

Psykos

Nils Lindefors, Karolinska Institutet samt Psykiatri Sydväst, Stockholm
Håkan Jarbin, Lunds Universitet samt
Barn – och ungdomspsykiatriska kliniken i Halland

Inledning

Psykos kännetecknas bl a av en förvrängd upplevelse av omvärlden, svårighet att tolka intryck och bedöma trovärdighet samt svårt att pröva sina egna tolkningar. Vitala funktioner som viljeliv, känsloliv, uppmärksamhet och kontakt med människor påverkas. Vanliga symtom vid psykos är hallucinationer, vanföreställningar och osammanhängande tal.

Psykos innebär ett tillstånd som förekommer episodiskt vid schizofreni och liknande syndrom. Psykos kan även förekomma vid andra allvarliga psykiska sjukdomar samt sekundärt till hjärnskador, förgiftningar och som läkemedelsbiverkning. De vanligaste psykosjukdomarna är schizofreni, schizoaffektivt syndrom, kortvarig psykos/schizofreniformt syndrom samt substansutlöst psykos.

Psykos – både ett symtom och en sjukdom

Hos ungdomar är ett kraftigt affektivt sjukdomsskiv och då oftast med mani den vanligaste orsaken till psykostillstånd. Psykosymtom, och då främst hallucinos med sjukdomsinsikt i varierande grad, förekommer ofta hos unga med annan psykisk störning som allvarlig beteendestörning, instabil personlighetsstörning och posttraumatisk stress. I elevhälso- och primärvård bör man vid misstanke om psykosjukdom

Tidiga tecken på psykosjukdom

Tidiga tecken på psykosjukdom kan vara en kombination av följande:

- social isolering och minskat umgänge med anhöriga och vänner
- ändrad uppfattning om den egna personen eller att inte känna igen sig själv
- ändrad verklighetsuppfattning och realitetsprövning
- drar sig undan från arbete eller studier under en längre tid
- svärbegripliga känsloutbrott och udda framtoning
- ökad känslighet för sinnesintryck
- ändrad dygnsrytm eller sömnlängd
- misstanken skärps väsentligt vid känd ärftlig belastning.

överväga kontakt med tillämplig specialistpsykiatri för diagnostisk bedömning.

Symtom som är karakteristiska för psykosjukdom förekommer även i befolkningen utan att samtidig sjukdom föreligger. Hörbara röster och icke-korrigerbara vanföreställningar är betydligt vanligare i en normalbefolkning än kliniskt signifikant psykosjukdom. Upp till 5–10% av en normalbefolkning kan ha sådana symtom (hörbara röster eller icke-korrigerbara vanföreställningar), medan endast ca 1% har psykosjukdom. En viktig distinktion är att hörbara röster, alternativt isolerade icke-korrigerbara vanföreställningar, kan förenas med god funktionsnivå och medför inte

nödvändigtvis behov av behandling. Om dessa symtom själva eller tillsammans däremot förekommer vid psykosjukdom, åtföljs dessa i allmänhet av signifikant påverkad funktionsnivå och kliniskt behandlingsbehov.

Symtom och sjukdomsförlopp

Vid schizofren psykos föreligger nedsatt realitetsprövning, ofta med samtidiga hörselhallucinationer och förvrängda sinnestryck. Nedsatt realitetsprövning leder sekundärt till vanföreställningar och försämrade sociala funktioner. Vid undersökning av förmåga att genomföra vardagliga aktiviteter observeras ofta omfattande tränings- och hjälpbehov och en neuropsykologisk undersökning visar i allmänhet nedsatt exekutiv förmåga. Med exekutiv förmåga menas bl a att kunna se och förstå händelseförlopp över tid och att kunna planera och handla ändamålsenligt utifrån gjorda observationer.

Hallucinationerna vid schizofren psykos är vanligen för hörsel. Detta är särskilt karakteristiskt vid förekomst av en eller flera kommenterande röster. Det är också vanligt med påverkan på tankeförlopp och tankeinnehåll, vilket ger ett splittrat intryck för omgivningen. Känslolivet kan uppfattas avvikande och inadekvat.

Schizofreni kan ha mycket olika förlopp och svårighetsgrad. Förloppet är långdraget. Under den premorbida fasen är inte sällan funktionsnivå och psykomotorisk utveckling något påverkade. Prodromalfasen pågår ofta i månader eller år och innefattar såväl ökade symtom (ångest, nedstämdhet, misstänksamhet, udda tankegångar och perceptuella förvrängningar) som försämrade funktioner med ökad isolering och minskat intresse för skolgång och vänner. Under prodromalfasens senare del finns goda möjligheter till angelägen och tidig identifiering. Den akuta fasen präglas av sk positiva symtom (hallucinationer, vanföreställningar samt desorganiserat tal och beteende). Dessa symtom svarar ofta bra på antipsykotisk medicinering. De sk negativa symtomen dominerar efterhand bilden i återhämtningsfasen och depression är vanlig i denna fas. Därefter har de positiva symtomen helt avklarat och i den mer stabila residualfasen

Fenomenologi vid schizofreni

Några karakteristika

- Långdraget förlopp
- Familjär segregering (hereditet)
- Förstorade hjärnventrikler och minskad hjärnvolymer
- Nedsatt funktion i tanke- och viljeliv (kognitiv respektive konativ funktion)
- Förbättring av antipsykotiska läkemedel

Schizofreni och dess undergrupper beskrivna med symtomdimensioner

- Psykotisk – hallucinationer, vanföreställningar
- Desorganiserad – tankestörningar, beteendestörningar, stort känsloliv (depressiv respektive manisk dimension)
- Negativa symtom – affektiv avflackning, språklig torftighet, viljelöshet

Schizofreni med debut i tidiga tonår

- Ökad ärftlig belastning
- Sämre premorbid funktion och inte sällan autistiska drag
- Övervikt för pojkar och utdragen prodromalfas
- Mer negativa symtom, sämre prognos och sämre svar på antipsykosmedel
- Ökad känslighet för biverkningar (motoriska, endokrina och metabola) av psykosmedel

kvarstår oftast negativa symtom och en varierande grad av funktionsnedsättning. Arbetsförmågan är genomgående nedsatt men långsiktigt ses ofta en återhämtning med möjlighet till ett självständigt och aktivt liv. Snabb diagnostik och effektivast möjliga behandling ger ett gynnsammare sjukdomsförlopp.

