

Läkemedel vid Schizofreni/Psykos

En rekommendation för vuxenpsykiatri

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

FÖRORD TILL ANDRA UPPLAGAN	4
ALLMÄN INTRODUKTION	5
SCHIZOFRENI	6
BEHANDLING SCHIZOFRENI/PSYKOS	7
AKUT LÄKEMEDELSBEHANDLING	10
UNDERHÅLLSBEHANDLING	13
KLOZAPIN	15
NYA ANTIPSYKOTIKA	17
DEPOTINJEKTIONER	18
BYTE AV ANTIPSYKOTIKA	21
POLYFARMACI	22
BIVERKNINGAR OCH DESS KONSEKVENSER	23
NÅGRA UTVALDA GRUPPER	
1. UNGA VUXNA 16-18 ÅR 2. GRAVIDA 3. ÄLDRE	26
LITTERATURLISTA	28

RMPG (regional medicinsk programgrupp) psykiatri i sydöstra sjukvårdsregionen har gett en arbetsgrupp med representanter från Landstinget i Kalmar län, Region Östergötland och Region Jönköpings län i uppdrag att sammanställa rekommenderade läkemedel för området schizofreni/psykos.

Arbetsgruppen har förankrat innehållet med kollegor inom psykiatrin. Därefter har respektive expertgrupp (eller motsvarande) inom psykiatri i de tre regionerna granskat och godkänt dokumentet innan respektive läkemedelskommitté gjort detsamma, liksom RMPG psykiatri.

Förord till 2:a upplagan - 2:a tryckning

Vi är glada att det nu är dags för nytryckning då den gamla upplagan är slut!

Schizofreni och andra psykoser är ett av de områden där psykofarmaka är vanliga, viktiga och gör stor positiv skillnad. Men avbrott i behandlingen leder ofta till återfall och kanske efter återinsatt behandling en något sämre nivå än före avbrottet. Biverkningar och svag effekt är vanliga orsaker till utsättning. Sjukdomen i sig ger klen sjukdomsinsikt, men väl sjukdomskänsla. Läkemedlet blir lätt något man känner sig (och tror att man blir) sjuk av.

Det är därför viktigt med upplysta patienter och anhöriga och en optimal läkemedelsbehandling, varken för mycket eller för lite! Och kunnig och lyhörd vård av dessa psykiatrins nyckelpatienter, hos alla inblandade.

Vi har hört många glädjande vittnesmål på att denna bok mottagits väl hos både läkare och annan personal och att den bidragit till en bättre vård för våra patienter. Formatet och tydligheten har nämnts särskilt. "Tyvärr går utvecklingen så långsamt" att boken är aktuell ännu en period.

Vi vet att nya riktlinjer är på väg från Socialstyrelsen, men enligt förhandsinfo är vår lilla bok fortfarande aktuell. Det går en väg bort från första generationens medel mot den andra, och allt viktigare att förhindra/ behandla de metabola biverkningar som tyvärr många av dessa har.

Samt att behandla psykosocialt och ta med familjen för ännu bättre effekt.

Västervik den 6 september 2018

Svante Bäck

Överläkare, Västervik

ALLMÄN INTRODUKTION

Förhoppningen är att detta kompendium ska vara till hjälp för vuxenpsykiatri, en kompasskurs att följa i normalfallet. Kanske extra viktig för våra utbildningsläkare: AT, egna ST-läkare och randande ST-läkare, hyrläkare m.fl. Vi är väl medvetna om att man som specialist inte bara ser normalfall och därför ibland behöver avvika från detta.

I våra rekommendationer har vi både tagit med aktuella rekommendationer från Socialstyrelsen, SBU, Läkemedelsverket m fl (se litteraturlistan längst bak). Vi har även vävt in en del egen och andras kliniska erfarenhet. Det kan ses som "tips från coachen". I generella termer något som en bakjour skulle kunnat ge sin framjour. Det finns även med några råd för de utvalda grupperna: unga vuxna 16-18 år, gravida och äldre. Unga i åldern 16-18 år kan kortvarigt hamna inom vuxenpsykiatri vid akuta tillstånd i vissa länsdelar. Dessa patienter ska dock alltid skötas i samråd med BUP-läkare.

Dessa rekommendationer ska vara ett stöd. De ersätter inte lokala vårdprogram. Litteraturlista finns både med allmänna och mer specifika lästips som rekommenderas när man söker utförligare information.

SCHIZOFRENI

Schizofreni är en av våra svåraste folksjukdomar men också ett kliniskt kluster/syndrom. Rent genetiskt tros uppemot hundra gener vara inblandade, epigenetiken tillkommer. Sjukdomen är ofta livslång, med stort funktionshinder för många. Dålig följsamhet till läkemedelsbehandlingen är troligen vanligaste återfallsorsaken.

Bipolärt syndrom är en viktig differentialdiagnos till schizofreni.

Syndromet är svårt att avgränsa, bl.a. mot diagnoserna egentlig depression, ADHD samt schizofreni. Behandlingen är mångårig och ofta livslång, varför det är avgörande att diagnosen är rätt och behandlingen optimal. En starkt ökad självmordsrisk finns med i bilden både för schizofreni och bipolär sjukdom.

BEHANDLING SCHIZOFRENI/PSYKOS

Socialstyrelsen rekommenderar framförallt tre preparat ur andra generationens antipsykotika (SGA) vid psykosbehandling: risperidon, olanzapin och aripiprazol. Handelsnamnen från originaltillverkarna är Risperdal®, Zyprexa® samt Abilfy®. Då patenten fallit finns många generika på marknaden varför dessa omnämns med substansnamnet. För nyinsjuknade rekommenderas någon av dessa tre, medan personer med långvarig sjukdom rekommenderas risperidon eller olanzapin. Aripiprazol har något svagare antipsykotisk effekt än de övriga två. För många patienter verkar dock aripiprazol, enligt klinisk erfarenhet, ha tillräcklig antipsykotisk effekt.

