

# Läkemedelsbehandling vid schizofreni

## – behandlingsrekommendation

### Inledning

Denna behandlingsrekommendation baseras på ett expertmöte som hölls 24–25 januari 2013. Mötet arrangerades av Läkemedelsverket. Socialstyrelsen och SBU var representerade vid mötet.

Behandlingsrekommendationen är grundad på SBU:s litteraturöversikt *Schizofreni - läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation* (november 2012), se SBU:s webbplats, [www.sbu.se](http://www.sbu.se).

För evidensgradering av här presenterade behandlingsrekommendationer hänvisas till SBU-rapporten. Litteraturreferenser samt fylligare information om bakgrunden till respektive avsnitt i behandlingsrekommendationen återfinns i respektive bakgrundsdokument, efter själva behandlingsrekommendationen.

Schizofreni är i de flesta fall en kronisk invalidiserande sjukdom. Den årliga incidensen är 15 individer på 100 000, punktprevalensen är cirka 4,5 i en population på 1 000 individer och livstidsrisken för att insjukna i schizofreni är ungefär 0,7 procent. De vanligaste manifestationerna vid schizofreni delas in i så kallade *positiva symtom*, till exempel hallucinationer och vanföreställningar, och *negativa symtom*, som apati och viljestörning. Funktionsförlusten vid schizofreni är betydande, vilket innebär att 80–90 procent av personerna med schizofreni inte har förvärvsarbete. Sjukdomen har hög överdödlighet, både i naturliga och onaturliga dödsorsaker, till exempel suicid.

Behandlingen vid schizofreni består av en kombination av läkemedel, psykosociala insatser och omvårdnad. Det finns evidens för att multiprofessionella öppenvårdsteam som integrerar behandlings- och stödsatser ger bäst resultat. Organisationen av psykiatri är en viktig förutsättning för att insatserna ska fungera optimalt. Särskilda psykopedagogiska förhållningssätt och aktivt uppsökande arbetsmetoder är viktiga komponenter, liksom delat beslutsfattande där patienten bör ha en aktiv roll i vårdplaneringen.

### Verkningsmekanismer för schizofreniläkemedel

De farmakologiska egenskaperna hos ett läkemedel förklarar inte bara effekter utan också vissa biverkningar, samt utsättningsbesvär som kan uppstå när medicineringen avbryts. Enligt en rapport från World Psychiatric Association från 2008 finns inte mindre än 62 olika substanser som används som antipsykotiska läkemedel i olika delar av världen. I Sverige har vi för närvarande 18 godkända preparat samt tillgång till några preparat som förskrivs via licens. Det som är gemensamt för denna, i övrigt heterogena, grupp av substanser är att de på ett eller annat sätt blockerar dopamin  $D_2$ -receptorn i hjärnan. Den kliniska effekten av dessa läkemedel är relaterad till deras bindningsgrad till  $D_2$ -receptorn. Detta gäller dock i lägre grad för klorpromazin.

Det första läkemedlet med antipsykotisk effekt var klorpromazin, som introducerades i början av 1950-talet av de båda franska psykiatrikerna Delay och Deniker. Klorpromazinets intåg på mentalsjukhusen kom att bli en av de viktigaste milstolparna i psykiatriens historia. När sedan den svenske farmakologen, och sedermera nobelpristagaren i medicin (år 2000), Arvid Carlsson, i början av 1960-talet formulerade dopaminhypotesen för schizofreni utifrån djurförsök började man sträva efter att ta fram läkemedel med en specifik verkningsmekanism. Ett sådant läkemedel är haloperidol, som har en mycket hög affinitet till  $D_2$ -receptorn. Flera andra specifika dopamin  $D_2$ -receptorblockerare kom att syntetiseras de närmast följande decennierna och kom senare att kallas för *First Generation Antipsychotics* (FGA).

## ”Behandling av schizofreni – en kombination av läkemedel, psykosocialt stöd och omvårdnad”

En stor nackdel med första generationens antipsykotiska läkemedel är deras stora och dosberoende benägenhet att framkalla extrapyramidala biverkningar, som rigiditet, förlångsammad motorik och rörelserubbningar. Sedan introduktionen av klorpromazin på 1950-talet har utvecklingen delvis gått åt ett annat håll. Klorpromazin kom länge att betraktas som en ”dirty drug” eftersom detta läkemedel har affinitet för flera olika receptorsystem. Detta ansågs länge vara en stor nackdel, främst ur biverkningssynpunkt. Idag har synen förändrats och de flesta nyare antipsykotiska läkemedel är verksamma på flera receptorsystem och har kommit att benämnas *Second Generation Antipsychotics* (SGA) trots att de inte utgör någon enhetlig grupp. Ett undantag är amisulprid som uppvisar en relativ selektivitet för  $D_2$ -receptorn. I övrigt har utvecklingen kommit att domineras av läkemedel med högre bindningspotential till serotonerga 5-HT<sub>2A</sub>-receptorer än till  $D_2$ -receptorer, vilket anses minska risken för extrapyramidala symtom (EPS) jämfört med första generationens antipsykotiska läkemedel. Med få undantag (till exempel aripiprazol, som är en partiell dopaminagonist) har de allra flesta antipsykotiska läkemedel antagonistisk effekt på de olika receptorer som de binder till.

### Behandling med antipsykotiska läkemedel Terapeutisk allians och behandlingsfölsamhet (*adherence, compliance*)

Den ansvarige läkaren kan påverka förloppet genom korrekt diagnostik kombinerat med systematiskt utprövad och utvärderad effektiv läkemedelsbehandling. För en mer gynnsam

prognos på lång sikt är en förtroendefull relation mellan patient, närstående, läkare och andra behandlare viktig. På så sätt kan en grund läggas för behandlingsmotivation och patienten ges bästa möjliga skydd mot återfall i psykos.

Att patienten själv deltar i beslut om sin behandling är en viktig faktor för behandlingsresultatet och gör det möjligt att individualisera terapiinsatserna. Ett evidensbaserat förhållningssätt är att använda ett så kallat *delat beslutsfattande*, det vill säga patienten upplyses om fördelar och nackdelar med behandlingsregimen och ges möjlighet att vara delaktig i beslut om val av läkemedel och beredningsform. Behandlaren bör förvissa sig om att informationen har uppfattats rätt och att patienten samtycker till behandlingen. Behandlaren bör klargöra att utvärdering av läkemedelsbehandlingen är viktig med avseende på den effekt som eftersträvas, men också gällande eventuella biverkningar. Denna utvärdering ligger till grund för en eventuell förändring av läkemedelsbehandlingen.

Enligt tillgängliga studier av användningen av antipsykotiska läkemedel i klinisk praxis, framför allt de uppmärksammade studierna CATIE, EUFEST och CUtLASS, är det vanligt med behandlingsavbrott för samtliga antipsykotiska läkemedel som ingick – men det kan finnas skillnader mellan olika preparat. Vanliga orsaker till att patienten avbryter sin behandling är biverkningar eller otillräcklig effekt, men också bristande sjukdomsinsikt.

*Dessa studier diskuteras vidare i den tidigare nämnda SBU-rapporten samt i bakgrundsdocumenten ”Metodik för evaluering av behandlingseffekt” och ”Effekt och behandlingsavbrott”.*

Med hjälp av plasmakoncentrationsbestämning (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) kan man ta reda på om en misstänkt dosberoende biverkning kan kopplas till onormalt höga plasmakoncentrationer av läkemedlet. Vidare kan man ta reda på huruvida det finns utrymme för dosökning vid otillräcklig effekt. Utebliven effekt trots maximala rekommenderade doser kan bero på att patienten bryter ned läkemedel mycket effektivt (ultrasnabba metaboliserare) eller på att andra läkemedel som tas samtidigt ökar nedbrytningen. Om man misstänker att patienten har dålig compliance, det vill säga inte tar sina läkemedel som ordinerat, kan TDM också vara till hjälp. I de fall TDM ger stöd för att patienten tar sin medicin, men behandlingseffekten är otillfredsställande, kan dosen ökas eller mer sederande preparat läggas till.