Nedsatt funktion kan vid kronisk psykosjukdom föreligga inom olika områden. Detta kan gälla kognitiva funktioner som tolkning av vardagshändelserns betydelse, planering av egna aktiviteter och omsorg om den egna hälsan och välbefinnande. Förmåga till förvärvsarbete och sociala förmågor är också ofta påverkade och träning av dessa är viktig för gynnsammare förlopp.

Somatisk ohälsa är ett stort problem vid schizofreni (1). Ökad förekomst finns av övervikt, glukosintolerans och gynnsamt höga halter av blodfetter. Därtill är tobaks-

bruk med åtföljande ökad risk för sjuklighet ett problem. Sammantaget finns mycket goda skäl för regelbunden (åtminstone årlig) uppföljning med avseende på kroppslig hälsa vid kronisk psykossjukdom.

Individer med psykossjukdom har inte bara ökad risk för somatisk sjuklighet utan dessutom nedsatt förmåga att identifiera egen kroppsjukdom. Detta ställer särskilt stora anspråk på samverkan mellan specialistpsykiatri och primärvård att säkerställa uppföljning och regelbundna hälsokontroller (se avsnittet Behandling, s 960).

Faktorer som upprepade återinsjuknanden, alkohol- eller annat substansmissbruk, funktionsnivå avseende kognition, sociala färdigheter och omsorg om den egna hälsan kan i värsta fall samverka i ogynnsam riktning. Med professionell behandlingsplanering och anpassade insatser kan i stället individen uppnå högre autonomi och ett bättre liv. Hälso- och sjukvård och kommunal omsorg har ett viktigt uppdrag att prioritera denna grupp utsatta individer.

Prognostiskt gynnsamma faktorer vid insjuknande i psykossjukdom är:

- stressutlöst debut
- affektiva symtom
- god premorbid funktionsnivå
- högre ålder vid insjuknande.

Etiologi

Schizofreni är till en betydande del genetiskt betingad (2). Sjukdomen förekommer familjärt, men även sporadiskt. Sporadisk genetisk orsak kan möjligen förstås genom att en mångfald gener tycks samspela för att utveckla schizofreni. Risken att drabbas av psykossjukdom senare i livet grundläggs under hjärnans utveckling och omgivningsfaktorer tycks under denna period kunna spela en viktig roll (3). Infektioner under fosterstadiet och förlösningsomständigheter kan påverka insjuknanderisken (4).

Hjärnans strukturer och funktioner är under utmognad ända upp till vuxen ålder. Psykologiska och sociala omständigheter under uppväxten har troligen också betydelse för risken att senare insjukna och riskfaktorer förefaller bli vara migration och

brist på känsla av tillhörighet i ett socialt sammanhang. Psykologiska eller sociala belastningsfaktorer kan också påverka tidpunkten för sjukdomsdebut.

Övergående psykos kan utlösas av substansmissbruk. Amfetamin och cannabis är vanliga beroendeframkallande medel som vid regelbunden exponering riskerar att utlösa psykos. Mekanismen för detta är en sk sensitivering av dopaminreceptorer, vilken tilltar med upprepade episoder av droginducerad psykos (5). Bruk av cannabis i yngre ålder ökar risken att senare i livet drabbas av schizofreni (6) och den risken varierar dessutom av individens genotyp (7).

Förekomst

Den vanligaste psykossjukdomen är schizofreni. Insjuknandet sker sällan före 13 års ålder utan vanligen mellan 15 och 30 års ålder och kan i sämsta fall medföra livslång funktionsnedsättning, med varierande grad av hjälpbehov. Nyinsjuknande sker i något tidigare ålder för män – från övre tonåren och uppåt. Från medelåldern och uppåt är insjuknanderisken avsevärt minskad. Särskilt vid tidig debut ses nedsatt psykisk funktion redan före själva insjuknandet.

Schizofreni förekommer hos drygt 0,5% av befolkningen, något vanligare i storstäder än på landsort och vanligare som ett resultat av migration (8,9). Cirka 1 000 personer insjuknar i Sverige årligen i schizofreni (dubbelt så många i kortvarig psykos, varav hälften blir schizofreni). Mellan 30 000 och 50 000 personer i Sverige har schizofreni, inräknat ett osäkert mörkertal. Osäkerhet i kvantitet betingas även av variabilitet i diagnostisk metodik. Under en 1-årsperiod har merparten av de drabbade enbart vårdkontakt i öppenvård, och upp till 1/3 slutenvårdas under samma period. Detta speglar en omfattande ohälsobörda vid schizofreni, där samsjuklighet med substansberoende, t ex alkohol-beroende intar en dominerande ställning. Den höga risken för död efter suicid är också ett stort problem.

Diagnostik

Diagnosen är grunden för rationell planering av behandling och rehabilitering.

Diagnostiken är grannlaga och ska grundas på samtal med både patient och närstående och om möjligt andra informanter. Diagnosen bör omprövas regelbundet då felaktig eller otillräcklig diagnos inte är ovanlig. Detta gäller i synnerhet vid tidig debut. Diagnos enligt DSM-IV beskrivs nedan, i förenklad presentation.