För svårbehandlad schizofreni respektive vid anamnes på suicidalitet är klozapin förstahandsval. Detta innebär att **suicidala patienter** med schizofreni bör få klozapin utan att först ha prövat andra antipsykotiska preparat enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer. Vid behandlingsresistent schizofreni är det bara klozapin som har indikation. Ofta har patienterna testat många olika antipsykotika innan de får pröva klozapin, som bör provas tidigare i behandlingen.

OBS! - det är vanligt att klozapin prövas först efter 5-10 års behandling. Detta kan göra det svårare att få effekt och kanske beröva patienten många friskare år. Patienter som behandlas med klozapin har en lägre frekvens av total dödlighet liksom dödlighet i självmord (se klozapin-avsnittet).

Rökning gör att klozapin och olanzapin utsöndras snabbare ur kroppen än hos ickerykare. Rökare behöver då oftast en högre dos för att få samma effekt av dessa läkemedel som en ickerykare får. Därför ska både rökstopp och rökstart uppmärksammas av personal då läkemedlen kan behöva dosjusteras.

Slutar en storrökare plötsligt röka, finns risk att dessa läkemedelskoncentrationer stiger kraftigt. Om någon som inte rök tidigare börjar röka mycket, finns däremot risk för sämre effekt om inte dosen samtidigt höjs.

Ökad ålder medför försämrad lever- och njurfunktion (och därmed förändrad läkemedelsmetabolism samt sämre utsöndring av läkemedel via urinen). Den totala kroppsvätskan minskar medan andelen kroppsfett ökar, vilket också ofta medför att dosjusteringar bör göras. Samsjuklighet och sammedicinering, ledande till läkemedelsinteraktioner i vissa fall, är andra viktiga faktorer att beakta när man doserar antipsykotika.

Livsstilsfrågor har avgörande betydelse för behandlingen. Det gäller exempelvis rökning, alkohol, droger, fysisk aktivitet, tandvård och kost. Även boende, ekonomi, arbete/studier, vänner och socialt nätverk bör kartläggas. Samarbeta gärna med primärvård, annan somatisk sjukvård, kommun m.fl.
"Så att patienten inte går hem till samma gamla soffa igen."

Vården av patienten blir väsentligt bättre om man tidigt kan få en allians med både patient och anhöriga/närstående. Här behövs såväl stödande som stora pedagogiska insatser för att öka följsamhet beträffande medicinering. Dessutom känner anhöriga patienten avsevärt bättre än vad vi gör och kan vara behjälpliga med utvärdering av effekt och notera biverkningar.

Vi rekommenderar att man träffar patient och anhöriga tillsammans åtminstone de första gångerna. Gärna hembesök under den tidiga kontakten. Jämför med begreppet Tidig Intervention, som är en metod att fånga nyinsjuknade psykospatienter och om möjligt förhindra inläggning. Om man behöver enskilt samtal med anhöriga måste detta bli känt för patienten. Detta

ökar tilliten till vården och ökar följsamheten till behandlingen. Vi måste anstränga oss att förklara vikten och syftet med läkemedelsbehandlingen och att man måste fortsätta medicinera även efter förbättring.

Den i särklass vanligaste **orsaken till återfall** är avbruten eller oregelbunden läkemedelsbehandling, även om det också kan vara så att läkemedlet inte hjälper tillräckligt väl. Att arbeta kontinuerligt med motivation är en hörnsten i behandlingen. Läkemedel möjliggör ofta de psykosociala insatserna. Läkemedel och individuellt anpassade psykosociala insatser i kombination ger den bästa effekten. Observera att målet för behandlingen är symtomfrihet och bevarad kognitiv och social funktion. Den begränsande faktorn för att nå ända fram är ofta läkemedelsbiverkningar. Följsamhet till läkemedelsbehandlingen förbättrar dock möjligheten att nå målet.

AKUT LÄKEMEDELSBEHANDLING

Vid akut psykos är det ibland svårt att avgöra om det är en kris med psykossymtom eller början på en kronisk sjukdom. Därför är det klokt, om möjligt, att börja med ett dygn av bensodiazepinbehandling som observations- och diagnostid. Att reglera sömn och ångest och hinna ha kontakt med anhöriga kan innebära att diagnostiken blir helt annorlunda än vid första intrycket. I vissa fall är dock anti-psykotika nödvändigt direkt och observationstid inte realistiskt.

Hasch och dess släktingar ökar kraftigt risken för psykos/schizofreni. Extra illa är det med de starkare varianterna som SKUNK med ca 20 % canabioler. De konstgjorda ämnena som SPICE är än värre.

Alltså:

- ta drogscreening på patienten tidigt under vårdtillfället
- om patienten avstår från dessa droger blir behandlingen effektivare och återfallen färre!

I. Peroral behandling i första hand:

* betyder vanlig dosering

- Munsönderfallande **Olanzapin** 10-15*-20 mg/dygn i engångsdos
eller
- Munsönderfallande **Risperidon** 3-4*-5 mg/dygn i engångsdos
gärna kombinerat med
- T. **Stesolid** (diazepam) 10 mg vb max 30 mg/dygn

II. Vid svår oro:

- T. **Temesta** (lorazepam) 1-2 mg vb max 6 mg/dygn
eller
- Med kliniklicens: Munsönderfallande **Temesta** (lorazepam)
eller
- T. **Nozinan** 25 mg 100-200 mg/dygn
eller
- Med kliniklicens: Mixtur **Nozinan** 5 mg/ml (levomepromazin)
50-100 mg vb max 200 mg/dygn

Beakta risk för blodtrycksfall och därmed risk för fallskador för levomepromazin.