### Preparatval och dosering

Preparatval görs om möjligt i samråd med patienten, med utgångspunkt från patientens symtom, sjukdomens svårighetsgrad samt preparatets biverkningsmönster. Läkemedlet prövas under 4–6 veckor med en försiktig upptrappning av dosen. Speciellt hos förstagsinsjuknade är det viktigt med försiktig doshöjning för att undvika biverkningar, som lätt kan göra patienten negativ till fortsatt medicinering. För FGA är det av vikt att undvika EPS och för SGA alltför kraftig sedering och, med vissa preparat, viktuppgång. Vid fastställd schizofrenidiagnos bör dosen vara stabil och läkemedlet bör inte sättas ut om behandlingsresultatet är tillfredsställande. Doserna bör vara i det lägre intervallet i början av behandlingen.

### Rekommendationsruta 1. Praktiska behandlingsrekommendationer vid schizofreni hos vuxna.

- Vid nydebuterad schizofreni eller vid återinsjuknande på grund av medicinutsättning ska ett antipsykotiskt läkemedel insättas utan dröjsmål.
- Behandling med antipsykotiska läkemedel förlänger livet på den som lider av en psykosjukdom.
- Valet av läkemedel ska utgå från patientens symtom och svårighetsgrad, samt från biverkningsmönster.
- Vid underhållsbehandling med antipsykotiskt läkemedel ska i första hand ett preparat från gruppen SGA väljas. FGA ger alltför ofta biverkningar i form av kognitiv nedsättning och EPS, på sikt främst tardiv dyskinesi.
- Det finns evidens för att aripiprazol, olanzapin, och risperidon ska betraktas som förstahandsval vid behandling av nydebuterad schizofreni. Aripiprazol har generellt något sämre antipsykotisk effekt men medför låg risk för viktuppgång, sedation och sexuella biverkningar. Vid akutbehandling av patienter med stark oro eller aggressivitet kan ett preparat från gruppen FGA användas, till exempel zukloperitoxolacetat.
- Klozapin ska i regel övervägas först sedan minst två antipsykotiska medel, inklusive SGA-preparat, provats i adekvata doser utan att ge tillfredsställande klinisk förbättring. Övervägandet bör göras tidigare än vad som i allmänhet sker idag.
- Om två antipsykotiska medel kombineras bör de ha olika verknings- och biverkningsprofil.
- Främst klozapin och olanzapin ger inte sällan betydande viktökning, något som på sikt kan leda till metabolt syndrom och typ II-diabetes.
- Alla patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel ska regelbundet monitoreras med avseende på vikt, BMI, midjeomfång, blodtryck, fastebloodsocker och blodfetter.
- SGA kan kombineras med stämningsstabiliserare (litium, valproat, lamotrigin) vid schizoaffektiv sjukdom.

Man skiljer mellan akutbehandling och underhållsbehandling. Vid akutbehandling av positiva symtom i form av vanföreställningar, hallucinationer, motorisk oro och aggressivitet kan biverkningar uppkomma och bör monitoreras noggrant. Dosjustering bör om möjligt göras. Det är dock inte alltid möjligt att helt undvika biverkningar. Biverkningar vid underhållsbehandling med SGA, till exempel sedation och kognitiv påverkan, är särskilt viktiga att notera, och här kan FGA vara att föredra.

Det finns god evidens för att risperidon, olanzapin och klozapin samtliga har bättre effekt än FGA mot såväl positiva, negativa som kognitiva symtom vid schizofreni. Aripiprazol har generellt något sämre antipsykotisk effekt men medför låg risk för viktuppgång, sedation och sexuella biverkningar. Aripiprazol, olanzapin och risperidon bör därför vara förstahandsval vid behandling av nydebuterad schizofreni.

Klozapins biverkningsprofil gör att läkemedlet inte rekommenderas förrän minst två andra preparat prövats utan adekvat effekt. Vid svåra tillstånd, till exempel vid kraftig suicidalitet eller snabb progress hos unga, kan klozapin prövas tidigare. Vid motorisk oro och aggressivitet kan zuklopentixolacetat användas. Preparatet bör dock förbehållas akuta situationer där det är viktigt med en snabbt insättande effekt, till exempel om patienten är psykotisk, agiterad och avvisar peroral medicinering. Om möjligt bör man även i en akut situation erbjuda antipsykotiska läkemedel i samförstånd med patienten enligt delat beslutsfattande. Om ytterligare sederande behövs kan tillägg av sedativa/anxiolytika övervägas. Vid underhållsbehandling bör ett preparat ur gruppen SGA väljas.

### Val av beredningsform

I första hand bör man välja ett peroralt preparat vid farmakologisk behandling.

Initiering av depåinjektionsbehandling är ett exempel på en förändring som kan upplevas antingen inkräktande på patientens autonomi, eller tvärtom som en praktisk lösning. Det senare kan vara fallet om patienten ofta glömmer att ta sin medicin.

Olika depåberedningar skiljer sig åt vad gäller intervall och monitorering vid injektionsbehandling. Noggrann titrering är avgörande vid initiering av FGA-behandling i depåberedning, men även vid användning av andra depåberedningar. Effekten av en dosjustering kan ibland ses först efter det att flera depåinjektioner har givits.

### Fördelar med depåbehandling:

- Minskad risk för medicineringsglömska.
- Bättre monitorering av behandlingsföljsamhet.
- Säkrare dokumentation av erhållen dos.
- Möjligen minskad risk för återfall i sjukdom. Kan vara en fördel vid samtidigt missbruk/beroende.

I likhet med vad som gäller för perorala beredningar bör även dosen och doseringsintervallet för depåpreparat titreras individuellt utifrån effekt och biverkningar. En noggrann titrering av den perorala dosen underlättar initieringen av depåpreparat.

### Nackdelar med depåbehandling:

- Svårt att styra, till exempel att på kort tid sänka plasmakoncentrationen vid besvär eller farlig biverkning.
- Tar längre tid att individualisera, det vill säga nå en optimal balans mellan effekt och biverkning.
- Inom ett doseringsintervall på fyra veckor kan det finnas en initial period med biverkningar och en period, ofta i slutet av intervallet, med ökade sjukdomssymtom.
- Risk för fibros och smärtor i muskulaturen vid injektionsstället.
- Vid behandling med olanzapin i depåberedning krävs att patienten observeras i tre timmar efter injektionen, då kraftig sedation kan uppstå i sällsynta fall, så kallat *postinjection delirium sedation syndrome* (PDSS). Denna biverkning brukar försvinna inom några få timmar.

Uppföljning och utvärdering av effekt och tolerabilitet är densamma vid dosering av olika antipsykotiska läkemedel, och oberoende av beredningsform. Vid behandling med

antipsykotiska läkemedel ska även metabola riskfaktorer följas minst en gång per år.

Vid samtidig användning av flera antipsykotiska läkemedel bör interaktioner noga kontrolleras. I möjligaste mån bör man undvika att kombinera läkemedel med liknande biverkningsprofil, till exempel sedation eller antikolinerga biverkningar. Vissa kombinationer kan eventuellt vara gynnsamma ur biverkningssynpunkt men sämre vad gäller receptorfarmakologisk profil. Det gäller bland annat kombinationen av dopaminblockad och partiell dopaminagonism (aripiprazol), där läkemedlen kan motverka varandra ifråga om antipsykotisk effekt.

## ”Förstahandsval vid nydebuterad schizofreni är aripiprazol, olanzapin och risperidon”

### Byte av antipsykotiskt läkemedel

Orsaker till byte av antipsykotiskt läkemedel kan vara bristande effekt, biverkningar som är intolerabla för patienten, kraftig viktökning/metabola symtom eller annat. Läkemedelsbyte kan även motiveras av patientens preferens för ett visst läkemedel, eller av olämplig eller av patienten oönskad administreringsform. Proceduren vid byte bör vara inriktad på att upprätthålla en antipsykotisk dos. Därför bör det nya läkemedlet sättas in samtidigt som det gamla trappas ner. Detta görs för att undvika återfall i sjukdom, men även för att undvika utsättningsymtom av det första läkemedlet. Insomnia kan bli följden av ett för snabbt skifte från risperidon till aripiprazol, som är en partiell agonist. Beredningsformen har också betydelse vid skifte av antipsykotiskt läkemedel. Vid övergång från depåberedning till peroral medicinering kan den perorala administreringen inledas vid tidpunkten för nästa injektionstillfälle utan någon nedtrappning. Vid det omvända – från peroral administration till depåpreparat – bör den perorala dosen finnas kvar en tid eftersom det tar lång tid att uppnå *steady state* av en given depådos. För att testa tolerabilitet för ett visst preparat bör tablettformen ha prövats innan depåinjektion inleds.

