

N Nervsystemet

N02 Analgetika

All smärtbehandling bör relateras till smärtans patofysiologiska uppkomstmekanismer och inte som hittills varit vanligt till diagnos (t ex malign, icke malign) och tidsförhållanden (akut, långvarig).

Principerna för smärtbehandling kan beskrivas under tre rubriker:

- eliminera eller minska det som utlöser den perifera retningen av nociceptorn
- förändra den centrala perceptionen av smärtan
- förändra eller blockera transmissionen av smärtimpulsen från periferin till det centrala nervsystemet

Smärtan kan uppstå perifert genom retning av de sk nociceptorerna, nociceptiv smärta. Nociceptorerna utgör fritt liggande nervändslut. Smärtimpulsen leds därefter genom olika nervtrådar via bakhornet i ryggmärgen till centrala nervsystemet. Först när impulsen nått cortex uppstår den medvetna förmågan att känna smärta. Impulsen påverkas även från emotionella centra i hjärnan. Smärta kan även uppstå primärt i ett skadat nervsystem på olika nivåer, s k neuropatisk smärta. IASP (International Association for the Study of Pain) har fastställt en definition av smärta: Smärta är en obehaglig sensorisk och känslomässig upplevelse förenad med vävnadsskada eller beskriven i termer av sådan skada.

I analysen bör ingå en smärtteckning, noggrann anamnes samt klinisk undersökning innefattande en bedömning av eventuell sensorisk påverkan inom det smärtande området. De vanligaste tecknen på neuropatisk smärta är allodyni och/eller hyperalgesi.

För att smärtbehandlingen ska ge önskat resultat måste man följa en bestämd strategi. I denna strategi ingår analys av smärtans patofysiologi, uppskattning av förväntad behandlingstid, val av behandling samt utvärdering av given behandling. Det är även viktigt att klargöra patientens förväntningar på behandlingen.

All opioidbehandling medför ett bestående uppföljningsbehov. Om uppföljning ej är möjlig bör opioidbehandling uteslutas.

Starka opioider är morfin, ketobemidon, oxikodon, fentanyl, hydromorfon, metadon, buprenorfin och tapentadol. Svaga opioider är kodein och tramadol. Opioider verkar genom att interagera med receptorer dels i centrala nervsystemet, dels perifert. Dessa receptorer kan aktiveras vid en inflammatorisk reaktion. Perifert



verkande analgetika är bland annat acetylsalicylsyra, NSAID (non steroidala antiinflammatoriska läkemedel). NSAID och acetylsalicylsyra har effekt genom hämning av prostaglandinsyntesen. Paracetamol har en central effekt på cannabinoidreceptorer. Opioider används vid akuta svårare smärttillstånd samt smärta vid cancersjukdom. Vid långvarig icke malign smärta bör opioider om möjligt undvikas.

Nociceptiv smärta

Med **nociceptiv smärta** (vävnadsskadande, hot om vävnadsskada) avses smärta som uppkommer genom kemisk, mekanisk eller termisk retning av nociceptorer. Vid den inflammatoriska reaktionen frisättes prostaglandin E2 och syntetiseras leukotriener.

Den akuta nociceptiva smärtan behandlas i första hand med paracetamol eller NSAID*. Om dessa preparat inte längre ger smärtlindring, kan man lägga till någon av de svaga opioiderna, tramadol eller kodein. Ofta kan man inom palliativ vård hoppa över detta steg och gå direkt till starka opioider. Det är viktigt att behålla tidigare preparat som fungerat bra mot smärtan. Prostaglandinhämmare har ofta mycket god effekt på smärta från skelettmetastaser.

Vid smärtgenombrott eller otillräcklig effekt vid smärta orsakad av lokal, icke bakteriell inflammation kan tillägg av ett antiinflammatoriskt medel med snabb insättande verkan och kort duration användas, t ex ibuprofen (**Brufen**)*.

Lätta analgetika och antipyretika

Paracetamol

Alvedon

brustabl 500 mg
munsönderfallande tabl 250; 500 mg
oral lösning 24 mg/ml
supp 60; 125; 250; 500 mg
tabl 500 mg

Paracetamol

supp 1 g

Paracetamol (**Alvedon/Paracetamol**) är förstahandsmedel. Paracetamol har en svag antiinflammatorisk effekt. Paracetamol kan vara hepatotoxisk redan vid en lätt överdosering, men kan i normaldos ges även till patienter med utbredd levermetastaser. Patienter bör informeras att inte överskrida 4 g/dygn. Paracetamol i underhållsdos på minst 1,5 g/dag i 5 dagar kan ge förstärkt warfarin-effekt. Alvedon tablett med modifierad frisättning 665 mg rekommenderas inte längre.