III. Kortverkande injektion:

- **Cisordinol Acutard** (zuklopentixol) 50-100 mg intramuskulär injektion engångsdos

Sitter i 2-3 dygn men effekten kan dröja några timmar. Överväg att kombinera med bensodiazepiner.

eller

- **Haldol** (haloperidol) intramuskulär injektion 5 mg/ml 5-(10) mg. Kan upprepas vid behov efter 1h. Maximalt 20 mg/dygn. Obs! Hög risk för extrapyramidala biverkningar, t.ex. akut dystoni, katatona symtom och akatisi (myrkrypningar). Vid misstanke om dystoni och katatoni ge inj. Akineton intramuskulärt 5 mg/ml 2,5-5 mg. Obs! Akineton hjälper inte mot akatisi. Ge gärna Stesolid.

eller

- **Zyprexa** (olanzapin) 10 mg (1 ampull) intramuskulär injektion
Obs! Bensodiazepiner ska inte ges inom en timme efter i.m. olanzapin.

IV. Kombinationer:

Cisordinol Acutard eller **Haldol** enligt ovan, kan med fördel kombineras med:

- Med kliniklicens **Ativan** (lorazepam - Temesta) intramuskulär injektion 2 mg/ml, 1-2 ml intramuskulärt något långsamt. Kan upprepas vid behov efter en kvart. Enligt Svenska psykiatriska föreningen är lorazepam intramuskulärt att föredra vid agitation framför diazepam p.g.a. bättre absorption från muskulatur
eller

- **Stesolid** 5mg/ml injektion 2-4ml intramuskulär engångsdos

Kombinationen haloperidol i.m. 5-10 mg + prometazin i.m. 25-50 mg (kliniklicens Phenergan) har dokumenterad god effekt.

UNDERHÅLLSBEHANDLING

I första hand peroral behandling med:

* betyder vanlig dosering

- T. **Aripiprazol** 10-15*-30 mg på morgonen eller
- T. **Risperidon** 3-4 mg/dygn helst till kvällen eller
- T. **Olanzapin** 10-15*-20 mg helst till kvällen

Obs! Påtaglig risk för metabolt syndrom. Vid snabb viktökning överväg preparatbyte.

För patienter med välfungerande behandling av första generationens antipsykotika (FGA) kan man avvakta med byte till eventuella problem uppstår.

Klinisk erfarenhet och ett tiotal studier tyder på att tillägg av aripiprazol (off label 5-15 mg) till samtidig behandling med klozapin eller olanzapin kan ge lägre risk för metabolt syndrom. För att motverka antipsykotikainducerad viktuppgång finns även visst stöd i litteraturen för tillägg av metformin (off-label) till pågående antipsykotikabehandling.

Vi bedömer däremot inte att det finns någon fördel att ge peroralt paliperidon (Invega), då paliperidon är en aktiv metabolit av risperidon. Det innebär att även om risperidon ges peroralt, så är det huvudsakligen paliperidon som cirkulerar i blodbanan. Generiskt risperidon blir avsevärt billigare än paliperidon.

Hasch

Hasch och dess släktingar ökar kraftigt risken för psykos/ schizofreni. Extra illa är det med de starkare varianterna som SKUNK med ca 20% cannabioler. Konstgjorda ämnen som SPICE är än värre.

Alltså

- tag tox-prov på patienten
- berätta detta för patienten i lugnt skede
- om patienten avstår från dessa droger blir behandlingen effektivare och återfallen färre

Strukturproblem

Dessa patienter läggs ofta in akut med eller utan LPT. Läkemedlen som sätts in ska lösa den akuta oron och våldsamheten. På många håll innebär detta att man sätter in olanzapin i hög dos, oftast i monoterapi. Metabola biverkningar och långtidsplanering hinns inte med i det akuta skedet. Utvärdering av effekt (med CGI = Clinical Global Impressions Scale) och eventuella biverkningar bör göras regelbundet.

Om effekten är god på de akuta symtomen blir det psykologiskt svårt att ändra den vinnande behandlingsstrategin. På lite längre sikt ger detta negativa följder för patienten. Flertalet patienter riskerar att bli kvar på akutbehandlingen olanzapin. Vi föreslår att man redan i slutenvården förbereder en långtidsbehandling i öppenvård.

KLOZAPIN

Klozapin är det enda läkemedlet som har evidens vid behandlingsresistent/terapirefraktär schizofreni. Detta kan definieras som otillräcklig effekt av två tidigare antipsykotika i högsta tolerabla dos inom det terapeutiska intervallet, under minst sex veckor. Därför ska en patient som inte svarat på två olika behandlingsförsök inte testa ytterligare ett tredje preparat (som inte är klozapin) eller kombinationsbehandling. Psykiatern bör istället överväga klozapininsättning. Beakta att risperidon, olanzapin och aripiprazol saknar evidens vid behandlingsresistent schizofreni. Endast klozapin klarar detta.

I Storbritannien har man visat att polyfarmaci kraftigt försenar insättningen av klozapin, med ca 4 år. I Sverige blir det ofta minst 10 år. I en stor finsk studie (Tiihonen) framgår att klozapin ger markant längst överlevnad.

Enligt Socialstyrelsen bör personer med självmordstankar och suicidalt beteende erbjudas klozapin, både om de är nyinsjuknade eller har en långvarig psykosjukdom. Anledningen är att klozapin minskar risken för självmord och självmordsförsök i större grad än andra antipsykotiska läkemedel.

1. Klozapin skall initieras i låg dos och titreras upp sakta. (Se Fass eller Clozapine Handbook).
2. Klozapin kan ge effekt upp till 1 års behandling. Det lönar sig att avvakta behandlingsvar och hålla ut.
3. Var beredd på en rebound-psykos (gäller ca 20%) vid snabb utsättning/ickeföljsamhet av klozapin. Även vid kortare avbrott i behandlingen, 48h, bör klozapin trappas in på nytt för att undvika biverkningar.