Byte från klozapin till annat antipsykotiskt läkemedel bör göras mycket gradvis på grund av risken för *rebound*-effekt, det vill säga akuta psykosymtom till följd av för snabb utsättning. Vidare kan utsättningsbesvär, till exempel influensaliknande symtom, bli följden av för snabb utsättning av klozapin.

### Psykosociala insatser

#### Socialstyrelsens nationella riktlinjer för psykosociala insatser

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för psykosociala insatser vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd publicerades i februari 2011. En viktig grundsats är att psykosociala insatser bör kombineras med adekvat läkemedelsbehandling

för bästa resultat. Socialstyrelsen har lyft fram följande områden för riktade insatser i sina centrala rekommendationer: tidiga åtgärder, delaktighet, psykopedagogisk utbildning, psykologisk behandling, kognitiv/social träning, arbete och boende. För den grupp av patienter som kan betecknas ha svårast att fullfölja behandling, som har en komplex sjukdomsbild med stora kognitiva svårigheter, rekommenderas *Assertive Community Treatment* (ACT) som en modell för att samordna insatser.

Se Socialstyrelsens nationella riktlinjer för psykosociala insatser vid schizofreni på [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se).

## ”Behandlingsmålet bör vara remission, förbättrad funktion samt att förebygga återfall”

### Utvärdering av behandlingseffekt

Behandlingsmålet vid schizofreni och liknande långvarig psykossjukdom bör, efter en episod av psykos, vara remission och förbättrad funktion, samt att förebygga återfall. För att uppnå remission krävs i allmänhet noggrann uppföljning av läkemedelsbehandlingen, återkommande patientmotiverande åtgärder, samverkan med närstående samt rehabiliterande och andra autonomistärkande åtgärder. Att uppnå stabil remission efter en episod av psykos kan ta lång tid och kräver målinriktad uthållighet av alla berörda parter.

Många personer med schizofreni avbryter behandlingen tidigt. Behandlingsbortfallet är ofta mycket stort under det första året, vilket innebär svårigheter när behandlingseffekterna ska beräknas. Det är viktigt att samtliga patienter inkluderas i utvärderingen, både i vetenskapliga studier och i kliniskt arbete.

Man bör även utvärdera samsjuklighet, framför allt med depression, beroende/missbruk och/eller suicidalitet. För utvärdering av depression används gärna CDSS (se nedan).

Det är viktigt att man tillsammans med patienten och eventuella anhöriga diskuterar den allmänna uppläggningsen av behandlingen och hur framtida behandlingsavbrott ska hanteras, samt tidiga varningstecken på återfall. Omsorg bör läggas på behandlingskontraktet. Det är också viktigt att ta hänsyn till vilken fas av sjukdomen en patient befinner sig.

### Verktyg för evaluering av behandlingseffekt

I kliniken mäts förändring av psykotiska symtom, avbrytande av behandling, livskvalitet och biverkningar. Viktigt är också att registrera suicidalt beteende och andra psykiska symtom, till exempel ångest och depression. Det är också värdefullt att kunna mäta och följa kognitiv funktionsnivå. Att följa den allmänna funktionsnivån är kanske det allra viktigaste.

Vad gäller uppföljningen av läkemedelsbehandlingen hänvisas till Svenska Psykiatriska Föreningens rekommendationer från 2009 för uppföljning av behandling. Se [www.svenskpsykiatri.se](http://www.svenskpsykiatri.se).

### Svenska Psykiatriska Föreningens riktlinjer för uppföljning vid schizofreni

Behandling kan mätas i olika funktioner:

#### Sjukdomsgrad

- psykossymtom (PANSS, PANSS-R)
- affektiva symtom (CDSS)
- globalt mått (CGI-S)

#### Biverkningar

- motoriska (SAS, *Simpson Angus Scale*)
- metabola effekter av sjukdom och behandling
- vikt, längd och bukomfång
- blodglukos
- blodfetter
- blodtryck

#### Bruk av droger

- alkohol (AUDIT, *Alcohol Use Disorders Identification Test*)
- andra droger (DUDIT, *Drug Use Disorders Identification Test*)

#### Omvårdnadsbehov, till exempel

- CAN (*Camberwell Assessment of Needs*)
- patientperspektiv
- EQ-5D (EuroQoL) för livskvalitet
- lokalt anpassad enkät för tillfredsställelse med given sjukvård

#### Skattningsskalor för symtom och effekt

Att bedöma effekten av ett läkemedel på psykotiska symtom kräver att strukturerade bedömningsinstrument används. De skattningsskalor som presenteras här är utarbetade för kliniska prövningar men är användbara även i klinisk praxis.

Två ofta använda bedömningsinstrument i kliniska prövningar av läkemedel mot schizofreni är *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) och *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Den enklaste skalan är en så kallad global skattning som kallas *Clinical Global Impression* (CGI), där behandlande läkare skattar huruvida patienten har blivit bättre, sämre eller är oförändrad.

*The Calgary Depression Scale for Schizophrenia* (CDSS) är användbar för depressionsskattning vid schizofreni, till skillnad mot vanliga depressionsskalor där negativa symtom felaktigt kan bidra till depressionsindex.

De flesta studierna i SBU:s rapport har använt PANSS och detta instrument presenteras därför utförligare.

PANSS är en skattningsskala vid bedömning av schizofreni och schizofren symptomatologi. Den finns både i en strukturerad form och i en semistrukturerad form. En strukturerad bedömning ger bättre överensstämmelse mellan olika bedömare. PANSS består av 30 frågor. Varje fråga poängsätts 1–7, där 1 betyder att symtomet inte förekommer och 7 betyder att symtomet inte kan bli allvarigare. Skattningen går till så att man ber patienten berätta om sig själv och sin situation. Därefter går man över till att ställa sina strukturerade frågor. Sju av frågorna i PANSS belyser förekomst av positiva schizofrena symtom, till exempel halluci-

nationer och vanföreställningar. Sju andra frågor belyser förekomst av negativa symtom som känslolavflackning, minskad initiativförmåga och tillbakadragenhet. Sexton frågor är av allmän karaktär och belyser depressivitet, ångest och kroppsliga vanföreställningar. En PANSS-skattning tar ungefär en timme. Utbildning krävs för att genomföra skattningen. PANSS-skalan har använts i de flesta schizofrenibehandlingsstudierna, och förändringar av den totala poängen för symtomen är i regel det primära effektmåttet. Skillnaderna mellan medelvärdena för de två behandlingsgrupperna (*mean differences*) används i flera av de i SBU-rapporten redovisade metaanalyserna. Ett annat effektmått är 50 % reduktion av det totala individuella initiala PANSS-värdet.

*Remissionskattningsskalan* används i första hand för att följa förloppet hos en enskild individ. Den bygger på samtliga symtomskattningsskalor. Man har gjort en klusteranalys av dessa och fått fram de olika dimensionerna. Remissionskattningsskalan innehåller åtta delar. Tre dimensioner av psykopatologi identifieras: den negativa, den desorganiserade och psykotism-dimensionen. Skalan mäter effekten av anti-psykosläkemedel. Remission innebär en dikotomisering av skalan. För att en patient ska sägas vara i remission får inte högre värde än tre poäng föreligga för någon av de åtta delarna under minst sex månader. Användning av remissionskattningsskalan kräver utbildning och certifiering.

Skattning med den fullständiga PANSS-skalan ska göras av en psykiater, medan remissions-PANSS-skattning kan göras av till exempel en psykiatrisjuksköterska eller av en tränad skötare.

Se SBU:s rapport *Schizofreni – läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation, nov 2012*. Se också bakgrundsdokumentet ”Metodik för evaluering av behandlingseffekt”.