* Se Äldre och läkemedelskortet, bilaga 6, sid 320.



Den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) säkerhetskommitté har avslutat en granskning av Alvedon tablett med modifierad frisättning 665 mg och rekommenderar att preparatet ska dras tillbaka från marknaden. Skälet är svårigheten att minimera risker vid förgiftning med denna långverkande beredningsform.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID)

Naproxen*



Naproxen

tabl 250; 500 mg

Ibuprofen*



Brufen

oral suspension 20 mg/ml

tabl 200; 400; 600 mg



Brufen Retard

depottabl 800 mg

Diklofenak

Voltaren

amp 25 mg/ml

De olika NSAID-preparaten får i klinisk praxis anses ha ungefär likvärdig effekt mot inflammatorisk smärta och stelhet men har visat sig ha olika kardiovaskulär risk. Betydande interindividuella skillnader föreligger dock i effekt och duration, varför man kan få prova sig fram till det för den enskilde patienten mest lämpade medlet.

Alla NSAID hämmar prostaglandinsyntesen och har därför i princip samma potentiella biverkningsprofil. Denna innefattar gastrointestinala sår och blödningar, centralnervös påverkan (huvudvärk, yrsel, psykiska symtom), sänkt njurfiltration, vätskeretention och blodtrycksförhöjning. Viktiga riskfaktorer är tidigare magsårssjukdom, hög ålder, nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt och annan kardiovaskulär sjuklighet.

Generellt bör kombinationen NSAID och warfarin/nya orala antikoagulantia (NOAK) undvikas pga att NSAID påverkar trombocytfunktionen och därmed ökar blödningsrisken. För ytterligare information angående interaktioner mellan NSAID/acetysalicylsyra och Waran/NOAK se sid 50, 53.

Analgetikabehandling i form av kombinationer med ASA och NSAIDs bör undvikas på grund av ökad biverkningsrisk. Undantag är vid kombination av peroral dos på dagen och stolpiller till natten.

* Se Äldre och läkemedelskortet, bilaga 6, sid 320.

Vid överkänslighet mot acetylsalicylsyra är alla substanser av NSAID-typ kontraindicerade.

NSAID inklusive COX-2-selektiva ger en ökad risk för hjärt-kärlbiverkningar och bör därför användas med största försiktighet till patienter med ischemisk hjärtsjukdom (hjärtinfarkt, kärlkramp), cerebrovaskulär sjukdom (stroke, TIA), kronisk hjärtsvikt (NYHA klass II–IV) och perifer arteriell kärlsjukdom (claudicatio intermittens). Risken för försämring av hypertoni, hjärtsvikt och arytmier är lika stor för COX-2-selektiva NSAID som för konventionella NSAID. NSAID och COX-2-hämmare är även kontraindicerade vid svår leversvikt och njursvikt (GFR < 30 ml/min).

Flera studier har analyserat den kardiovaskulära risken för bl a diklofenak, ibuprofen och naproxen. Diklofenak har i dessa studier kopplats till en ökad risk för allvarliga hjärt-kärlbiverkningar i synnerhet vid höga doser (≥ 100 mg/dygn). Naproxen (≤ 500 mg/dygn) och ibuprofen (≤ 1200 mg/dygn) synes ha en lägre risk, varför **Naproxen*** rekommenderas som förstahandsmedel och ibuprofen (**Brufen***) i andra hand. COX-2-selektiva NSAID har minst lika hög risk.

Nabumeton (*Relifex*)* är en långverkande NSAID, som levern omvandlar till en aktiv metabolit. Effektmässigt skiljer sig nabumeton inte från övriga läkemedel i samma grupp. På grund av den långa halveringstiden doseras nabumeton en gång per dygn och kan vara ett alternativ till patienter med reumatoid artrit, artros eller annan inflammatorisk sjukdom.

Suppositorier kan vara ett alternativ till tabletter mot morgonstelhet, naproxen (*Pronaxen suppositorier*)*. Vid otillräcklig effekt eller GI-biverkningar såsom dyspepsi, magsmärtor och illamående kan man prova ett annat NSAID-preparat.