- Schizofreni – karakteristiska symtom (minst 2 av följande symtom; A-kriterier) under minst 1 månad
 - vanföreställningar
 - hallucinationer
 - desorganiserat tal
 - desorganiserat eller katatont beteende
 - negativa symtom
 samt social eller yrkesmässig dysfunktion under minst 6 månader och att affektivt syndrom, organisk etiologi och missbruk har uteslutits.
- Schizofreniformt syndrom
 - kriterier som vid schizofreni, men kortare varaktighet av funktionsnedsättning (1–6 månader)
- Schizoaffektivt syndrom
 - depression och/eller mani
 - under en stor del av sjukdomsförloppet men minst 2 veckor där A-kriterier för schizofreni är uppfyllda utan samtidig förstämning
- Vanföreställningssyndrom
 - vanföreställningar (icke bisarra) utan att A-kriterier i övrigt gäller eller har gått som vid schizofreni. Ingen påtaglig funktionspåverkan föreligger.
- Kortvarig psykos med duration högst 1 månad samt minst ett psykossymtom

Kriterier ovan överensstämmer i de flesta väsentliga avseenden med vad som gäller för ICD-10. Ett viktigt undantag är att i ICD-10 kan diagnosen schizofreni sättas redan efter 1 månad.

Neurobiologi

Den mest tydliga neurobiologiska länken till förståelse av schizofren psykos är det faktum att alla tillgängliga antipsykotiska läkemedel har blockad av dopaminreceptorer av D₂-typ, som gemensam verkningsme-

Några differentialdiagnoser

- Organisk psykos (infektioner, tumör, epilepsi, neurodegenerativa tillstånd etc)
- Drogutlöst psykos (hasch, amfetamin etc)
- Mani eller depression
- Posttraumatisk stress
- Personlighetsstörning och beteendestörning
- Vanföreställningssyndrom
- Tvångssyndrom inklusive dysmorfofobi
- Autismspektrumstörning

Tidig identifiering i prodromalfasen

Tecken som bör föranleda bedömning för eventuell psykosinsjuknande

- Ärftlighet för schizofreni (spektrumstörning, dvs paranoid eller schizotyp) hos första- eller andragsradsläkting
- Långdraget förlopp med sänkt funktionsnivå i studier/arbete och bland vänner
- Fluktuerande eller tilltagande positiva symtom
 - Tankestörningar mest typiskt (tankepå-sättning, tanketrängsel, fastlåsta tankar)
 - Perceptionsstörning för syn eller hörsel
 - Svårt att skilja mellan fantasi och verklighet samt har instabila hänsyftningsidéer
 - Överklighetskänslor

kanism (10). Flera andra receptortyper har föreslagits mediera antipsykotisk effekt, men systematisk evidens för det är osäker.

Vid schizofreni tycks en förhöjd frisättbar mängd dopamin finnas vid nervterminalerna i vissa delar av hjärnan (11). Möjligen föreligger även en funktionell sensitisering (receptormedierad överkänslighet) för dopamin, såsom ju också tycks föreligga vid amfetaminpsykos (5).

För psykos och antipsykotisk läkemedels-effekt verkar basala ganglier (nucleus caudatus) och prefrontal neocortex vara inblandade och det extrapyramidala systemet (putamen) är säte för de mekanismer som utlöser rörelsebiverkningar av extrapyramidaltyp.

Ärftlighet som det uttrycks från genomet är den mest avgörande faktorn för insjuknanderisk, men trots en ytterligt omfattande forskning vet vi häpnadsväckande lite om de mekanismer med vilka genomet förmedlar denna sjukdomsrisk och var i genomet riskerna är kodade.

Det är sedan länge känt att kronisk psykosjukdom, som schizofreni, åtföljs av vidgade lateralventriklar. På senare år har strukturell magnetresonanstomografi visat att hjärnvolymer vid schizofreni är minskad, liksom mängden grå substans (12). Förändringarna ses redan första året efter insjuknandet. Vid insjuknande redan under puberteten är det visat att minskningen av hjärnsubstans, som man normalt ser under tonårens hjärnmognad, är fyrfaldigt ökad och särskilt drabbar frontala och temporala områden. Ovanstående fynd understryker det neurobiologiska fundamentet i schizofrenisjukdomen. Enligt preliminära undersökningar kan optimal läkemedelsbehandling troligen motverka de sjukdomsinducerade förändringarna. Andra undersökningar indikerar att kognitionsdefekter som åtföljer psykosinsjuknandet också kan minimeras med rätt avvägd antipsykotisk läkemedelsbehandling. Pågående undersökningar förväntas utvisa om förmodade gynnsamma effekter på hjärnvävnad och kognitiva funktioner skiljer sig mellan tillgängliga preparat.

Behandling

Behandlingsmål är att minska symtomen, helst till remission, att återfå eller utveckla funktionen i vardagslivet och att förebygga återfall. Behandlingen ska vara multimodal, dvs innefatta såväl antipsykotisk medicinering, vaksamhet mot missbruk och återfall samt psykosociala interventioner, för att minimera stress och skapa förutsättningar för utveckling. Behandlingens värde ligger också i att den kan upprätthållas med mesta möjliga belåtenhet för patient och behandlande läkare. Ansvarig läkare kan påverka förloppet med korrekt diagnostik kombinerat med systematiskt utprövad och utvärderad effektiv läkemedelsbehandling. För ett mer bestående gynnsamt förlopp är förtroendefull relation mellan patient, närstående och läkare viktig. På så sätt kan grundläggas för behandlingsmotivation, och bästa möjliga skydd mot återfall i psykos tillgodoses. Risken för behandlingsavbrott bör minimeras, särskilt avbrott som innebär förtida avslutande av läkemedelsbehandling, eftersom detta ökar återfallsrisken

avsevärt. Fler återfall ger sämre prognos. Slutligen måste detta ske med användning av hälsoekonomiskt väl motiverade åtgärder och metoder, i beaktande av sjukvårdens begränsade resurser.