## Säkerhet vid behandling med antipsykotiska läkemedel

Vid behandling med antipsykosläkemedel bör man vara försiktig med tanke på eventuella biverkningar, och med tanke på tänkbara interaktioner med andra läkemedel. Vid val av läkemedel, dos och beredningsform ska hänsyn tas till patientens önskemål, utan att läkaren för den skull frångår sin expertroll. Vid uppföljningar efter att ett nytt läkemedel satts in är det till hjälp att använda skattningsskalor, för att inte förbise besvär som kan vara obehagliga eller direkt plågsamma för patienten (se nedan under rubriken ”Skattningsskalor för biverkningar”). Att finna en balans mellan optimal effekt och acceptabla biverkningar, samtidigt som patienten är delaktig i läkemedelsval och administrerings-sätt, gynnar patientens förtroende för och följsamhet till sin behandling.

För att kunna diskutera nytta och risk vid behandlingen med antipsykotiska läkemedel är det viktigt att såväl nytta som eventuella biverkningar registreras och kvantifieras.

### Biverkningar

Innan SGA introducerades på 1990-talet var de allt över-skuggande biverkningarna av FGA extrapyramidala symtom (EPS), som akut dystoni, parkinsonism, akatisi och tardiv

dyskinesi. Ofta gavs höga doser av antikolinerga läkemedel för att lindra dessa biverkningar, med negativa effekter på kognitionen som följd. Frekvensen av nydebuterad tardiv dyskinesi är högre vid risperdalbehandling (3 %) jämfört med övriga SGA (1–2 %).

## ”Skattningsskalor är till hjälp vid uppföljning av behandling”

Vid behandling med vissa SGA (mest uttalat för klozapin och olanzapin) är viktuppgång, ortostatism och sedation vanliga och ibland besvärliga biverkningar. Det är viktigt att regelbundet följa metabola riskfaktorer som ökande midjemått, fasteblodsocker, blodtryck och blodfetter. Se Svenska Psykiatriska Föreningen ”Att förebygga och handlägga metabol risk hos patienter med allvarlig psykisk sjukdom”, Stockholm 2010.

För vissa läkemedel bör man vara observant på att förlängd QT-tid kan uppträda och registrera EKG. Till skillnad från de flesta idiopatiska biverkningar är QT-tidsförlängning dosberoende. Därför bör man vara observant på farmakokinetiska interaktioner som kan öka serumkoncentrationen av ett läkemedel, samt identifiera patienter som är långsamma metaboliserare.

För äldre (> 65 år) bör åldersanpassad dosjustering göras och särskild försiktighet iaktas vid nedsatt njurfunktion (se avsnittet om behandling av psykosjukdom hos äldre). För äldre med kognitiv svikt, till exempel vid begynnande demens, bör läkemedel med antikolinerg effekt (främst olanzapin och klozapin) om möjligt undvikas på grund av risk för ytterligare nedsättning av minnesfunktioner, förvirring samt förstoppning och urinretention.

Sexuella biverkningar rapporteras sällan spontant men är viktiga att fråga efter, eftersom de ofta kan vara orsak till behandlingsavbrott. Speciellt noteras dessa biverkningar vid behandling med risperidon och paliperidon och för FGA. Den prolaktinstegring som orsakar denna typ av biverkningar är en följd av dopaminblockad.

Vid behandling med klozapin är det viktigt att regelbundet följa antalet vita blodkroppar i perifert blod för att undvika *agranulocytos*, en sällsynt (cirka 0,5 %) men allvarlig biverkning. Blodprov med bestämning av LPK och totala antalet neutrofila blodkroppar görs därför varje vecka under de första 18 veckorna av behandlingen och därefter varje månad. Sedan sådan regelbunden provtagning infördes har antalet nya dödsfall kopplat till denna biverkning vid klozapinbehandling, kraftigt reducerats. Under perioden 2005–2008 har ett enda dödsfall rapporterats för denna biverkning i Sverige. Eosinofili kan ses i samband med myokardit och kardiomyopati, som är sällsynta men allvarliga biverkningar vid klozapinbehandling. Dessa tillstånd medför sekundär risk för ökad dödlighet. Om en klozapinbehandlad patient får symtom i form av oklar nytillkommen dyspné, bröstsmärta och/eller takykardi eller andra symtom från hjärtat i vila, bör myokardit eller kardiomyopati misstänkas. Patienten ska handläggas som vid akut hjärtinfarkt. Ett EKG bör

då tas och en kardiolog konsulteras. Om diagnosen verifieras bör klozapin sättas ut permanent.

Klozapin minskar dock dödligheten vid schizofreni när alla dödsorsaker inkluderas.

### Skattningsskalor för biverkningar

UKU (*Udvalg for Kliniske Undersøgelser*) är en biverkningskala som används för skattning av många besvär och symptom i samband med behandling med antipsykotiska läkemedel, både FGA och SGA. Denna omfattande skattningsskala är validerad. Skalan är avsedd att användas av läkare eller annan psykiatrisk skolad personal. Den är självinstruerande och lätt att använda.

ESRS (*Extrapyramidal Symptom Rating Scale*) är en skattningsskala som används specifikt för extrapyramidala symptom vid behandling med FGA och vissa SGA. Den omfattar fyra typer av läkemedelsinducerade motoriska biverkningar: parkinsonism, akatysi, dystoni samt tardiv dyskinesi.

BARS (*Barnes Akathesia Scale*) är en skattningsskala som används för skattning av akatysi, en motorisk biverkning som är förknippad med starkt obehag för patienten och kan leda till behandlingsavbrott.

SAS (*Simson Angus Scale*) är en mycket använd skattningsskala som skattar extrapyramidala symptom.

Vid besvär av EPS och om det antipsykotiska läkemedlet inte bör bytas ut (eller dosen justeras nedåt) kan antikolinerga läkemedel, till exempel biperiden eller trihexyfenidyl, vara av värde. Man bör dock vara restriktiv med dessa läkemedel då de kan ge minnesstörningar, inlärningssvårigheter, obstipation och urinretention. Antikolinerga läkemedel har dålig eller ingen effekt mot akatysi och kan förvärra tardiv dyskinesi.

### Interaktioner

#### Farmakodynamiska interaktioner

En del läkemedel leder, då de kombineras med antipsykotika, till antingen förstärkt eller motverkad effekt av antipsykotiska medel, på grund av samverkande eller motverkande farmakologiska effekter. Dopaminerga läkemedel, till exempel bromokriptin, rotigotin och kabergolin, motverkar antipsykotiska läkemedel som är dopamin D<sub>2</sub>-antagonister.

En ökad risk för biverkningar uppstår om två läkemedel från olika läkemedelsklasser, med ungefär samma biverkningsprofil, ges samtidigt. Bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande läkemedel ökar risken för kraftig sedering när de kombineras med antipsykotika. Utöver ökad risk för sedering kan kombinationen av klozapin eller quetiapin med bensodiazepiner i sällsynta fall leda till bensodiazepinintoxikation med allvarliga konsekvenser, till exempel andningsdepression. Vissa antidepressiva, till exempel venlafaxin, har också sederande effekt.

#### Farmakokinetiska interaktioner

Vilka farmakokinetiska interaktioner som är relevanta för vart och ett av läkemedlen beror främst på hur läkemedlet ifråga elimineras. För en kort sammanfattning av några viktiga interaktioner, se Tabell I. Se också respektive produktresumé för mer fullständig information.

Klozapin och olanzapin elimineras till stor del genom metabolism katalyserad av enzymet CYP1A2. Hämmare av detta enzym, till exempel fluvoxamin och ciprofloxacin, ger ökad exponering och en dosreduktion kan behöva göras. Nedbrytning av klozapin och olanzapin påskyndas av substanser som finns i tobaksrök (inte relaterat till nikotin). En reduktion av dosen av klozapin och olanzapin kan behöva göras vid rökstopp. Dosminskning rekommenderas även vid övergång från rökning till snus, nikotininnehållande plåster, tuggummi eller liknande. TDM före och efter rökstopp kan tillämpas för att titrera om dosen.

Dosreduktion av klozapin eller olanzapin vid insättande av p-piller och dosökning vid utsättande av p-piller kan behöva göras. TDM före och veckorna efter insättande av p-piller, samt individualiserad dosering kan användas för att bibehålla effekten av det antipsykotiska läkemedlet.