Vid svåra stensmärtor används diklofenak i intramuskulär injektion (**Voltaren**). Diklofenak suppositorier kan där prövas trots bristande dokumentation.

NSAID finns även i gelberedning för perkutan administrering, ibuprofen (Ibuprofen, Iprex), ketoprofen (Orudis, Siduro) och diklofenak (Diklofenak, Voltaren). Gelen får inte användas under ocklusion. Direkt solljus eller solarium ska undvikas under behandlingen och minst två veckor därefter.

Acetylsalicylsyra är en perifert verkande cyklooxygenashämmare (*Bamyl brustabletter*). ASA förlänger blödningstiden och interagerar med perorala antikoagulantia. Hos patienter med astma finns en överrepresentation för salicylatöverkänslighet (4–11 %).

* Se Äldre och läkemedelskortet, bilaga 6, sid 320.



Ge NSAID endast till patienter som inte svarar på paracetamol i fulldos. Undvik långtidsbehandling med NSAID.

Om möjligt undvik NSAID till patienter med känd kardiovaskulär sjuklighet eller njursvikt.

Var restriktiv med förskrivning av NSAID vid hög ålder, 75 år och äldre, då det är en betydande riskfaktor.

Välj naproxen i lägsta möjliga dos om NSAID behöver användas.

NSAID kan kombineras med lågdos ASA med bibehållen trombosprofylaktisk effekt, om NSAID ges 2 timmar efter ASA, gäller framför allt ibuprofen.

Magslemhinneskydd och NSAID

Riskgrupper för allvarlig GI-biverkan av NSAID respektive ökad risk för allvarliga komplikationer vid blödning är:

- **patienter äldre än 75 år**
- patienter med samtidigt bruk av SSRI, kortison och/eller ASA/Trombyl
- patienter med ulcus eller gastrointestinal blödning i anamnesen

Om NSAID-behandling ändå bedöms vara viktig ges alltid profylax med protonpumpshämmare t ex omeprazol i dosen 20 mg.

Vid NSAID-behandling i kombination med perorala steroider bör profylax med protonpumpshämmare ges.

Opioider

Läkaren bör utvärdera att smärtan är opioidkänslig innan långvarig behandling inleds.

Vid all långtidsbehandling med opioidpreparat sker en toleransutveckling, vilket innebär att dosen successivt behöver ökas för att erhålla samma analgetiska effekt. Därmed ökar risken för ett läkemedelsberoende.

Individuell riskvärdering för substansbrukssyndrom ska alltid göras (se sid 163).

Vårdplan/kontrakt vid förskrivning av beroendeframkallande läkemedel ska upprättas (se sid 163).

Opioidberoende är ett stort samhällsproblem. Behandling av icke malign smärta även med svaga opioider (kodein, tramadol) kräver samma försiktighet som vid behandling med starka opioider och bensodiazepiner.

Det är av stor vikt att inför förskrivning identifiera tidigare substansberoende eller skadligt bruk av läkemedel. Det kan vara till hjälp att kontrollera patientens uthämtade läkemedel från Läkemedelsförteckningen via Mina vårdkontakter alternativt via Pascal. Vid kortare behandlingstid bör man i rimlig mån även ta del av tidigare sjukhistoria.

Vid nyinsättning av ett potentiellt beroendeframkallande läkemedel bör patienten informeras om risken. Som förskrivare är det viktigt att planera förväntad behandlingstid samt regelbunden uppföljning innan förskrivning påbörjas.

Risken för beroendutveckling minskar vid kort behandlingstid. Behandlingstid, indikation samt planerad uppföljning ska vara tydligt dokumenterad.

Den dagliga dosen bör inte överstiga 100 mg orala morfinekvivalenter vid behandling av långvarig icke malign smärta.

Svaga opioider

Paracetamol
+ kodein*



Paracetamol/Kodein

brustabl 500 mg/30 mg
tabl 500 mg/30 mg



Citodon forte

supp 1 g/60 mg

Paracetamol kan vid behov kombineras med kodein. **Paracetamol/Kodein*** tablett innehåller 500 mg paracetamol och 30 mg kodein och lämpar sig enbart för korttidsbehandling. Kodein rekommenderas inte till barn.

Kodein kräver metabolisering i levern till morfin för att ge analgetisk effekt. Omkring 1 % av nordeuropeisk befolkning är s k ”ultrasnabba metabolisarer” av kodein. Dessa individer får förhöjda koncentrationer av morfin och löper därför ökad risk för morfinrelaterade biverkningar. Å andra sidan saknar ca 7 % av befolkningen förmågan att metabolisera kodein till morfin.