Det är alltför vanligt att tiden från insjuknande till diagnos och adekvat behandling (DUP, duration of untreated psychosis) omfattar flera år vid psykosjukdomar. Kortare DUP är förenlig med bättre och snabbare läkemedelseffekt samt möjligen även gynnsammare sjukdomsförlopp. Tidigare diagnos och effektiv behandling kan även innebära möjlighet att reducera behovet av heldygnsvård. En avgörande faktor för framgång är relevant utvärdering av given behandling (se Behandlingsuppföljning, s 965). Detta sker alltför ofta i ostrukturerad form, vilket avsevärt försvårar jämförelser över tiden.

Somatisk ohälsa vid psykosjukdom är tyvärr alltför lätt att försumma. Dessa individer har svårt både att identifiera och kommunicera sina somatiska symtom, och en del av ohälsan betingas av metabol obalans och andra långsamma processer som kräver specifika undersökningar för att tydliggöras. God samverkan med primärvård och tandvård är viktig. Somatiskt vårdbehov och kontroller får inte "falla mellan stolar". Behandlingsansvarig psykiater har en viktig roll att övervaka att tillräckliga, regelbundna och adekvata undersökningar görs och att behandlingskrävande avvikelser följs upp på ett korrekt sätt.

Läkemedelsbehandling

Läkemedelsbehandling är den enskilt mest effektiva delen av behandlingen vid schizofreni. Tillgängliga antipsykotiska läkemedel kan förenklat uppdelas i första respektive andra generationens preparat, stundtals lite oegentligt kategoriserade som typiska respektive atypiska. Till första generationen hör exempelvis perfenazin, zuklopentixol och haloperidol och till andra generationens preparat hör t ex risperidon, olanzapin och klozapin. Jämförande studier visar att läkemedlen skiljer sig åt både med avseende på biverkningar och önskad effekt.

Den antipsykotiska effekten är, enligt tillgänglig evidens, bäst för klozapin (13,14). På grund av risken för allvarliga biverkningar såsom neutropeni, agranulocytos,

myokardit, epileptiska anfall m m är klozapin inte ett förstahandsmedel utan används vid sk terapiresistens definierad som otillfredsställande effekt trots adekvat behandling med två psykosmedel. Övriga preparat ter sig tämligen likvärdiga, lite beroende på vilket utfallsmått man använder. När det gäller antipsykotisk effekt förefaller perfenazin, risperidon och olanzapin trots allt ha något bättre effekt än övriga preparat, klozapin undantaget som ju är i särklass (13,14). Allmänt sett är evidensläget för effekt, av i Sverige tillgängliga antipsykotiska preparat, mycket gott. En avgörande begränsning i dokumentationen är dock att utfallsmått för det mesta har varit reduktion av positiva och negativa symtom och uppföljningstiden har varit kort i förhållande till det faktum att schizofreni ofta har mångårigt förlopp. Det är först nyligen som klinisk forskning på allvar intresserat sig för effekt på kognitiv funktion, somatisk sjuklighet och livskvalitet, utfallsdomäner som lämnar tydligt utvecklingsutrymme idag.

Då antipsykotiska läkemedels effektivitet vid schizofreni undersöks, t ex för symtomreduktion, med avseende på patienternas funktionsnivå, återfallsskydd, minskad suicidrisk etc, är NNT (Number Needed to Treat) 3 (2–5, 95% konfidensintervall) för haloperidol jämfört med placebo (15). För de effektiva medlen (t ex klozapin, olanzapin och risperidon) jämfört med t ex haloperidol har relativt lägre NNT-värden erhållits. Värt att notera är att given dos haloperidol i studierna ofta varit ganska hög. NNH (Number Needed to Harm) som är ett mått på säkerheten, är 2–4 när det gäller viktuppgång och andra metabola biverkningar, om klozapin eller olanzapin jämförts med haloperidol. Således finns det underlag att väga nytta mot risk vid preparatval.

Gemensamt för antipsykotiskt verksamma preparat är, som ovan nämnts, en klinisk effekt som står i relation till den affinitet läkemedlen har till dopamin D_2 -receptorerna (10). Ju högre affinitet desto lägre dos behövs för klinisk antipsykotisk effekt. Klozapin har dock god antipsykotisk effekt vid oväntat låga doser, varför medlet anges som atypiskt. Klozapin har förhållandevis låg affinitet till dopamin D_2 -receptor, men ger

god klinisk antipsykotisk effekt i doser som blockerar en jämförelsevis liten andel av hjärnans dopamin D_2 -receptorer. Klozapin är också atypiskt i den bemärkelsen att det är det enda preparatet som är väsentligen fritt från extrapyramidala biverkningar i kliniskt verksamma doser.

Det finns en utbredd felaktig föreställning att antipsykotisk läkemedelseffekt sker med en fördröjning. En metaanalys av ett stort antal undersökningar om samband mellan behandling och effekt visar i stället att antipsykotisk effekt kommer redan under den första veckan av behandlingen. Minskade psykosymtom mätt med BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) eller PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) leder under behandlingen till en kontinuerligt minskad symtomförda under de första 4 veckorna, varefter symtomförbättringen gradvis blir allt långsammare.