Haloperidol, aripiprazol och sertindol metaboliseras av det genetiskt polymorfa enzymet CYP2D6 och av CYP3A4. Hos personer som är långsamma metabolisörer avseende CYP2D6 (se nedan) ger läkemedel som kraftigt hämmar CYP3A4 en mycket stor ökning av plasmakoncentrationerna av haloperidol, aripiprazol och sertindol. Starka CYP3A4-hämmare är kontraindicerade vid behandling med sertindol. Risk-nyttabalansen ska särskilt övervägas och dosen halveras för aripiprazol vid kombination med starka CYP3A4-hämmare. Risken för kraftiga öknings ska också beaktas för haloperidol (ej fullständigt reflekterat i nuvarande produktinformation). Bland starka CYP3A4-hämmare kan nämnas vissa läkemedel i gruppen makrolider. Moderata CYP3A4-hämmare är bland andra grapefrukt, erytromycin, verapamil och diltiazem. Quetiapin metaboliseras till stor del av CYP3A4 och samtidig behandling med CYP3A4-hämmare (se ovan samt produktinformation) är kontraindicerad då markanta exponeringsökningar erhålls.

Flera av de äldre läkemedlen metaboliseras till stor del av CYP2D6. Potenta hämmare, till exempel fluoxetin, paroxetin och bupropion, ger upphov till ökad exponering. Observera också att 3,4-metylendioxymetamfetamin (MDMA, *ecstasy*) är en mycket potent CYP2D6-hämmare. Det föreligger en genetisk variabilitet i enzymaktivitet för enzymet CYP2D6 och det finns genetiska subpopulationer med långsam respektive mycket snabb metabolism. Med hjälp av genotypning kan man bestämma den metaboliserande förmågan hos CYP2D6.

Exponeringen för många antipsykotiska läkemedel minskar vid samtidig medicinering med enzyminducerande läkemedel, till exempel flera antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital och fenytoin). Störst effekt förväntas på läkemedel som till stor del elimineras av CYP3A4 (se exempel ovan), även om många eliminationsprocesser påverkas.

Ett bra sätt att kontrollera effekten av interaktioner är att mäta läkemedelskoncentrationen före och efter en förändring av dosen av enzymhämmare eller enzyminducerande läkemedel, eller vid förändrade rökvanor. Detta förhållningssätt ger också möjligheten att bibehålla en plasmakoncentration som har befunnits optimal för den individuella patienten.

Tabell I. Läkemedelssäkerhet och farmakokinetiska interaktioner.

Läkemedels- substans	Doserings- intervall för depåberedning	Framträdande långsiktiga biverkningar	Vanliga läkemedel som medför koncentrationsökning för neuroleptika <sup>2</sup>	Kinetik/ metabolism	TDM	Utsättningsbesvär	Avbrott inom 18 månader CATIE	Avbrott inom 12 månader EUFEST	Potentiella akuta risker <sup>3</sup>
Risperidon	2 veckor	Prolaktinstegring, viktökning			+		74 %	N/A	Ortostatism vid snabb dosökning
Perfenazin	3–4 veckor	EPS	Fluoxetin, paroxetin, bupropion	Snabb/långsam metaboliserare	+	Tardiv dyskinesi	75 %	N/A	Akut dystoni
Paliperidon	4 veckor	Prolaktinstegring		Njurfunktion	+		N/A	N/A	Ortostatism
Olanzapin <sup>4</sup>	2 veckor	Uttalad vikt- uppgång (metabola risker)	Ciprofloxacin, fluvoxamin	Snabb rök- avvänjning kan leda till ökad koncentration	+	Influensaliknande besvär, insomningssvårigheter	64 %	33 %	Kognitiva biverkningar vid antikolinerg känslighet
Haloperidol <sup>1</sup>	4 veckor	EPS	Erytromycin, klaritromycin		+	Tardiv dyskinesi	N/A	72 %	Akut dystoni
Zuklopentixol <sup>1,4</sup>	4 veckor	Sedation	Fluoxetin, paroxetin, bupropion	Snabb/långsam metaboliserare	+		N/A	N/A	Akut dystoni
Klozapin <sup>4</sup>	N/A	Uttalad vikt- uppgång (metabola risker), benmärgs- depression	Ciprofloxacin, fluvoxamin	Snabb rök- avvänjning kan leda till ökad koncentration	+	Rebound/snabb återfall i psykos, influensaliknande besvär, insomningssvårigheter	N/A	N/A	Agranulocytos, kardiomyopati/ perikardit, antikolinerga effekter
Aripiprazol <sup>1</sup>	N/A	Akatasi, EPS (främst hos äldre)	Erytromycin, klaritromycin, fluoxetin, paroxetin, bupropion	Snabb/långsam metaboliserare	+		N/A	N/A	
Ziprasidon <sup>1</sup>	N/A	Ortostatism			-		79 %	45 %	QT-förlängning
Quetiapin <sup>4</sup>	N/A	Sedation, viktökning (metabola risker)	Erytromycin, klaritromycin, diltiazem, verapamil, grapefrukt		+	Insomningssvårigheter	82 %	53 %	Somnolens, ortostatism, QT-förlängning

<sup>1</sup> Injektionslösning för akut bruk finns.<sup>2</sup> Vanlig interagerande sambehandling nämns i tabellen. Johannesört och andra enzyminducerande läkemedel, till exempel många antiepileptika, kan minska effekten av samtliga läkemedel i tabellen.<sup>3</sup> Malignt neuroleptikasyndrom är sällsynt men kan förekomma vid samtliga läkemedel.<sup>4</sup> Antikolinerg effekt.

## Val av behandling och dosering vid nedsatt organfunktion

Somatisk basutredning rekommenderas inför insättande av antipsykotisk medicinering till en patient som inte tidigare behandlats med antipsykotiskt läkemedel. Blod-, lever- och njurfunktionsstatus samt blodfetter, vilo-EKG, bukomfång, vikt och BMI bör kontrolleras. Drogscreening och kompletterande utredningar rekommenderas vid behov. Vid nysättning eller byte av antipsykotisk medicinering är det också väsentligt att tänka på potentiella interaktioner med annan medicinering, somatisk samsjuklighet och eventuellt drogmissbruk/beroende.

Viktig kompletterande information för varje antipsykotiskt läkemedel framgår av dess produktresumé som återfinns på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) eller via [www.fass.se](http://www.fass.se) (FASS för förskrivare, flik produktresumé).

### Leverfunktion

Nedsatt leverfunktion bör föranleda försiktighet vid dosering av antipsykotisk medicinering. Vägledning för när dosreduktion bör övervägas kan hämtas från produktresumén för det aktuella läkemedlet. Koncentrationsbestämning av läkemedel i plasma ger ibland ett värdefullt komplement till den kliniska bilden när det gäller att optimera doseringen av ett läkemedel till den lägsta effektiva dosen. Detta gäller till exempel perfenazin. Det bör dock observeras att om läkemedlet har hög proteinbindning kan en TDM-bestämning av total (bunden + obunden) koncentration i denna patientgrupp ge en underskattning av den obundna, farmakologiskt aktiva, koncentrationen av läkemedlet. Exempel på antipsykotika med hög proteinbindning är zuklopentixol, aripiprazol och ziprasidon. Nedsatt leverfunktion, ofta upptäckt via patologiska leverprover, bör föranleda konsultremiss till internmedicinare för kompletterande bedömning av leverfunktion och bakomliggande genes. För exempelvis olanzapin ska en lägre startdos övervägas för dessa patienter. Vid måttlig leverinsufficiens (cirros, Child-Pugh klass B) ska startdosen vara 5 mg och dosökning endast ske med försiktighet. I avsnitt 4.2 i produktresumén för respektive antipsykotisk substans finns rekommenderad dosering vid leverfunktionsnedsättning.

### Njurfunktion

Nedsatt njurfunktion leder till ökad koncentration av substanser som främst elimineras genom renal utsöndring. Vid kraftig njurfunktionsnedsättning kan dock även leverns metabolism av läkemedel påverkas.