Maxdosen för **Paracetamol/Kodein** begränsas av paracetamols maxdos (4 g per dygn).

* Se Äldre och läkemedelskortet, bilaga 6, sid 320.



Tramadol*



Tramadol Retard

depottabl 100; 150; 200 mg

Tramadol (*Tramadol*, **Tramadol Retard**)* är en opioid av morfinliknande typ. Förutom att det verkar som en agonist på μ - och κ -receptorn (opioidreceptorer), är det en hämmare av noradrenalin- och serotoninåterupptag. Tramadol metaboliseras huvudsakligen i levern.

Om opioidbehandling övervägs kan tramadol prövas. Indikationen är måttlig till svår smärta. Vanliga biverkningar är illamående och yrsel. Försiktighet rekommenderas vid grav nedsättning av lever- eller njurfunktion. Äldre är känsligare för biverkningarna och det är inte ovanligt att tramadol utlöser konfusion, därför bör tramadol aldrig användas till äldre. Tramadol bör sättas in i låg dos med successiv upptitrering.

Problem med utsättningsreaktioner och/eller risk för beroende med kodein och tramadol är lika vanliga som vid användning av starka opioider. Det förefaller dock ta längre tid att utveckla ett beroende med dessa svaga opioider jämfört med starka opioider.

Alla opioider kan ge andningsdepression. Risken ökar om de kombineras med alkohol.

Starka opioider

Morfin

Morfin

amp 10 mg/ml

oral lösning 2; 5 mg/ml

tabl 10; 20 mg

supp 5; 10 mg

(ex tempore)

10 st

Dolcontin

depotgranulat till oral suspension 20 mg

(dospåsar)

depottabl 5; 10; 30; 60; 100 mg

Peroralt **Morfin** elimineras till stor del i levern genom den s k första-passageeffekten. Morfin har låg biologisk tillgänglighet (20–40 %). Vid peroral behandling måste därför morfin ges i högre dos än vid parenteral. En peroral dos av 5–10 mg

* Se Äldre och läkemedelskortet, bilaga 6, sid 320.

morfin kan prövas initialt på patienter utan tidigare behandling med morfinanalgetika. Vid nedsatt njurfunktion kan i första hand dosintervallet förlängas.

När man väljer att ge en stark opioid är **Morfin** förstahandspreparat och bör om möjligt användas peroralt.

Alla opioider är beroendeframkallande, men oxikodon, fentanyl och ketobemidon har utmärkt sig genom att ge en snabb beroendeutveckling i många fall.

Smärtinställning kan göras direkt med långverkande morfin, ofta lämpligt att börja med **Dolcontin** 5–10 mg x 2. Dosen kan vid behov trappas upp i 5 mg-steg efter ett par dagar. Om smärtgenombrott uppkommer innan nästa dos kan dosering tre gånger per dygn med samma dygnsdos prövas innan dygnsdosen höjs.

Hos den äldre patienten med behov av smärtlindring endast vid vissa aktiviteter (t ex vid längre promenader hos patient med artrossmärta) kan vid behovsmedicinering vara ett alternativ med startdos **Morfin tabl 10 mg**, ½ tabl x 1 vid behov, 60 minuter före aktivitet.

Vid t ex postoperativ smärtbehandling eller benign svår smärta (t ex kotkompressioner) kan man välja att börja direkt med långverkande morfin i lägre dos, t ex Dolcontin 5–10 mg x 2.

Obstipation

Samtidigt med att morfin sätts in kontinuerligt ska alltid obstipationsprofylax ges. Detta ges med **Forlax** eventuellt i kombination med motorikstimulerande medel, t ex **Cilaxoral**. Även **Laktulos** kan prövas som ett alternativ till Forlax, se avsnitt A06. Fiberbaserade bulk laxativ i fast form bedöms som kontraindicerade i den här situationen. Det beror framför allt på att morfin ger en motilitetsminskning i mag-tarmkanalen.