En på senare år allt tydligare insikt är att patienter med schizofreni har svårt att i längden medverka i läkemedelsbehandlingen, även då denna är effektiv. Oavsett preparat, avslutar patienten alltför ofta en ordinerad peroral behandling inom första året, varvid risken för återfall i psykos snabbt ökar. Troligen kan följsamheten gynnas om närstående engageras mer i behandlingen och om patient och närstående får mer kunskap om sjukdomen och känsla av kontroll över behandlingen. Patientens kunskap, om sjukdomen och behandlingens betydelse för minskad ohälsobörda och ett bra liv, är sannolikt mycket viktig för motivationen att fullfölja ordinerad behandling.

När den kliniska ändamålsenligheten av ett läkemedel skall värderas är det alltmör uppenbart att inte endast den antipsykotiska effektiviteten är av värde. Det finns en mängd dimensioner som är väl så väsentliga. Säkerhetsfrågor (se biverkningsavsnittet, s 963), är helt avgörande för preparatens användbarhet och patientens följsamhet till ordinationen. Effekt på funktioner, som kognition, social förmåga, arbetsförmåga, längtan och förmåga till sexliv, är avgörande för sjukdomens prognos och den drabbades livskvalitet. Faktorer som leder till behandlingsavbrott är viktiga att beak-

Terapirekommendationer – Farmakologisk behandling av psykos

<p>Akut behandling – några råd</p>	<p>I samband med nyinsjuknande rekommenderas återhållsamhet med insättande av antipsykotisk behandling de första 1–2 veckorna för den diagnostisk proceduren.</p> <p>Vid förstagångsbehandling bör dosen av antipsykotiskt preparat vara låg (motsvarande dygnsdos om 2–4 mg risperidon eller ca 8 mg perfenazin).</p> <p>Ångest behandlas vid behov tillfälligtvis med tillägg av bensodiazepiner och doseringen avgörs av det individuella svaret på en första dos av exempelvis oxazepam på 15–30 mg.</p> <p>Sömnstörningar behandlas vid behov tillfälligtvis med t ex zolpidem eller zopiklon.</p> <p>Monoterapi bör eftersträvas. Stöd saknas för att förbättrad effekt nås genom tillägg av ytterligare antipsykotiskt läkemedel – däremot försvåras utvärderingen.</p> <p>Preparat väljs företrädesvis i enlighet med riktlinjer från lokal läkemedelskommitté.</p> <p>Depressiva symtom bör vid behov behandlas med tillägg av antidepressivt preparat.</p> <p>Maniska symtom kan föranleda tilläggsbehandling med litium, alternativt möjligen karbamazepin eller valproat.</p> <p>Vid svårbehandlad psykos, där flera preparat prövats bör behandling med klozapin övervägas. Schizofreni med debut i ungdomsåren brukar vara svårbehandlad och klozapin bör oftast övervägas för denna grupp. Initialdos av klozapin bör vara låg, dvs helst 12,5 mg/dag pga risken för ortostatism och sedation, men upptrappning kan sedan ske med stegvis dosökning upp till ca 300 mg/dag under ca 3 veckor.</p> <p>Alternativa möjligheter vid svårbehandlad psykos är tillägg av mirtazapin, reboxetin eller ECT – det senare gäller särskilt vid konfusion eller katatoni.</p> <p>Vid all insättning av psykosmedel ska risken för viktökning betonas jämte kostråd och då främst försiktighet med söta drycker. Längd, vikt och bukmått samt fastevärde för glukos och blodfetter ska kontrolleras före insättning och efter 1, 3 samt 6 månader. Åtgärd vidtas om viktökningen överstiger 7% eller BMI ökning med 0,5 SD eller laborativvärden för blodfetter hamnar över referensnivån. Möjliga åtgärder:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kostgenomgång med fokus på socker och snabba kolhydrater – Råd om daglig fysisk aktivitet som ger pulsökning – Byt till psykosmedicinering med mindre effekt på vikten eller blodfetterna (exempelvis ziprasidon, quetiapin eller aripiprazol) – Lägg till viktreducerande medicinering. Stödet för tillägg med medel registrerade för allmän viktreduktion är svagt för sibutramin och saknas för orlistat. Däremot har metformin och topiramid, som inte är registrerade på denna indikation, ett gott stöd från studier av viktreduktion i samband med psykosmedicinering. Det finns även ett visst stöd för tillägg med ranitidin (inte heller registrerat på denna indikation).
<p>Underhållsbehandling/återfallsskydd – några råd</p>	<p>Vid akut- och långtidsbehandling är systematisk utvärdering nödvändig. Symtom och funktion kan bedömas med upprepade GAF-skattningar (Global Assessment of Function; skala från lägsta till högsta värde, 0–100). Sporadiskt (gärna årligen) är bedömning med PANSS-remissionsskala eller BPRS indicerad, och åtminstone ska symtom på psykos och depression monitoreras.</p> <p>Utebliven eller dålig effekt kan ibland bero på låg biologisk tillgänglighet eller ovanligt snabb läkemedelsnedbrytning. Detta kan föranleda läkemedelsanalys i blod (TDM).</p> <p>Lågdos av antipsykotika i alla sjukdomsfaser. Tålmod är viktigt för utvärdering av antipsykotiska läkemedelseffekter – 3–6 veckors behandling kan ofta behövas före utvärdering av preparat och dos.</p> <p>Depåberedningar innebär rätt doserade goda möjligheter att minska återfallsrisken jämfört med tablettbehandling</p>

ta eftersom behandlingsavbrott alltför ofta åtföljs av återinsjuknande, vilket kan leda till "en ond cirkel" för sjukdomsförloppet. Utöver god balans mellan effekt och biverkningar är preparatens tillgänglighet i depåberedning viktig. Med depåberedning

kan behandlingskontinuitet ofta upprätthållas med lägre total läkemedelsexponering (totaldos) och därvid kan återinsjuknande undvikas. Klinisk erfarenhet pekar mot att risken för suicid kan minskas på detta sätt.

