtykke i helse- og omsorgstjenesten.
<https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nou-2019-14/id2654803/> Lest 10.2.2025.
14. Bschor T, Nagel L, Unger J et al. Differential Outcomes of Placebo Treatment Across 9 Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry* 2024; 81: 757–68. [PubMed][CrossRef]
15. Zhu Y, Li C, Huhn M et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 835–44. [PubMed][CrossRef]
16. Højlund M, Köhler-Forsberg O, Gregersen AT et al. Prevalence, correlates, tolerability-related outcomes, and efficacy-related outcomes of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2024; 11: 975–89. [PubMed][CrossRef]

17. Helsedirektoratet. Psykisk helsevernloven med kommentarer. § 4-4.
Vilkår for vedtak om undersøkelse og behandling uten eget samtykke.
<https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/psykisk-helsevernloven-med-kommentarer/gjennomforing-av-psykisk-helsevern/4-4-vilkar-for-vedtak-om-undersokelse-og-behandling-uten-eget-samtykke> Lest 24.2.2025.

Publisert: 27. mars 2025. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.25.0047

Mottatt 22.1.2025, første revisjon innsendt 16.2.2025, godkjent 24.2.2025.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 1. juli 2026.