Metylnaltrexon (Relistor inj) är en μ -receptorantagonist, med indikationen opioidframkallad förstoppning hos patienter med avancerad sjukdom (palliativ behandling), då effekten av vanliga laxermedel är otillräcklig. Relistor har inte studerats i kliniska studier längre än 4 månader och då endast på ett fåtal patienter. Oxikodon/naloxon (Oxycodone/Naloxone) är ett kombinationspreparat, där opioidantagonisten naloxon avses motverka opioidinducerad förstoppning hos patienter som redan behandlas med opioid och trots pågående laxativ behandling har besvärande förstoppning. Dokumentationen visar att behovet av laxermedel kvarstår hos många patienter. Hos patienter som står på långtidsbehandling med höga doser opioider kan bytet till Oxycodone/Naloxone utlösa abstinenssymtom i början av behandlingen. Sådana patienter kan kräva särskild uppmärksamhet.

Naloxegol (Moventig) är en μ -receptorantagonist för behandling av opioidframkallad förstoppning hos patienter med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. Den kliniska erfarenheten är ännu begränsad.



Illamående

Ibland ger morfin initialt illamående. Meklozin (**Postafen**) 25 mg x 2, metoklopramid* (**Metoclopramide/Primperan**) tablett eller injektion rekommenderas då i första hand. *Ondansetron* tablett eller injektion rekommenderas i andra hand. Observera att ondansetron kan ge förstoppning, tarmatoni även vid normal dosering. Vanligen utvecklas en tolerans mot det initiala illamåendet och man kan därför pröva att sätta ut medlet efter ca 2 veckor. Andra alternativ är haloperidol (Haldol) och betametason (Betapred). Vid behov kan dessa behöva kombineras.

Konfusion

Ibland ger morfin konfusionstillstånd eller hallucinationer av plågsam typ. Försiktighet rekommenderas vid behandling av äldre och opioidnaiva patienter. Detta behandlas i första hand med dosreduktion, utsättning eller preparatbyte. Behandling med neuroleptika kan därefter prövas, t ex Risperidon 0,5 mg–1 mg x 1–2.

Hos en del patienter kan metoklopramid (Metoclopramide/Primperan) och haloperidol (Haldol) (för behandling av illamående) i sig orsaka konfusionstillstånd.

Smärtgenombrott

Man måste komma ihåg att inte all smärta är opioidkänslig. Vid smärtgenombrott kan kortverkande morfin prövas. Det är viktigt att öka vid behovsdosen, när dygnsdosen ökas. Vid smärtgenombrott bör ges en dos som är ca 1/6 av dygnsdosen. Om patienten ofta (> 3–4 gånger/dygn) behöver extradoser, bör dygnsdosen långverkande morfin ökas till det verkliga behovet. Ett tillägg av ett antiinflammatoriskt medel med snabbt insättande verkan kan med fördel kombineras med kortverkande morfin.

Det finns inte något tak för dosen morfin, man kan ge så mycket som behövs. Det är ovanligt att en patient, som använt morfin en tid, får andningsdepression ens vid höga doser. Vid övergång från peroral till parenteral tillförsel måste mängden morfin minskas med ca 50 %, eftersom den biologiska tillgängligheten för peroralt tillfört morfin endast är 20–40 %.

Vid höga doser morfin i injektionsform subkutant kan det av volymiskäl vara en fördel att byta till hydromorfon (Palladon). 1,5 mg hydromorfon är ekvipotent med 10 mg morfin. Palladon finns även i peroral form, bl a som depotkapslar.

Övriga starka opioider

Alla starka opioider har olika verkningsprofiler. Det kan därför vara värt att pröva en annan stark opioid om man inte får tillfredsställande effekt med morfin i adekvat dos.

*) Den maximala rekommenderade behandlingstiden enligt FASS är 5 dagar.

Eftersom morfin har en aktiv metabolit, som utsöndras via njurarna, bör vid njurinsufficiens i första hand dosen morfin minskas till lägsta effektiva dos alternativt förlänga doseringsintervallet. *Oxikodon kapsel* och *depottablett* kan ha en plats som alternativ till morfin i fall där morfinbiverkningar kvarstår trots individanpassad dos. Även för oxikodon krävs dosjustering vid njurinsufficiens. Oxikodon har inga direkta fördelar jämfört med morfin.

Observera förväxlingsrisk då oxikodon finns som kortverkande och långverkande beredningsform med samma namn. Klargör därför i doseringsanvisningen på patientens recept hur läkemedlet ska användas.