Tabell 1. Effektiva genomsnittliga dagsdoser av de vanligaste antipsykotiska läkemedlen, vid peroral behandling av kronisk psykossjukdom^a

Läkemedel	Genomsnittlig dagsdos
Risperidon	3–6 mg
Haloperidol	3–6 mg
Aripiprazol	10–15 mg
Olanzapin	16–20 mg
Perfenazin	16–24 mg
Ziprasidon	80–160 mg
Quetiapin	150–600 mg
Klozapin	> 400 mg

a. Insjuknande i en första psykosepisod och personer > 65 år kräver i allmänhet signifikant lägre doser

Biverkningar, åtgärder och farmakokinetiska överväganden

Tidigare har fokus varit på rörelsebiverkningar (framför allt extrapyramidala biverkningar som stelhet, kramper, parkinsonism och tardiva dyskinesier). Med lågdosregim och introduktion av nya antipsykotiska preparat är numera intresset mer fokuserat på säkerhetsfrågor med metabola effekter som viktuppgång, nedsatt glukostolerans med ökad diabetesrisk samt blodfettökning. Risken för kardiotoxisk effekt ter sig något mindre hotfull än tidigare, men bör i vissa fall kräva ökad uppmärksamhet. Några råd är enligt följande:

- Såväl behandling med antipsykotiska läkemedel som kronisk psykossjukdom i sig, åtföljs ofta av viktuppgång med ökad risk för diabetes och kardiovaskulär sjuklighet. Minimering av dessa problem kräver årliga mätningar av vikt/BMI, bukomfång, blodsocker och blodfetter. Vid behov kan samverkan med primärvården vara lämpligt för uppföljning av metabola biverkningar och avseende behandlingsöverväganden, i beaktande av den väl dokumenterade ökade somatiska sjukligheten i denna patientgrupp.
- Misstanke om rörelsebiverkningar bör bedömas systematiskt, t ex med SAS (Simpson Angus Scale) eller UKU-biverkningsskala (Udvalg for kliniske undersøgelser).

- Antikolinerga läkemedel kan ges tillfälligt vid rörelsebiverkningar (EPS; extrapyramidal side effects), utöver vad som kan uppnås med dosreduktion av antipsykotiskt läkemedel.
- Misstanke om dosberoende biverkning kan föranleda läkemedelsanalys i blod (TDM).
- Läkemedelsbyte kan bli aktuellt, t ex vid otillräcklig effekt eller svårbevästrade biverkningar. Effekt och biverkningar bör dokumenteras systematiskt, så att rationell jämförelse blir möjlig.
- För vissa preparat, t ex sertindol, är möjlig effekt på hjärtats retledningssystem för känsliga personer en faktor att överväga. Läkemedelsverket föreskriver: ”På grund av ökad kardiovaskulär risk skall sertindol endast förskrivas till patienter som visat intolerans mot minst ett annat antipsykotiskt läkemedel”. Vid nyinsättning eller preparatbyte bör eventuell EKG-undersökning och uppföljning övervägas, där QT-tid i förekommande fall kan följas. Sertindol bör enligt Läkemedelsverket inte användas som akutmedicin och vid förskrivning av sertindol ska dosering och EKG-kontroller göras enligt särskilda anvisningar. Vid övervägd behandling med ziprasidon finns skäl till försiktighet vid misstanke om hjärtsjukdom.

Psykologisk behandling

Kronisk psykossjukdom som schizofreni har en karaktär som innebär att en mängd insatser behöver kombineras för att nå så nära remission som möjligt. Läkemedelsbehandling kombineras med fördel med psykologiska insatser, såväl neuropsykologisk utredning för behandlingsplanering som psykoterapeutiska insatser. Kognitiv beteendeterapi (KBT) och liknande metodik kan bidra till att öka patientens motivation och förmåga att tillgodogöra sig behandlingen. Den neurobiologiska störningen vid schizofreni ger en sänkt förmåga att klara av vardaglig stress. Man vet att stress, sammanfattat i begreppet ”Expressed Emotion” dvs ett känsloklimat präglad av kritik, ilska och hög känslomässig intensitet, väsentligt

ökar risken för återfall trots underhållsmedicinering. Det är snarare regel än undantag att patient och närstående hamnar under svåra känslomässiga påfrestringar i samband med ett psykosinsjuknande. Psykopedagogiska moment om symtom, orsaker, förlopp, medicinering och psykologisk behandling ska erbjudas till alla patienter och närstående. Därutöver blir det oftast aktuellt med behandlingsinsatser som minskar stressnivån i familjen, ökar förmågan till vardaglig problemlösning, stödjer en lugn och tydlig kommunikation samt ökar lyhördsenheten för symtomökning. Psykosocial behandling och psykoedukation för patient och närstående är likaledes gynnsamt för återhämtning och ökad autonomi. Integrerade åtgärder kan planeras inom ramen för olika system, t ex i form av Case management. Då samordnas stöd från närstående med stöd i vardagen från kommunen och arbetsförmedlingen m fl lokala aktörer.

Återinsjuknandeprofylax

Efter en episod av psykos bör behandlingsmålet vid schizofreni och liknande långvarig psykosjukdom vara remission och att förebygga återfall. Med remission menas, enligt amerikanska psykiatriorganisationen American Psychiatric Association, att individen nått symtomfrihet eller endast har lindriga symtom och att detta har en varaktighet om minst 6 månader. För att uppnå remission krävs i allmänhet noggrann uppföljning av läkemedelsbehandlingen, återkommande patientmotiverande åtgärder av psykopedagogisk karaktär, samverkan med närstående samt rehabiliterande och andra autonomistärkande åtgärder. Återhämtning från psykos kan ta tid och kräver målinriktad uthållighet av alla berörda parter.