4. Klozapin ger förstoppning hos många, ca 50%. Därför ska man alltid fråga patienterna så att man kan sätta in behandling med laxantia i tid. OBS! I Storbritannien rapporteras avsevärt fler dödsfall av svår **förstoppning** än av agranulocytos!
5. Vid infektion med temp över 38 grader ska diff kollas med akut-svar. Vid förkylning utan tempstegring över 38 grader, behövs ingen kontroll.
6. Vid diff-svar med neutrofila granulocyter under 1,8 ska dagliga diffar tas. Remiss till medicin för fortsatt gemensam handläggning rekommenderas. Stor fara först vid värden runt 1,0. Om sänkningen fortsätter ska klozapin sättas ut. Annars risk för dödsfall beroende på infektion och **agranulocytos**. Om neutrofila börjar sjunka ska man först och främst påkalla en fördjupad läkemedelsgenomgång och sanera andra eventuella läkemedel som kan ge leukopeni.
7. Vid kraftig infektion med starkt förhöjt CRP kan serumnivån av klozapin höjas påtagligt. OBS! Infektionen kan också bero på agranulocytos varför diff måste tas akut och därefter följas.
8. Om patienten samtidigt behandlas med litium kan diff-svaret bli mer svårtolkat och en sänkning av granulocyter maskeras.
9. När man tvingats sätta ut klozapin, enligt punkt 6, kan det aldrig återinsättas.
10. Ta gärna plasmakoncentrationer. Dalvärden på minst 350-420 µg/L krävs ofta för effekt. Korrelationen mellan peroral dos och effekt är dålig, men betydligt bättre mellan plasmakoncentration och effekt (jämför med litium).
11. Klozapin verkar ha bättre effekt på kombinationen schizofreni och beroende jämfört med övriga antipsykotika. Klozapin skyddar mot återfall i missbruk.

NYA ANTIPSYKOTIKA

Lurasidon/Latuda®

Detta är ett nytt antipsykotikum med indikation schizofreni. Lurasidon verkar orsaka mer extrapyramidala biverkningar än andra generationens antipsykotika men mindre sedation och viktuppgång. Subventioneras i dagsläget (sept 2018) endast till patienter för vilka det är viktigt att undvika viktuppgång och andra metabola effekter. I USA är Lurasidon även godkänd för bipolär depression.

Trevicta® – 3-månaders-depotinjektion av paliperidon

Detta är en långverkande variant av Xeplion. Den ska ges var tredje månad istället för varje månad. Båda preparaten innehåller paliperidonpalmitat men man har ökat partikelstorleken så att effekten håller i tre månader. Man ska börja behandlingen med Xeplion och därefter vid behov växla till Trevicta. Dock måste man först ha givit två injektioner Xeplion i samma dos och uppnått klinisk stabilitet.

DEPOTINJEKTIONER

- vid dålig följsamhet och/eller farlighet

Med depotinjektioner fås en säker och jämnare läkemedelstillförelse. Detta är av värde för patienter som inte förmår att ta peroral läkemedelsbehandling på ett regelbundet sätt. Särskilt när utebliven behandling leder till återfall och/eller våld och utagerande kan depotinjektioner innebära en avsevärd förbättring. Forskning visar att återfall ofta leder till något sämre prognos. Däremot finns troligen ingen fördel med depotinjektion vid en välfungerande peroral medicineringsregim.

Depot av SGA är också väsentligt mycket dyrare än tablett.

Patienten bör alltid prova tablett innan depotbehandling inleds. För både Xeplion och Risperdal Consta fungerar tablett risperidon.

- **Xeplion** (paliperidon), intramuskulärt depotinjektion. Intramuskulär underhållsbehandling var fjärde vecka 75-150 mg. Vid nysättning ges startdos 150 mg dag 1 och 100 mg dag 8. Nästa dos ska ges 4 veckor efter dag 8.

eller

- **Risperdal Consta** (risperidon) intramuskulärt depotinjektion 25-37,5-50 mg varannan vecka.

OBS! Det finns flera fördelar med att välja Xeplion före Risperdal Consta:

- Xeplion verkar inom något dygn jämfört med 3-4 veckor för Risperdal Consta.
- Xeplion ges en gång/månad.
- Xeplion kräver inte kylförvaring vilket Risperdal Consta gör.

- Vid insättning av Risperdal Consta måste man parallellt ge peroral fulldos risperidon i ca 1 månad, som sedan kan fasas ut i takt med att risperidonkoncentrationen i blodet ökar. Det tar nämligen 3-4 veckor att uppnå terapeutiska koncentrationer. Detta behövs inte för Xeplion.

- **Abilify Maintena** (aripiprazol), intramuskulär depotinjektion
400 mg/4 veckor motsvarar 10-20 mg/dygn peroralt. Peroral tillägg behöver ges i två veckor. Dock bör patienten vara stabil på peroral aripiprazol innan man växlar till depot.

eller

- **Zypadhera** (olanzapin) intramuskulär depotinjektion (se sidan 23 metabolt syndrom)

150 mg/2veckor eller 300 mg/4 veckor motsvarar 10 mg/dygn peroralt

eller

210 mg/2 veckor eller 405 mg/4 veckor motsvarar 15 mg/dygn peroralt

OBS! Patienten måste observeras 3h efter injektion främst p.g.a. risk för massiv trötthet.

Av Första Generationens Antipsykotika (FGA) rekommenderar Socialstyrelsen **Trilafon** (perfenazin) dekanotat inj 108 mg/ml respektive **Siqualone** (flufenazin) dekanotat 25 mg/ml depotinj som prioritet 4.