Buprenorfin (*Buprenorphine*) har både opioidagonistisk och opioidantagonistisk effekt. Detta gör att kombinationsbehandling med en ren μ -agonist är svårstyrd, t ex vid smärtgenombrott. Buprenorfin är inte lämpligt för behandling av akuta smärttillstånd. Preparatet finns som veckoplåster, där full effekt uppnås efter 3 dagar. Samma aktiva substans ingår i Temgesic och Suboxone. Studier är gjorda på icke cancerrelaterade smärttillstånd, t ex rygg- och artrossmärter, där effekten visar sig vara i nivå med tramadol eller kombinationen paracetamol/kodein. Vid all perkutan administrering förekommer allergiska reaktioner vars risk ökar över tid, dessutom kan effekten variera vid olika hudtyper.

Tapentadol (Palexia, Palexia depot) är en μ -receptoragonist och har noradrenalin-återupptagshämmande egenskaper. Behandlingen bör initieras av specialist inom smärtbehandling. Observera att abstinenssymtom kan uppstå när byte till tapentadol görs hos en sedan tidigare opioidbehandlad patient. Orsaken är att tapentadol har en ytterst svag bindning till μ -receptorn.

Vid dålig effekt av hittills nämnda opioider eller vid långvarig opioidbehandling kan metadon prövas, s k opioidrotation. Behandling med metadon ska initieras i slutet vård av specialist inom smärtområdet. Ketobemidon har liknande effekt men är starkt beroendeframkallande på grund av det snabba tillslaget, den korta halveringstiden och den starkt stämningshöjande effekten.

Palliativ vård

Vid t ex palliativ vård är sväljsvårigheter ofta ett problem. *Fentanyl* i form av *depotplåster* kan då vara ett alternativ och ska enbart användas inom palliativ vård. Det används framför allt som ersättning för kontinuerlig, subkutan tillförsel av opioider och ger något mindre illamående och förstoppning än morfin. Indikation är konstant smärta. Till opioidnaiva patienter bör startdosen 12 $\mu\text{g}/\text{tim}$ användas (jämförbart med 30 mg peroralt morfin per dygn). Fentanylkoncentrationen i serum stiger gradvis under de första 24 timmarna efter applicering. Därför bör man vid övergång från peroralt morfin fortsätta denna behandling med oförändrad dos under de första 12 timmarna efter bytet. Under de följande 12 timmarna



ges morfin vid behov. Serumkoncentrationen når steady-state först vid den andra plåsterappliceringen, dvs efter 72 timmar. Den kliniska erfarenheten visar att för-
mågan att absorbera läkemedel transdermalt varierar stort, varför initialt svar nog-
grant måste följas. En försämrad cirkulation (t ex storrökare/nikotinavvändning)
eller en låg grad underhudsfett kan försämra absorptionen.

Vid genombrottssmärta måste en kortverkande opioid ges, t ex Morfin tabl/inj
eller Oxikodon tabl/inj. Andra alternativ som endast bör insättas inom slutenvår-
den är sublinguall fentanyl (Abstral) eller nasalt fentanyl (Instanyl). Observera att
Abstral och Instanyl måste titreras individuellt vid genombrottssmärta.

Tumörsmärta utlöst av t ex skelettmetastaser är ofta en blandning av nociceptiv
och neuropatisk smärta. Behandlingen ska riktas mot samtliga smärtkomponenter.
Smärta utlöst av skelettmetastaser kan även behandlas med radioterapi eller med
radioaktivt strontium. Kontakt bör tas med onkologmottagningen för diskussion.
Bisfosfonater har också visat sig ha en smärtdämpande effekt på skelettmetastaser,
förutom sin kalciumsänkande effekt.

Konverteringstabell för opioider, se bilaga 8, sid 324.

Övriga medel vid smärtbehandling

Glukokortikoider, se avsnitt H02, kan vara mycket värdefulla som komplement
till övrig smärtbehandling främst inom palliativ vård. Genom sin antiinflammatoriska
effekt minskas ödem, t ex vid nerver, och dessutom påverkas frisättningen
av smärtestimulerande faktorer. Förutom den antiinflammatoriska effekten ger
kortikosteroider en signifikant ökning av aptiten och en förhöjd sinnesstämning hos
patienten. Överväg alltid de långsiktiga negativa effekterna av glukokortikoider.

Klonidin i form av tablett, injektion och plåster kan potentiella den analgetiska
effekten och har också en bra effekt på abstinensbesvär. Catapresan tablett och
Catapres-TTS plåster är licenspreparat.