Paliperidon metaboliseras i lägre grad i levern än andra antipsykotiska substanser. Utsöndring via njurarna är avgörande för paliperidon och nedsatt elimination vid njurfunktionsnedsättning leder till ökad exponering av substansen. Därför är det vid behandling med paliperidon viktigt att ta reda på om patienten har nedsatt njurfunktion. Vid lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 50$ – $< 80$  mL/min) är den rekommenderade startdosen 3 mg en gång per dag. Dosen kan höjas till 6 mg en gång dagligen, baserat på klinisk respons och tolerabilitet. Vid måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 10$ – $< 50$  mL/min) är

den rekommenderade startdosen 1,5 mg dagligen, vilket kan ökas till 3 mg en gång per dag efter förnyad klinisk bedömning. Då paliperidon inte har studerats på patienter med kreatininclearance lägre än 10 mL/min rekommenderas inte användning till dessa patienter.

För olanzapin anges i produktresumén att en lägre startdos (5 mg) ska övervägas vid nedsatt njurfunktion.

### Mag-tarmkanal

Om misstanke finns om nedsatt upptag av läkemedel i tarmen, exempelvis till följd av överviktskirurgi eller celiaki, finns indikation för plasmakoncentrationsbestämningar, eftersom en nedsatt absorption av läkemedlet leder till lägre plasmakoncentrationer. Man kan överväga byte från perorala beredningar till depåinjektionslösning för att uppnå jämnare exponering av aktiv antipsykotisk substans. Vid diarréer kan på motsvarande sätt behov av dosjustering föreligga.

## ”Nedsatt leverfunktion bör föranleda försiktighet vid dosering av antipsykotisk medicinering”

### Val av behandling vid samtidigt drogmissbruk

Kunskapen om eventuella interaktioner mellan missbrukspreparat och antipsykotiska läkemedel är mycket ofullständig. Dock vet man att *ecstasy* är en stark CYP2D6-hämmare och kan ge upphov till ökade koncentrationer av läkemedel som metaboliseras av detta enzym.

Det finns få randomiserade primärstudier som jämför SGA- och FGA-preparat. Dessa studier ger ett begränsat underlag för att SGA ger bättre effekt än FGA, vid samtidigt drogsug (*craving*) eller droganvändande. Vidare minskar alkohol- och droganvändande mer efter injektion med depåberedning av risperidon än med peroralt risperidon eller injektion med depåberedning av FGA, hos patienter med schizofreni och missbruk/beroende (begränsat underlag). Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och samtidigt missbruk/beroende svarar lika bra på SGA (klozapin inte studerat) som på perfenazin och haloperidol vad gäller minskning av psykiska symtom.

### Val av behandling vid samtidig annan sjukdom

#### Somatisk samsjuklighet

Det är viktigt att uppmärksamma att patienter med schizofreni på gruppnivå har en ökad somatisk sjuklighet. Detta förhållande bör föranleda en kartläggning av samsjuklighet hos den enskilde patienten och samverkan med somatiska specialiteter i behandlingen av patientgruppen.



Samtidig somatisk ohälsa vid psykosjukdom försummas tyvärr ofta. Personer med schizofreni har svårt att identifiera, och också svårt att kommunicera, sina somatiska symtom. Behandlingsansvarig psykiater har en viktig roll i att övervaka att tillräckliga, regelbundna och adekvata somatiska undersökningar görs och att behandlingskrävande symtom och laboratoriefynd följs upp på ett korrekt sätt. God samverkan mellan psykiatri, primärvård och tandvård är också viktig för dessa patienter.

### Kardiovaskulära sjukdomar

Dödligheten i hjärt-kärlsjukdom är förhöjd i gruppen med schizofreni jämfört med normalbefolkningen. Den relativa ökningen i den schizofrena gruppen jämfört med normalbefolkningen uppgick i en svensk registerstudie till 4,7 gånger för män och 2,7 gånger för kvinnor. Dessa resultat har replikerats i andra studier.

I en stor finländsk registerstudie (FIN11-studien) identifierades inga uppenbara skillnader mellan typ av antipsykotiskt läkemedel i relation till död i ischemisk hjärtsjukdom. I en annan studie där kardiovaskulära riskfaktorer söktes, baserat på data från fem observationsstudier (Oregon-studien, 2008), påvisades däremot en ökad risk för utveckling av myokardit eller kardiomyopati för klozapin i motsats till andra undersökta SGA (olanzapin, quetiapin och risperidon), för vilka inget signifikant samband med ökad död i ischemisk hjärtsjukdom kunde påvisas.

Dödligheten är högre i hjärtinfarkt vid schizofreni, vilket kan hänga samman med livsstilsfaktorer som rökning, övervikt och fysisk inaktivitet. Många av riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdom går att påverka och man bör implementera program för schizofrenipatienter för att förändra riskbeteenden för hjärt-kärlsjukdom. Tillgången till behandling och behandlingsuppföljning/-utvärdering bör vara högt prioriterad.

### Metabolt syndrom, cerebro- och kardiovaskulära riskfaktorer och sjukdomar

Somatiska riskfaktorer och sjukdomar bör givetvis behandlas adekvat även hos patienter med schizofrenidiagnos. Främsta riskfaktorerna är hypertoni, glukosintolerans, förhöjda blodfetter och bukfetma. Förhöjda nivåer av triglycerider, LDL- och totalt kolesterol samt sänkta nivåer av HDL-kolesterol kan föreligga. Ingen eller för sent insatt antipsykotisk behandling vid schizofreni ger upphov till ökad dödlighet i somatisk sjukdom, framförallt i koronar hjärtsjukdom. Vad avser val av antipsykotiskt läkemedel är de riskfaktorer som anges för diabetes relevanta även för metabolt syndrom. Livsstilsfaktorer är lika viktiga att påverka som för befolkningen i sin helhet. Att följa dessa rekommendationer är särskilt väsentligt för denna patientgrupp.

Se Svenska Psykiatriska Föreningen ”Att förebygga och handlägga metabol risk hos patienter med allvarlig psykisk sjukdom”, Stockholm 2010.

### Diabetes

Förekomsten av diabetes är förhöjd vid schizofreni, oavsett behandling med antipsykosläkemedel. Sjukdomen debuterar vid betydligt yngre år än i den övriga befolkningen. Det föreligger en ökad prevalens av diabetes, 12,7 % jämfört med 2,4 % i normalbefolkningen, i åldersgruppen 45–55 år.

Både FGA och SGA ökar risken för diabetes mellitus. Vad gäller SGA föreligger förhöjd risk främst för olanzapin, och i något lägre grad för klozapin som uppvisar marginellt högre risk än FGA. En del av risken sammanhänger med ökad vikt, men det finns även en ökad diabetesrisk som inte är relaterad till viktuppgång. Vid val av antipsykotiskt läkemedel rekommenderas i första hand ett med begränsade metabola biefekter. Om klozapin- eller olanzapininsättning övervägs hos en patient med diabetes bör denna medicinering kombineras med metformin, oavsett vilken övrig diabetesbehandling patienten får. Denna subgrupp av patienter bör behandlas i samråd med primärvård eller internmedicinspecialist som ansvarar för diabetesbehandling.

Det föreligger en signifikant ökad risk att utveckla diabetes mellitus vid behandling med klozapin (OR 1,18) och olanzapin (OR 1,03 till 5,8), men inte vid behandling med risperidon (OR 0,97 till 2,2) eller quetiapin (OR 0,99). Könsskillnader är inte undersökta med avseende på behandling med SGA och diabetesutveckling.

## ”Samtidig somatisk ohälsa vid psykosjukdom försummas tyvärr ofta”

### Epilepsi

De flesta antipsykotiska substanser har en kramptröskelsänkande effekt. Speciellt gäller detta klozapin. Om en patient har oklara krampanfall i anamnesen bör insättande av klozapin föregås av EEG-registrering. Om det föreligger EEG-förändringar bör klozapin kombineras med krampförebyggande behandling. Vid preparatval bör man tänka på risk för farmakokinetiska interaktioner. Se avsnittet *Interaktioner* i detta dokument.