Vi bedömer utifrån vår kliniska erfarenhet att även **Cisordinol** (zuklo-pentixol) depot 200mg/ml intramuskulär depotinj kan ha en plats. Beakta risken för extrapyramidala biverkningar, inklusive tardiv dyskinesi. Tablett Trilafon (perfenazin), som nu är avregistrerat, har visat sig ha samma frekvens av extrapyramidala symtom som högre doser risperidon och färre problem med prolaktinstegring jämfört med risperidon. Det är en av anledningarna till att man kan behålla välfungerade behandling av FGA såsom **Trilafon** dekanooat depotinjektion och inte behöver byta över till SGA.

Cirkapriser enligt TLV september 2018 på vanliga doser

Läkemedelsnamn	Ca pris enligt TLV	Vanligt doseringsintervall
Xeplion Depot inj 75 mg **	ca 113 kr/dag	1 gång var 4:e vecka
Trevicta depot inj 263 mg	ca 113 kr/dygn	1 gång var 3:e månad
Risperdal Consta depot inj 37,5 mg **	ca 113 kr/dag	1 gång varannan vecka
Abilify Maintena inj 400 mg	ca 113 kr/dag	1 gång var 4:e vecka
Zypadhera depot inj 405 mg	ca 110 kr/dygn	1 gång var 4:e vecka
Trilafon dekanooat inj 108 mg/ml (1ml)	ca 77 kr/dygn	1 gång var 3:e vecka
Cisordinol depot inj 200 mg/ml (1ml)	ca 25 kr/dygn	1 gång var 3:e vecka

**OBS! I injektionsform är förhållandet mellan ekvipotenta doser risperidon och paliperidon 1:1, för tablett är däremot förhållandet 1:2.

BYTE AV ANTIPSYKOTIKA

- Hur fort ska man byta antipsykotikum vid utebliven effekt?

Det finns en utbredd felaktig föreställning om att antipsykotika har en lång effektfördröjning. Ett antal undersökningar har visat att antipsykotisk effekt kommer redan under första veckan. Därefter följer minskad symtombörda under följande fyra veckor.

Idag finns det olika bud om när man ska byta antipsykotika vid klen effekt. Spannet går mellan två-sex veckor i olika guidelines. Man har dock visat att resultatet efter två veckor till stor del överensstämmer med effekten vid sex veckor. Detta innebär att för många patienter blir det en förlorad behandlingstid som kan uppgå till veckor/månader. Därför bör man redan efter två veckor överväga att byta preparat om behandlingseffekten är minimal.

Vi föreslår att man regelbundet gör **CGI-bedömningar** (CGI= Clinical Global Impressions Scale). Denna enkla skattning har visat sig vara tillräcklig för att värdera hur stor förbättring patienten uppnått. CGI kan ingå i underlaget för beslut om eventuellt preparatbyte (se litteraturlistan).

Det finns vissa skillnader inom patientgruppen

- Patienter som i sin psykos är suicidala – satsa på klozapin i tid (se klozapinavsnittet). 10-15% av de schizofrena tar sitt liv. Klozapin minskar tydligt denna risk.
- Nyinsjuknade - kan behöva längre tid för att svara på behandlingen. Ett fåtal patienter har börjat svara först efter fyra månader.
- Återinsjuknade - här finns anledning att ompröva behandlingen redan efter två veckor vid utebliven effekt. Detta skiljer sig tydligt från många aktuella guidelines.
- Behandlingsresistens - satsa på klozapin i tid (se klozapinavsnittet).

POLYFARMACI

- två eller flera antipsykotika samtidigt

En tumregel är att hitta ett antipsykotikum som fungerar för patienten, i minsta effektiva dos med tolererbara biverkningar. Många patienter avbryter dock sin behandling och återfaller i sjukdom. Ett skäl till att man frångår tumregeln är att patienten upplever effekten för dålig och biverkningarna för svåra. Läkaren lägger då lätt till ytterligare ett preparat. Flertalet patienter med polyfarmaci klarar dock att återgå till monoterapi.

- Det finns starkt evidens för att insättning av klozapin i monoterapi, istället för långvarig polyfarmaci, ger avsevärt bättre resultat.
- I Storbritannien har man visat att polyfarmaci kraftigt försenar insättningen av klozapin, med ca 4 år. I Sverige blir det ofta ännu längre.
- Polyfarmaci ger däremot fler biverkningar.
- Ibland bidrar vi till "omedveten" kombinationsbehandling. Genom att ge Nozinan eller quetiapin som sömnmedel orsakar du antipsykotisk polyfarmaci. Obs! viktuppgång är inte dosberoende, låg dos ger samma risk som hög.

När är det ok att kombinera?

- De metabola biverkningarna av klozapin och olanzapin kan delvis korrigeras med tillägg av låg dos aripiprazol (5-15 mg).

BIVERKNINGAR OCH DESS KONSEKVENSER

Det blir i den kliniska vardagen ofta biverkningsprofilen som avgör preparatval och följsamhet. Det läkemedel som passar en patient bra kan vara outhärdligt för en annan. Samtidigt vet vi att vi måste skydda patienten för återfall då varje återfall ger försämrad livskvalitet och ofta sämre funktionsnivå efteråt. Denna kunskap hos patient och anhöriga är avgörande för att orka fortsätta en ofta slitsam kontinuerlig behandling. Barn, äldre och människor med utvecklingsstörning är extra känsliga för nedanstående biverkningar.