Ketamin (Ketamin, Ketalar, Ketanest), ett anestesimedel för parenteral injektion/
infusion, är en NMDA-receptorantagonist, som har smärtildande effekt i sub-
anestetiska doser (inledande dosering parenteral injektion 0,1 mg/kg, infusion
0,05–0,1 mg/kg/timme). Ketamin kan användas av smärtspecialist/anestesiolog,
som tillägg vid svåra behandlingsrefraktära smärtor och vid OIH (opioidinducerad
hyperalgesi). Risken för psykiska biverkningar kan minskas genom att kombinera
med en bensodiazepin, t ex Midazolam eller diazepam (Stesolid).

Neuropatisk smärta

Neuropatisk smärta orsakas av en skada eller sjukdom i nervsystemet som påverkar
det somatosensoriska systemet. Smärtan kan vara spontan och/eller stimulusutlöst
och är oftast ständigt närvarande, men den kan ha stimulusutlösta toppar framkal-
lade av allodyni (smärta vid normalt ej smärtsam retning).



Amitriptylin*



Amitriptylin

tabl 10; 25; 50 mg

Duloxetin

Duloxetin/Duloxetine

enterokaps 30; 60 mg

Gabapentin

Gabapentin

kaps 100; 300; 400; 600; 800 mg

Den neuropatiska smärtan är betydligt svårare att behandla, eftersom den som regel svarar dåligt på sedvanlig analgetikabehandling. Samtliga medel vid neuropatisk smärta erfordrar en försiktig dosupptrappning, för att minska risken för behandlingsavbrott på grund av biverkningar. Täta kontakter med patienten krävs för utvärdering av effekt och biverkningar.

Vid ihållande neuropatisk smärta kan tricykliska antidepressiva, antiepileptika och SNRI-preparat användas.

Antidepressiva medel som påverkar både serotonin- och noradrenalinomsättningen i CNS kan ha effekt, t ex **Amitriptylin***. Doseringen är initialt 10 mg/dygn och kan trappas upp med 10 mg per vecka till 30–75 mg/dygn. Hela dosen ges till kvällen före kl 18 för att undvika morgontrötthet. Alternativt används *Klomipramin**, doseras som amitriptylin. Vid sömnstörning kopplad till långvarig smärta kan 10 mg Amitriptylin ha god effekt. Viktigt att det tas före kl 21 för att minimera morgontrötthet.

Bland antiepileptika är **Gabapentin** förstahandsalternativet. Godkända indikationer är diabetesneuropati och postherpetisk smärta. Gabapentin har en modulerande effekt på GABA-systemet. Doseringen är initialt 100 mg till natten med upptrappning i steg av 100 mg/dygn till den initiala måldosen 1200 mg/dygn, fördelat på tre dostillfällen för att få effekt över dygnet. Biotillgängligheten minskar vid doser över 1800 mg/dygn. Har ingen effekt visat sig efter tre veckor med uppnådd måldos ska preparatet trappas ut. Den totala dygnsdosen får dock inte överstiga 3600 mg. Om ackommodationsstörning uppträder som biverkan vid Gabapentinmedicinering bör det trappas ut.

Pregabalin kan då provas, börja med låg dos 25 mg till natten med upptrappning i steg av 25 mg/dygn till den initiala måldosen 150 mg/dygn, fördelat på två–tre dostillfällen. Maximal dygnsdos är 600 mg. Utsättningsreaktioner och/eller risk för beroende finns rapporterade för pregabalin.

* Se Äldre och läkemedelskortet, bilaga 6, sid 320.



Både gabapentin och pregabalin ger en betydande frekvens biverkningar, bl a yrsel och somnolens som dock kan minska över tid. Dygnsdosen av både gabapentin och pregabalin måste ändras vid försämrad njurfunktion.

I tredje hand rekommenderas SNRI (serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare), dvs duloxetin (**Duloxetin/Duloxetine**). Duloxetin är indicerat vid diabetesneuropati. Preparatet bör ges i tvådosförfarande för att få effekt under hela dygnet. Venlafaxin kan vara ett alternativ.

Lokalbehandling med lidokain plåster (Versatis) kan i primärvården prövas på postherpetisk neuralgi (neuropati). Det är viktigt att hela smärtområdet täcks, därför kan man behöva klippa plåstret för att anpassa storleken. Högst fyra plåster får användas samtidigt.

Capsaicin plåster (Qutenza) kan användas för intermittent applikation mot perifer neuropatisk smärta. Behandlingen utförs av sjukvårdspersonal med kunskap om hur preparatet appliceras och utvärderas. I gynnsamma fall kan smärtlindring i upp till tre månader uppnås varefter behandlingen kan upprepas. Qutenza är tillsvidare ett specialistpreparat.