### Cancer

Rökning är vanligare i denna patientkategori än i övriga befolkningen, vilket ökar risken för främst lung- och bröstcancer. I litteraturen diskuteras också om prolaktinförändringar på grund av antipsykotika kan bidra till bröstcancer. Ökad mortalitet i cancer vid schizofreni har noterats i studier, framför allt för lung-, bröst- och prostatacancer och för gynekologisk cancer. Sannolikt beror detta både på försenad klinisk upptäckt och på diagnostisk latens. Det finns ett behov av ökad observans och beredskap vad avser somatisk utredning och diagnostik hos patienter med schizofrenidiagnos.

**Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)**

KOL är kanske den viktigaste sjukdomen som medför ökad dödlighet vid respiratorisk sjukdom. Prevalensen är förhöjd bland schizofrena jämfört med övriga befolkningen. Det är viktigt att implementera rökavvänjningsprogram. Om patienten blir rökfri kan ofta doseringen av vissa antipsykotiska läkemedel behöva ändras, likaså om en rökfri patient börjar röka. Se vidare under avsnittet *Interaktioner* i denna behandlingsrekommendation.

**Suicidalitet**

Hos patienter som har insjuknat i schizofreni föreligger hög risk för suicid, och livstidsrisken ligger på cirka 5 %. Den förväntade livslängden är mer reducerad till följd av suicid hos män än hos kvinnor. Dödligheten är högst under de första fem åren efter insjuknandet och är förhöjd i alla åldersgrupper. De riskfaktorer för suicidalitet som särskilt bör nämnas är manligt kön, relativt hög premorbid funktionsnivå, tidigare suicidförsök och depression. Antipsykotisk mediciner minskar överdödligheten i suicid. Flera studier har visat att klozapin är den antipsykotiska substans som ger den största reduktionen av suicidfrequensen. Åtminstone i två studier minskar klozapin även suicidbeteende. Följsamhet till den antipsykotiska läkemedelsbehandlingen är av avgörande betydelse för att förhindra suicid oavsett preparatval. Vid klinisk depression bör även antidepressiva användas.

**”Hos patienter som har insjuknat i schizofreni föreligger hög risk för suicid”**

**Läkemedelsbehandling av schizofreni hos barn och ungdomar**

Före puberteten är schizofreni mycket sällsynt och beror då i regel på ökad ärftlig belastning. Tidigt utvecklas ofta en autismsliknande bild. Man ser brister i uppmärksamhet, språkutveckling och socialt samspel under flera år före debut av de psykotiska symtomen. Risken att drabbas av schizofreni ökar successivt efter puberteten, men psykosymtom är oftare en del av ett affektivt syndrom, dissociation, effekt av drogbruk eller en stressreaktion hos en person med en autismspektrumstörning. Prognosen är sämre vid tidig debut, särskilt före puberteten.

Barn och ungdomar är mer känsliga för biverkningar av antipsykotika än vuxna. Detta gäller främst EPS, prolaktinrelaterade sexuella biverkningar och sedation, men framför allt viktuppgång. Viktuppgång är en särskilt betydelsefull biverkning då den påverkar både fysisk och psykisk hälsa samt psykosocial funktion. Viktuppgång ökar risken för metabolt syndrom, diabetes, hypertoni, osteoartrit, depression och åstörning. En oroväckande stor viktökning bland unga ses för olanzapin. Olanzapin ger även ökad risk för störningar i glukosomsättning och blodfetter. Klozapin ger

också en mycket stor risk för viktökning hos unga. Risken för besvärande viktökning är påtaglig även för quetiapin och risperidon, medan man ser en lägre risk för viktökning vid behandling med aripiprazol och ziprasidon. Den ökade risken för viktökning och metabola störningar av olanzapin motsvaras inte av ökad behandlingseffekt.

Det finns kontrollerade studier som har påvisat effekt av antipsykosmedlen risperidon, olanzapin, quetiapin, aripiprazol och paliperidon, men även av haloperidol, mot placebo. SGA (klozapin, olanzapin och risperidon) var bättre än haloperidol, medan ett annat äldre preparat (molindon) var lika bra som olanzapin och risperidon i TEOSS-studien. Klozapin har i två mindre men kontrollerade studier jämförts med olanzapin vid behandlingsrefraktär schizofreni hos unga. Stor och signifikant effektstorlek (cirka 0,9) sågs vad gäller negativa symtom. Övriga utfallsmått visade måttliga effektstorlekar (cirka 0,5–0,6) men nådde ej signifikans på grund av lågt antal patienter. Fyndet stöds av vuxenstudier vid terapirefraktär schizofreni.

**Rekommendationsruta 2.****Praktiska behandlingsrekommendationer vid schizofreni hos ungdomar**

- Vid psykosymtom före och i anslutning till puberteten ska andra diagnoser, som affektivt syndrom, dissociation och stressreaktion i samband med autism och andra utvecklingsneurologiska tillstånd, i första hand övervägas. Risken att drabbas av schizofreni ökar successivt under tonåren.
- I första hand rekommenderas de SGA som prövats på barn och ungdomar, det vill säga risperidon, aripiprazol, paliperidon eller quetiapin. Biverkningsprofilen får avgöra vilket preparat som väljs.
- Olanzapin har också prövats på barn och ungdomar, men ger en ökad risk för viktökning samt för störningar i glukosomsättning och blodfetter och ska därför inte användas som förstahandsmedel.
- Det är av särskild vikt att noggrant monitorera biverkningsbilden vid läkemedelsbehandling av schizofreni hos unga. Detta kräver utgångsvärden och därefter systematisk uppföljning beträffande längd, vikt, midjemått, laboratoriestatus och bedömning av extrapyramidala och prolaktinrelaterade (sexuella) besvär.
- Haloperidol bör inte användas eftersom det har sämre effekt än risperidon och olanzapin, samt medför ökad risk för EPS.
- Klozapin ska användas vid terapirefraktär schizofreni.

**Läkemedelsbehandling av schizofreni under graviditet och amning**

Det finns ett begränsat antal studier som underlag för terapi vid behandling med antipsykotika i samband med graviditet och amning. Nästan alla läkemedel passerar placenta, och vid behandling i samband med graviditet bör man väga läkemedlets betydelse för kvinnans behandling

mot de effekter det kan innebära för barnet att exponeras under fosterlivet. Eftersom risken för återinsjuknande i psykos är stor bör antipsykotisk behandling inte avbrytas på grund av graviditet. Tidpunkten, det vill säga när under graviditeten exponering sker, men även dosen av läkemedlet, har stor betydelse för den eventuella effekten på fostret. Psykiatrisk sjukdom i sig kan påverka graviditetsutfallet negativt.

De stora fysiologiska förändringar som sker hos den gravida kvinnan kan ha betydelse för läkemedelsomsättningen och därmed läkemedelsnivåerna i plasma. Om möjlighet finns att mäta koncentrationen av antipsykotiska läkemedel i plasma kan detta vara av värde.

Ett nära samarbete mellan barnmorskor, obstetriker, psykiatriker, neonatologer och barnläkare med flera, är viktigt för att optimera behandlingen av gravida och ammande kvinnor med schizofreni. Behandling i samråd med en välinformerad och motiverad patient ökar compliance och är gynnsam för behandlingseffekten, med minskad risk för behandlingsavbrott och återinsjuknande i psykosjukdom i samband med graviditet och amning.

### Rekommendationsruta 3.

#### Praktiska behandlingsrekommendationer för schizofreni under graviditet och amning

- Behandling vid graviditet och amning är komplex och kräver en individuell nytta/risk-värdering.
- På grund av risken för återinsjuknande i psykos ska en pågående antipsykotisk behandling vid schizofreni inte sättas ut med anledning av graviditet. Patienten bör heller inte sättas över på ett annat antipsykotiskt läkemedel om inte mycket starka skäl föreligger. Det är också viktigt att sträva efter god compliance för att minska risken för behandlingsavbrott och återinsjuknande.
- Det kan vara av värde att mäta koncentrationen av det antipsykotiska läkemedlet i plasma på kvinnor i barnafödande ålder (för att kunna använda koncentrationen som ett baslinjevärde). Dosen av antipsykotiska läkemedel kan behöva justeras under graviditeten.
- Nyttan med amning bör vägas mot den eventuella risk som exponering för antipsykotiska läkemedel via bröstmjölk kan utgöra för barnet. Ställningstagande till amning bör göras i samråd med modern.
- Vid amning, då modern behandlas med ett antipsykotiskt läkemedel, ska barnet monitoreras avseende biverkningar (till exempel sedering, matningssvårigheter, dålig viktuppgång).