Metabolt syndrom

- Andra generationens antipsykotika (SGA) kan ge metabolt syndrom. FGA kan också ge detta, men det är vanligare för SGA. Detta adderas till att många av våra patienter löper metabol risk redan innan läkemedelsbehandlingen påbörjades. Labprover måste följas regelbundet minst en gång per år vid underhållsbehandling enligt riktlinjer från Socialstyrelsen och Svenska Psykiatriska Föreningen. Baseline-prover är ett måste, kom ihåg startvikt och buk omfång.
- Stor risk för metabolt syndrom gäller klozapin, olanzapin och quetiapin. Måttlig risk för risperidon och paliperidon medan aripiprazol har låg risk.
- En påtaglig grupp (ca 15%) patienter **går kraftigt upp i vikt** av olanzapin. Detta innebär ofta en risk för metabolt syndrom. Därför bör en viktuppgång över 7% eller mer leda till preparatbyte. Detta kan visa sig redan efter 6 veckor. Gäller särskilt olanzapin. (För en person på 80 kg motsvarar 7% ca 5 kg). Vid klozapininsättning kan högre viktuppgång tolereras då det ofta är det enda som fungerar vid behandlingsrefraktär sjukdom. Viktuppgången får då hanteras med andra insatser.

- Viktuppgång är inte dosberoende, det räcker alltså INTE att sänka dosen.
- Klinisk erfarenhet tyder på att tillägg av aripiprazol (off label 5-15 mg) till samtidig behandling med klozapin eller olanzapin kan ge lägre risk för metabolt syndrom (se litteraturlistan). För att motverka antipsykotikainducerad viktuppgång finns även visst stöd i litteraturen för tillägg av metformin (off-label) till pågående antipsykotikabehandling.
- Kom ihåg att samarbeta med våra somatiska kollegor. Det finns stor risk att våra patienter får sämre somatisk vård och söker för sent eller inte alls.

Rökning

- **Rökning är ensamt den största orsaken till för tidig död, av ett flertal orsaker. Våra patienter röker dessutom mer än andra. Det fungerar som en självmedicinering. Erbjud patienten rökavvänjning inklusive övergång till nikotinersättning eller snus, i ett lugnt skede.**
- **Även minskad rökning har ett värde.**

Extrapyramidala biverkningar (EPS)

SGA ger avsevärt mindre extrapyramidala biverkningar än FGA. Klozapin har mycket låg risk för EPS medan haloperidol har hög risk. Det kvarstår dock en viss risk för EPS, bl.a. för risperidon (främst vid doser över 5 mg) och akatisi för Abilify (aripiprazol), särskilt hos yngre patienter. Av FGA används idag främst Cisordinol (zuklopentizol) och Trilafon (perfenazin). Detta beror på att de ger relativt måttliga EPS.

Vid **akut dystoni** (torticollis och ögon vridna uppåt) ska man snarast ge injektion Akineton (biperiden) dos enligt Fass. Vid **parkinsonism** bör första tanken vara att sänka dosen antipsykotika.

Vid parkinsonism kan man övergående ge Akineton peroralt vid behov. Ingen ska ha kontinuerlig Akinetonbehandling! Antikolinergika har många oönskade effekter, såsom psykos hos äldre, tandlossning, torra slemhinnor, förstoppning m.m.

Vid **akatisi** ("benen blir fulla med spring") hjälper inte Akineton! I första hand ska man tänka dossänkning av antipsykotikumet. Hjälper inte det kan man prova Inderal (propranolol).

Prolaktinstegring

Särskilt för risperidon/paliperidon, Cisordinol (zuklopentizol) och Hal-dol (haloperidol) är denna biverkning besvärande. Det kan leda till galaktorré (mjölkflöde ur bröstet) hos båda könen. Dessutom kan amenorré (utebliven menstruation) förekomma. Prolaktinstegringen är dosberoende, sträva därför efter lägsta effektiva dos. I nästa steg byt preparat, alternativt tillägg av låg dos 3-6 mg aripiprazol (se Maudsley).

Följande läkemedel ger *sällan* prolaktinstegring: aripiprazol, klozapin, olanzapin kan ge men låg risk, quetiapin och ziprasidon (Zeldox).

Negativa symtom

Negativa symtom ses hos cirka tre fjärdedelar av personer med etablerad schizofreni och upp till 20% har ihållande negativa symtom. FGA har ingen eller liten effekt mot negativa symtom, SGA brukar generellt sett anses något bättre mot detta.

Negativa symtom liknar påtagligt symtomen vid depression. Därför kan man försöka behandla negativa symtom som depression med exempelvis venlafaxin 150 mg/dygn, eller mer, enligt klinisk erfarenhet.

NÅGRA UTVALDA GRUPPER: 1. UNGA VUXNA 16-18 ÅR 2. GRAVIDA 3. ÄLDRE

1. Vård av unga vuxna 16-18 år med psykotiska symtom/psykos

Författat av överläkare Gerhard Ege, BUP Västervik. Även specialist i vuxenpsykiatri.

Här följer några tips runt unga i åldern 16-18 år; dessa kan kortvarigt, i vissa länsdelar, hamna inom vuxenpsykiatri vid akuta tillstånd.

Dessa ska alltid skötas i samråd med BUP-läkare.

Uteslut att det handlar om person som använt droger (särskilt haschfamiljen), utsatts för trauma mot huvudet eller använt läkemedel. Andra utlösande faktorer är somatisk sjukdom, mani eller autismspektrumstörning där patienten hamnat i kaotiskt/konfusoriskt tillstånd.

Psykotiskt syndrom i övrigt är ovanligt i ålder under 18 år. Om patient är yngre än 16 år bör specialist i Barn- & Ungdomspsykiatri akut konsulteras för övervägande av behandlingsstrategi.

Vid akut psykotiskt tillstånd på patient från 16 år ska initialt sömninducerande behandling ges. Vid kvarstående psykotiskt tillstånd som detta behandlas med familjesamtal, och om tillståndet så kräver behandlas med antipsykotiska läkemedel.