En vanlig orsak till återinsjuknande i psykos vid schizofreni är avslutad läkemedelsbehandling. Antipsykotikum i depåform har i flera undersökningar visats ge signifikant bättre återfallsskydd, jämfört med motsvarande tablettbehandling. Detsamma kan förväntas gälla oberoende av antipsykotiskt preparat, då själva beredningsformen och dosen tycks vara mer avgörande för att upprätthålla återfallsskyddet än vilket antipsykotiskt preparat som ges. Återfallsskydd

Behandlingsuppföljning

Värdet av given behandling

Behandlingen kan utvärderas enligt följande:

- Funktion
 - Social funktion och autonomi
 - Boende och levnadsomständigheter
- Sjukdomsgrad
 - Positiva symtom
 - Negativa symtom
 - Kognitiva symtom
- Biverkningar
 - motoriska
 - metabola
- Subjektiva mått
 - Självkänsla
 - Sjukdomsrelaterade obehag
 - Livskvalitet enligt egen uppfattning

Symtomatisk årlig uppföljning

Uppföljningen av antipsykotisk behandling bör innehålla följande:

- Global funktions och symtomskattning, t ex CGI (Clinical Global Impression) och GAF (Global Assessment of Function)
- Bruk av droger
 - Tobak
 - Alkohol
 - Illegala droger
- Specifik skattning av sjukdomsgrad, t ex BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)
- Läkemedelsbiverkningar, t ex SAS (Simpson Angus Scale) och UKU-biverkningsskala (Udvalg for kliniske undersøgelser).
- Metabola effekter av sjukdomen och behandlingen
 - Vikt
 - Längd och bukomfång
 - Blodglukos
 - Blodfetter
 - Blodtryck
- Omvårdnadsbehov, t ex CAN (Camberwell Assessment of Needs)
- Patientperspektiv
 - EQ-5D (EuroQoL)
 - Lokalt anpassad enkät för tillfredsställelse med given sjukvård

med långverkande (depåberedningar) antipsykotiska läkemedel ger, utöver reducerad ohälsa med färre återfall, också hälsoekonomi

misk vinst tack vare lägre kostnader för dyrbar sjukhusvård.

Behandlingsuppföljning

För kvalitet i uppföljningen behövs egentligen ett system, där diagnos, specifik behandling och utfall kopplas och hanteras i en adekvat databas, som tillåter återkommande utvärdering på individ- och grupp-nivå. Då detta sällan är tillgängligt kan medverkan i nationella kvalitetsregister tillåta vissa sådana funktioner, även om målet bör vara lokala kvalitetssystem i kombination med nationella kvalitetsregister.

Angående behandlingsuppföljning, se Faktaruta 4. Dessutom rekommenderas regelbunden och uppföljbar kvantitativ bedömning av den kognitiva funktionen, utvärdering av följsamheten till läkemedelsordinationen, förekomst av somatisk samsjuklighet eller substansmissbruk, förekomst av utagerande eller farlighet och i förekommande fall genomförs återkommande EKG-undersökning.

Hälsoekonomi

Sjukdomsbördan vid schizofreni innebär långa perioder av symtom och nedsatt funktion samt ca 10 förlorade levnadsår, till följd av såväl suicid som ökad somatisk sjuklighet. Sjukligheten är något högre för män än kvinnor dels beroende på tidigare insjuknande, dels svårare förlopp. Enligt WHO är schizofreni den 8:e väsentligaste orsaken till ohälsobörda (DALY; disability-adjusted life years) hos yngre och medelålders personer. Tidigt insjuknande hos unga vuxna förhindrar det normala inlemmandet i vuxenlivet. Härvid blir rehabiliteringen ofta till funktioner som den drabbade aldrig har haft, dvs innebär till en del habilitering.

Kostnaderna för den drabbade individen och närstående är stor i form av lidande och nedsatt livskvalitet. Samhällskostnaderna kan lättare räknas i pengar och uppgår till ca 1/2 miljon kronor eller mer per år och drabbad person. Merparten av detta utgör ekonomiskt stöd i form av sjukersättning. Kommunala kostnader för boendestöd och annan kommunal omsorg är lika stor eller ofta något större än sjukvårdskostnaderna

för landstingen. Direkta sjukvårdskostnader ligger i genomsnitt på ca 50 000, men variationen är stor. En vård dag med hel-dygnsvård kostar ca 5 000 kronor, varför någon månad på sjukhus drar upp individkostnaden med 150 000 kronor och ett helt år kan kosta närmare 2 miljoner kronor/person. En sådan beräkning gör det lätt att inse det ekonomiska värdet av återfallsskydd och reducerat/eliminerat behov av sjukhusvård.

Antipsykotiska läkemedel kostar i genomsnitt 10–15 000 kronor/år. Dock kan noteras att perfenazin kan ordineras till en årskostnad om knappt 1 000 kronor, medan de dyraste preparaten kostar uppåt 30 000 kronor/år. Välgjorda randomiserade jämförande studier har inte påvisat någon signifikant patientnytta med de nya dyrare preparaten jämfört med det billiga perfenazin, vilket lämnar utrymme för eftertanke.

Mellanskillnaden i pris mellan dyra och det kostnadseffektiva, men likvärdiga, perfenazin skulle t ex kunna nyttjas till tillgänglig evidensbaserad psykologisk behandling/psykoterapi 1 gång/vecka (sommaren borträknad). Värt att begrunda.