### Läkemedelsbehandling av schizofreni eller liknande psykosjukdom hos äldre

Det evidensbaserade underlaget för behandling med antipsykosmedel av äldre patienter med psykosjukdom är svagt, vilket tydligt framgår av SBU:s litteraturgenomgång från 2012. Behandlingsrekommendationer för äldre med schizofreni baseras på det begränsade antal studier av varierande

vetenskaplig kvalitet som är utförda, litteraturöversikter, konsensusdokument och samlad klinisk erfarenhet. För referenser, se bakgrundsdokumentet ”Läkemedelsbehandling av schizofreni hos äldre”. Eftersom riskerna för motoriska sidoeffekter är lägre med SGA än med FGA, bör SGA användas vid behandling av äldre med tidig eller sen debut av schizofreni eller liknande psykosjukdom, till exempel vanföreställningssyndrom. En klinisk tumregel är att startdos och underhållsdos till äldre bör vara lägre än de doser som ges till yngre och vuxna. Uppföljning av medicinering sker enligt samma principer som för yngre. Speciell uppmärksamhet bör riktas mot risken för sidoeffekter som påverkar kognition och motorik. Man bör tänka på att sidoeffekter varierar avsevärt mellan olika personer i hög ålder.

## ”En tumregel är att startdos och underhållsdos till äldre bör vara lägre än till yngre och vuxna”

Hos patienter med tidigt debuterande schizofreni bör en mångårig och framgångsrik behandling med FGA inte avbrytas till förmån för annat preparat enbart på grund av att patienten blivit äldre. Biverkningar som trötthet och EPS kan uppstå på grund av förändringar som hör till åldrandet. I en sådan situation bör ett byte ske till preparat med mer gynnsam biverkningsprofil. Om den kliniska effekten avtar eller om sidoeffekter blir allt mer framträdande bör den farmakologiska behandlingen omprövas.

Följande förteckning innehåller aspekter av egenskaper hos olika SGA som är relevanta framför allt ur ett äldreperspektiv. Se även respektive preparats produktresumé.

*Risperidon* har fördelen att sakna antikolinerga sidoeffekter, vilket reducerar risken för kognitiv påverkan och andra ogynnsamma effekter som urinretention och förstoppning. Med tanke på att äldre är speciellt känsliga för antikolinerga sidoeffekter är denna egenskap särskilt gynnsam. Trots lägre risk för EPS jämfört med många FGA finns en risk för sådana vid högre doser. Även viktökning och ortostatisk hypotension kan förekomma. Dosrekommendationen är 0,5–3 mg per dygn. Hos patienter som är 75 år och däröver rekommenderas inte doser över 1,5 mg.

*Olanzapin* medför en låg men inte obefintlig risk för EPS. Preparatet har antikolinerga egenskaper samt risk för viktökning och andra metabola sidoeffekter. Dosrekommendationen är 2,5–10 mg per dygn. Till patienter som är 75 år eller äldre rekommenderas inte doser över 7,5 mg per dygn.

*Quetiapin* medför en låg risk för EPS. Risk för trötthet och ortostatisk hypotension bör beaktas vid användning av preparatet. Dosrekommendationen är 100–300 mg per dygn.

*Aripiprazol* har låg risk för antikolinerga sidoeffekter men kan ge EPS. Dosrekommendationen är 5–10 (–15) mg per dygn.

*Klozapin* medför risk för antikolinerga sidoeffekter och ger inte sällan sedation. En fördel med preparatet är den låga

riskerna för akuta EPS och för tardiv dyskinesi. Viktökning, andra metabola biverkningar och ortostatisk hypotension är nackdelar. Risken för *agranulocytos* är ökad hos äldre. Låga initialdoser rekommenderas, 6,25–12,5 mg per dygn. Hitillsvarande erfarenhet vid behandling av äldre är att dosintervallerna är relativt breda. Doser över 250 mg per dygn rekommenderas inte till äldre.

I samband med att personer med schizofreni blir 65 år bör

- en förnyad diagnostisk värdering göras, framför allt med tanke på nyttillkommen kognitiv dysfunktion och affektiva symtom,
- en läkemedelsgenomgång göras, alternativt kan preparatbyte övervägas för att minimera riskerna för EPS eller kognitiva svårigheter.

Vid sjukdomsdebut och uppföljning bör somatisk undersökning göras, innefattande kontroll av vikt, syn och hörsel, samt laboratoriestatus enligt uppföljningsprogram för neuroleptika. Regelbundna undersökningar med MMSE-SR (Mini Mental State Examination, Svensk Revidering) samt Klocktest bör också göras.

### Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket ([registrator@mpa.se](mailto:registrator@mpa.se)).

Överläkare, docent Per Allard  
 Institutet för klinisk vetenskap/enheten för psykiatri  
 Umeå universitet  
 901 85 Umeå  
 och  
 Äldrepsykiatriska enheten  
 Psykiatriska kliniken  
 Norrlands Universitetssjukhus  
 901 85 Umeå

Psykiater, med. dr. Bengt Andréé  
 Läkemedelsverket  
 Box 26  
 751 03 Uppsala

Överläkare Tonny Andersen  
 Psykiatriska kliniken  
 Norrlands Universitetssjukhus  
 901 85 Umeå

Apotekare Sahra Barzi  
 Läkemedelsverket  
 Box 26  
 751 03 Uppsala

Farmakokinetiker Eva Gil Berglund  
 Läkemedelsverket  
 Box 26  
 751 03 Uppsala

Professor emeritus Mats Berglund  
 Lunds universitet  
 Avd Psykiatri  
 Box 117  
 221 00 Lund

Docent, överläkare Bo Bergman\*  
 Psykiatrisk specialistmottagning  
 Farsta-Skarpnäck  
 Gamla Dalarövägen 48  
 122 31 Enskede

Överläkare Gunilla Campenhausen  
 BUP-kliniken, Specialmottagningen  
 Drottning Silvias BUS  
 Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
 416 85 Göteborg

Klinisk expert, docent Kerstin Claesson  
 Läkemedelsverket  
 Box 26  
 751 03 Uppsala

Utredare Maria Eriksson  
 Socialstyrelsen  
 106 30 Stockholm

Överläkare, docent Lena Flyckt  
 Stockholm Centre for Psychiatric Research  
 Northern Stockholm Psychiatry  
 St Görans Hospital  
 Patientvägen 2, III  
 112 81 Stockholm

\*Representant utsedd av SBU.

Assistent Malika Hadrati  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Chefsöverläkare Håkan Jarbin  
Barnpsykiatriska kliniken  
301 85 Halmstad

Professor, överläkare Nils Lindefors  
Karolinska Institutet och Psykiatri Sydväst  
141 86 Stockholm

Professor, överläkare Leif Lindström  
Akademiska Norr  
Psykos- och rehabiliteringsteamet  
751 85 Uppsala

Överläkare, docent Mussie Msghina  
Karolinska Institutet och Psykiatri Sydväst  
141 86 Stockholm

Överläkare Henrik Pelling  
BUP-kliniken  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Verksamhetschef, chefsöverläkare Pia Rydell  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
Psykiatri Psykos  
431 80 Mölndal

Överläkare, docent Carl-Olav Stiller  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Karolinska Institutet, Klinisk farmakologi  
171 76 Stockholm

Specialist i klinisk farmakologi, med. dr.  
Birgitta Norstedt Wikner  
Karolinska Institutet  
171 77 Stockholm  
och  
Socialstyrelsen  
106 30 Stockholm

Specialistläkare klinisk farmakologi, med. dr. Inger Öhman  
Karolinska Institutet  
171 77 Stockholm  
och  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare Urban Ösby  
Tiohundra AB  
Box 905  
761 29 Norrtälje

Anne-Liis von Knorring har skrivit manus.  
Mikael Nilsson (SBU) har deltagit i mötesplaneringen.



Samtliga läkemedelsrekommendationer finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)