Läkemedel godkända mot psykos hos unga vuxna är följande:

- Risperidon (godkänt från 5 år) munlöslig eller i sista hand injektion
- Aripiprazol (godkänt för schizofreni från 15 år) munlöslig eller i sista hand injektion
- Olanzapin (godkänt i USA från 13 år) munlöslig eller i sista hand injektion

Börja med peroral behandling, i sista hand injektion. Som tumregel ge halv vuxendos och öka vid behov till hel vuxendos. Unga, som inte tidigare behandlats med antipsykotikum, löper stor risk för viktuppgång av olanzapin.

2. Gravida

I dessa ovanliga fall bör färsk information sökas på bl.a. janusinfo.org och i databaser såsom PubMed, UptoDate och bl.a. i boken "När kroppen är gravid och själen sjuk" av psykiater Lars Häggström och Margareta Reis (se litteraturlistan). Kom ihåg att diskutera med erfarna kollegor. Rörande amning finns även boken "Medications and Mothers' milk" (se litteraturlistan).

3. Äldre

Om patienten har schizofreni sedan lång tid bör man fortsätta med patientens tidigare behandling. Om patienten är nyinsjuknad i psykotiskt tillstånd/konfusion, överväg i första hand somatiska orsaker och optimera omvårdnaden. Vid behov, somatisk konsult. Granska läkemedelslistan för att utesluta biverkningar eller interaktioner som orsak. Om farmakologisk behandling krävs rekommenderas risperidon, gärna mixtur eller munlöslig, max 1,5 mg/dygn. Ompröva behandlingen efter max en vecka. Vid sömnrubbnings rekommenderas zopiklon 5 mg/dygn till natten en kortare tid. Alternativt Heminevrin (klometiazol) kapslar 300 mg-600 mg till kvällen. Vid oro rekommenderas oxazepam 10-30 mg/dygn.

LITTERATURLISTA

Här följer några utvalda källor att fördjupa sig i. Dessutom ett antal originalartiklar på vissa områden, uppdelade efter innehållsförteckningens kapitel, nyast överst. Detta kompendium är tänkt som en kompass, det ersätter på inget vis alternativa källor och lokala riktlinjer utan vill komplettera dessa.

Schizofreni

Socialstyrelsen. (2016). *Nationella riktlinjer- lägesbeskrivning 2016. Antipsykotisk läkemedelsbehandling vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd.* [Elektronisk] Stockholm, Socialstyrelsen.

Läkemedelsverket. (2016). *Läkemedelsboken* [Elektronisk].

Internetmedicin. (2016). Eriksson, L. *Antipsykotisk behandling – principer.* [Elektronisk].

Taylor, D., Paton, C., & Kapur, S. (2015). *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry* (12., [rev] uppl.) Cornwall: John Wiley- Blackwell.

Socialstyrelsen. (2014). *Nationella riktlinjer för antipsykotisk läkemedelsbehandling vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd – Komplettering av nationella riktlinjer för psykosociala insatser vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd.* [Elektronisk] Stockholm, Socialstyrelsen.

Schizofreniförbundet. (2014). Tidig intervention. [Elektronisk] Stockholm.

National Institute for Health and Care Excellence, NICE (2014). *Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management.* [Elektronisk] Clinical Guideline 178.London, NICE.

Läkemedelsverket. (2013). *Läkemedelsbehandling vid schizofreni - behandlingsrekommendation: Information från Läkemedelsverket 2013;24(5):15–27.* [Elektronisk] Stockholm, Läkemedelsverket.

Statens beredning för medicinsk utvärdering, **SBU (2012).** *Schizofreni - läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation.* [Elektronisk] Stockholm, SBU.

Bazire, S. (2014). *Psychotropic Drug Directory 2014.* Norfolk: Lloyd-Reinhold Communications.

Svenska psykiatriska föreningen, SPF (2014). *Bipolär sjukdom – kliniska riktlinjer för utredning och behandling.* [Elektronisk] Stockholm.

CATIE-studien

Lieberman J.A., Stroups, T.S., McEvoy J.P. et al. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 353 (12): 1209-23.

CGI – Clinical Global Impressions Scale

Busner, J., & Targum, S. (2007). The clinical global impression scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*, 4(7), 28-37.

Klozapin

Bleakley, S., Taylor D. (2014). *Clozapine Handbook*.1.uppl.Norfolk: Lloyd-Reinhold Communications.

Leung, J.G., Nelson, S., Takala, C.R., et al.(2014). Infection and inflammation leading to clozapine toxicity and intensive care: a case series. *Ann Pharmacotherapy*, 48(6), 801-5.

Fahra, K.A., Vliet, A., Keigtering, H., et al. (2012). The Value of Desmethylclozapine and Serum CRP in Clozapine Toxicity: A Case Report. *Case Rep Psychiatry*; 2012:592784.

Lowe, E.J., & Ackman, M.L. (2010). Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacotherapy*, 44(4), 727-32.

Tiihonen, J., Lönnqvist, et al. (2009). 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 374(9690), 620–627.

Nya antipsykotika

Lurasidon/Latuda®

Citrome, L. (2016). Schizophrenia relapse, patient considerations and potential role of lurasidon- review. *Patient Preference and Adherence*, (10): 1529-1537.

Jaeschke, R. R., Sowa-Kučma, M., et al (2016). Lurasidone: The 2016 update in the pharmacology, efficacy and safety profile. *Pharmacological Repors*, 68(4), 748-55.

National Institute for Health and Care Excellence, NICE. (2014). *Schizophrenia: lurasidone. Evidence Summary ESNM48.* [Elektronisk] London, EMA.

European Medicines Agency, EMA. (2014). *Summary of the risk management plan (RMP) for Latuda (lurasidone).* EMA/8715/2014. [Elektronisk] London, EMA.

Loebel, A., Cucchiari, J., et al. (2013). Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophrenia Research*, 141(1), 95-102.