Patient- respektive anhörigförening

Riksförbundet för Social och Mental Hälsa (RSMH)

Adress: Instrumentvägen 10,
126 53 Hägersten, tfn 08-772 33 60
(www.rsmh.se)

Schizofreniförbundet

Adress: Hantverkargatan 3G,
112 21 Stockholm, tfn 08-545 55 980
(www.schizofreniforbundet.se)

Referenser

1. Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens CH, Lambert M, Leucht S et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: Clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:514–9.
2. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:162–8.
3. Howes OD, McDonald C, Cannon M, Arseneault L, Boydell J, Murray RM. Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(Suppl 1):S7–S13.
4. Kelly BD, Feeney L, O'Callaghan E, Browne R, Byrne M, Mulryan N, et al. Obstetric adversity and age at first presentation with schizophrenia: Evidence of a dose-response relationship. *Am J Psychiatry*. 2004;161:920–2.
5. Tsapakisa, AM, Guillinb O, Murray RM. Does dopamine sensitization underlie the association between schizophrenia and drug abuse? *Current Opinion in Psychiatry*. 2003,16 (Suppl 2): S45–S52.
6. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002;325:1199–1201.
7. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1117–27.
8. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a Dose-Response Relationship Between Urbanicity During Upbringing and Schizophrenia Risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:1039–46.
9. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2:413–33. (www.plosmedicine.org)
10. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: Direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*. 1975;188:1217–9.
11. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL et al. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: Implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000;48:627–40.
12. Goldman AL, Pezawas L, Mattay VS, Fisl B, Verchinski BA, Zolnick B, Weinberger DR, and Meyer-Lindenberg A. Heritability of Brain Morphology Related to Schizophrenia: A Large-Scale Automated Magnetic Resonance Imaging Segmentation Study *Biol Psychiatry*. 2008;63:475–83.
13. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Eng J Med*. 2005;353:1209–23.
14. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:553–64.
15. Joy CB, Adams CE, Lawrie SM. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Systematic Reviews*. 2006;4:Art. No. CD003082.

Preparat¹

Neuroleptika

Fentiazinderivat

Flufenazin

Sigalone Bristol-Myers Squibb, tablett 5 mg, Licensvara

Sigalone decanoat Bristol-Myers Squibb, injektionsvätska 25 mg/ml

Levomepromazin

Nozinan sanofi-aventis, tablett 5 mg, 25 mg, 100 mg

Perfenazin

Trilafon Schering-Plough, tablett 2 mg, 4 mg, 8 mg

Trilafon dekanoat Schering-Plough, injektionsvätska 108 mg/ml

Trilafon enantat Schering-Plough, injektionsvätska 100 mg/ml

Trilafon prolongatum Schering-Plough, depottablett 8 mg

Proklorperazin

Stemetil sanofi-aventis, tablett 5 mg

Butyrofenonderivat

Haloperidol

Haldol Janssen-Cilag, injektionsvätska 5 mg/ml, oral lösning 2 mg/ml, tablett 1 mg, 4 mg

Haldol depot Janssen-Cilag, injektionsvätska 50 mg/ml, 100 mg/ml

1. Aktuell information om parallellimporterade förpackningar och generika kan fås via apotek.

Indolderivat
Ziprasidon

Zeldox Pfizer, kapslar 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, oral suspension 10 mg/ml, pulver och vätska till injektionsvätska 20 mg/ml

Tioxantenderivat
Flupentixol

Fluanxol Lundbeck, tabletter 0,5 mg, 1 mg, 5 mg
Fluanxol Depot Lundbeck, injektionsvätska 20 mg/ml, 100 mg/ml

Klorprotixen

Truxal Lundbeck, tabletter 25 mg, 50 mg

Zuklopentixol

Cisordinol Lundbeck, orala droppar 20 mg/ml, tabletter 2 mg, 10 mg, 25 mg
Cisordinol-Acutard Lundbeck, injektionsvätska 50 mg/ml
Cisordinol Depot Lundbeck, injektionsvätska 200 mg/ml

Dibensodiazepinderivat
Klozapin

Clozapine Flera fabrikat, tabletter 25 mg, 100 mg
Leponex Novartis, tabletter 25 mg, 100 mg

Olanzapin

Zyprexa Lilly, pulver till injektionsvätska 10 mg, tabletter 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg
Zyprexa Velotab Lilly, frystorkad tablett 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg

Quetiapin

Seroquel AstraZeneca, tabletter 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg

Litium
Litium

Lithionit AstraZeneca, depottabletter 42 mg (6 mmol Li⁺)

Övriga neuroleptika
Aripiprazol

Abilify Bristol-Myers Squibb, munsönderfallande tablett 10 mg, 15 mg, oral lösning 1 mg/ml, tabletter 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg

Risperidon

Risperdal Janssen-Cilag, frystorkad tablett 1 mg, 2 mg, oral lösning 1 mg/ml, tabletter 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Risperdal Consta Janssen-Cilag, pulver och vätska till depotinjektionsvätska 25 mg, 37,5 mg, 50 mg

Sertindol

Serdolect Lundbeck, tabletter 4 mg, 12 mg, 16 mg, 20 mg

Antikolinergika
Biperiden

Akineton Lab Farmaceutico, injektionsvätska 5 mg/ml, tabletter 2 mg

Trihexyfenidyl (benshexol)

Pargitan Nevada Pharma, tabletter 5 mg
Pargitan mite Nevada Pharma, tabletter 2 mg

Övriga läkemedel
Bensodiazepiner

Se kapitlet Ångest och oro, s 929.

Karbamazepin, valproat

Se kapitlet Epilepsi, s 888.

Mirtazapin, reboxetin

Se kapitlet Förstämningssyndrom, s 945.

Zolpidem, zopiklon

Se kapitlet Sömnstörningar, s 918.