Trevicta® – 3-månaders-depotinjektion av paliperidon

Citrome, L. (2016). Schizophrenia relapse, patient considerations and potential role of lurasidon- review. *Patient Preference and Adherence*, (10): 1529-1537.

Janssen-Cilag AB (2016). *Produktresumé Trevicta injektionsvätska depotsuspension 350mg.* [Elektronisk].

Savitz, A. J., Xu, H., Gopal, S., et al. (2016). Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(7), 1-14.

Depotinjektioner

Depotinjektioner kontra peroral behandling

Harrow, M. & Jobe, T.M. (2013). Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery? *Schizophr Bull* 39(5), 962–965.

Rosenheck, R.A., Krystal, et al. (2011). Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med*, 364(9), 842-851.

Tiihonen, J., Hauka, J., et al. (2011). A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 168(11), 603-609.

Xeplion jämfört med Risperdal Consta

Taylor, D., Paton, C., & Kapur, S. (2015). *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry* (12., [rev] uppl.) Cornwall: John Wiley- Blackwell

Abilfy Maintena

National Institute for Health and Care Excellence, NICE. (2014).

Schizophrenia: aripiprazole prolonged-release suspension for injection. Evidence summary ESNM39. [Elektronisk].

Kane, J.M., Sanchez, R., Perry, P.P., et al. (2012). Aripiprazole Intramuscular Depot as Maintenance Treatment in Patients with Schizophrenia: A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychiatry, 73*(5), 617-624.

Trilafon dekanoot jämfört med Risperdal Consta

Miller, D.D., Caroff S.N., Davis, S.M., et al. (2008). Extrapyramidal side-effects in antipsychotics in randomized trials. *Br J Psychiatry, 193*(4), 279-288.

Byte av antipsykotika

Gallego, J. A., Robinson, D. G., et al. (2011). Time to treatment response in First- Episode Schizophrenia: Should Acute Treatment Trials Last Several Months? *Journal of Clinical Psychiatry, 72*(12), 1691-1696.

Samara, M. T., Leucht, C., et. al.(2015). Early improvement As a Predictor of Later Response to Antipsychotics in Schizophrenia: A Diagnostic Test Review. *The American Journal of Psychiatry, 172* (7), 617-629.

Polyfarmaci

Borlido, C., Remington, G., et al. (2016). Switching from 2 antipsychotics to 1 in Schizophrenia: A randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Psychiatry, 77*(1),14-20.

Thompson, J. V., Clark, J.M., et al. (2016). Antipsychotic polypharmacy and augmentation strategies prior to clozapine initiation:a historic cohort study of 310 adults with treatment-resistant schizophrenic disorders. *Journal of psychopharmacology, 30*(5), 436-443.

Bergendahl, A., Schiöler, H., Wettermark, B., & Björkstén, K.(2015). Concomitant Use of two or more antipsychotic drugs is common in Sweden. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 5*(4), 224-231.

Anderson, S. L., & Vande Griend, J.P. (2014). Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *American Journal of Health-System Pharmacy, 71*(5), 394-402.

Taylor, D. M., Smith, L., Gee, S. H., & Nielsen, J. (2012). Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 125*(1), 15-24.

Essock, S. M., Schooler, N. S., et al. (2011). Effectiveness of Switching from Antipsychotic Polypharmacy to Monotherapy. *The American Journal of Psychiatry, 168*(7), 702-708.

Correll, C. U., Rummel-Kluges, C., et al. (2009). Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophrenia Bulletin, 35*(2), 443-457.

Kombinationen klozapin/olanzapin & aripiprazol

Mizuno, Y., Suzuki, T., et al. (2014). Pharmacological Strategies to Counteract Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Adverse Effects in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull, 40*(6), 1385-1403.

Fleischhacker, W., Heikkinen, M., et al. (2010). Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int. J. Neuropsychopharmacol*, 13(8), 1115-1125.

Henderson, D.C., Fan, X., et al. (2009). Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacology*, 29(2), 165-169.

Englisch, S., & Zink, M. (2008). Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(6), 1386-1392.

Biverkningar och dess konsekvenser

[Svenska psykiatriska föreningen, SPF. \(2010\)](#). Att förebygga och handlägga metabol risk hos patienter med allvarlig psykiatrisk sjukdom.[Elektronisk] Klinisk riktlinje, Sundsvall.

Newcomer, J.W. (2005). Second-Generation (Atypical) Antipsychotics and Metabolic Effects: A Comprehensive Literature Review. *CNS Drugs*, 19(1), 1-93.

Några utvalda grupper

Unga vuxna 16-18 år

[Läkemedelsverket.\(2016\)](#). Neuroleptika vid vissa barnpsykiatriska tillstånd hos barn och ungdomar - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2016;27(4):19–37. [Elektronisk].

[Stockholms läns landsting, Barn-och ungdomspsykiatri \(2013\)](#).

Riktlinjer till stöd för bedömning och behandling. [Elektronisk] Klinisk riktlinje. Stockholm.

Gravida

Hale, T.W., & Rowe, H.E. (2016). *Medications and Mothers' Milk 2017*. (17 uppl.) Hale Publishing.

[Stockholms läns landsting, Janusinfo. \(2016\)](#). *Läkemedel och fosterpåverkan*. [Elektronisk].

[Stockholms läns landsting, Janusinfo. \(2016\)](#). *Läkemedel och amning*. [Elektronisk].

Häggström, L., & Reis, M (2009). *När kroppen är gravid och själen sjuk*. Affecta förlag.

Författare

Svante Bäck - överläkare, psykiater

Västervik

Marie Lindskog - apotekare, magister i klinisk farmaci, Psykiatriska kliniken, Norrköping

Maria Vargas Chavez - överläkare

Psykiatriska kliniken, Norrköping

Dimitrios Vlachos - överläkare

Vuxenpsykiatriska kliniken Värnamo sjukhus

Ett regionalt samarbete mellan