Karbamazepin (*Tegretol*) är förstahandsmedel vid trigeminus- och glossopharyngeusneuralgi.

Lamotrigin kan prövas vid centralt utlöst smärta (post stroke).

Opioider, t ex tramadol kan prövas som tilläggsmedicinering vid neuropatiska smärttillstånd och doseras enligt vanliga rekommendationer, se avsnitt Opioider. Dock skall läkemedel som har kliniskt beprövad effekt på neuropatisk smärta alltid prövas i första hand.

Metadon och ketobemidon (Ketogan Novum) kan ha en viss blockerande effekt på NMDA-receptorn, som är aktiverad vid neuropatiska smärttillstånd. Metadonbehandling ska initieras av smärtspecialist.

I dagsläget finns ej evidens för att Cannabis är verksamt vid neuropatisk smärta.

Långvarig icke malign smärta

Huvudbudskap

- Vid all långvarig smärta (> 3 månader) sker en central sensitisering. Sjukdomar där central sensitisering spelar roll för smärtutvecklingen är t ex reumatoid artrit, artros, postoperativ smärta, smärta efter stroke, migrän, neuropatisk smärta och IBS. Fibromyalgi är en form av central sensitisering.
- Behandling av långvarig smärta kräver läkarkontinuitet och först och främst insatser av icke farmakologisk karaktär, såsom fysisk aktivitet, multimodal rehabilitering och KBT-inriktad terapi.



- Att informera patienten om det långvariga smärttillståndet och de bakomliggande patofysiologiska mekanismerna (broschyr finns)* har i sig smärtlindrande effekter.
- Farmakologisk behandling ska endast komplettera annan behandling.
- Opioidbehandling har i de flesta fall ingen plats vid långvarig smärta och rekommenderas ej. Opioidbehandling leder hos många patienter till påtaglig försämrad livskvalitet med på sikt ökad smärta och risk för beroende.

Definitionen på långvarig smärta är smärta som kvarstår efter tre månader eller efter ett normalt läkningsförlopp.

Ungefär 40 % av befolkningen har långvarig eller återkommande smärta i någon grad och en fjärdedel av dessa har så stora besvär att det leder till påverkan på livssituationen.

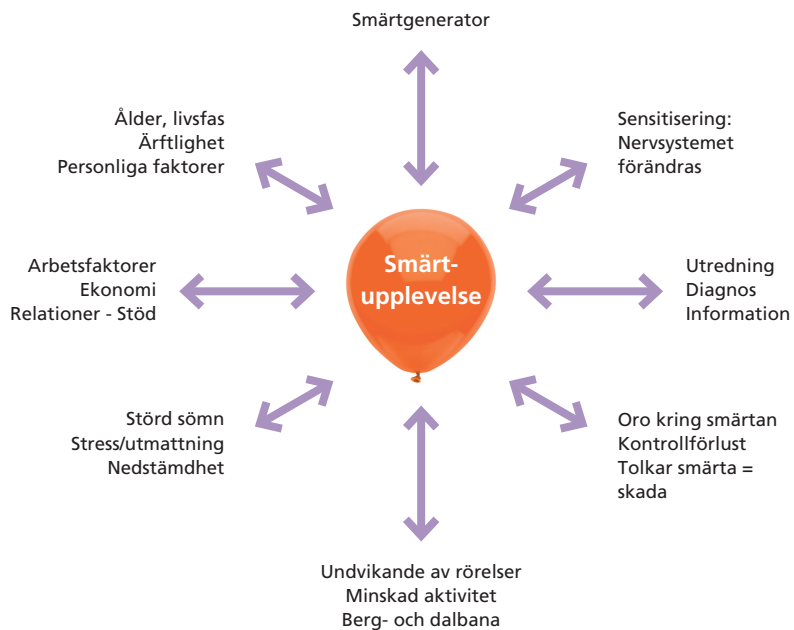
Mekanismer som tros ligga bakom långvarig smärta är central och perifer sensitisering. Central sensitisering beskriver den ökade känsligheten på spinal nivå som kan innebära ökad känslighet i även icke skadad vävnad. Wind-up är också ett begrepp som står för den ökade känsligheten på spinal nivå. Med perifer sensitisering menas att den smärtande vävnaden har ökad känslighet.

En nedreglering av centrala smärthämmande mekanismer, vilka utgår från kärnor i hjärnstammen, kan också bidra till en långvarig smärta, så kallad disinhibition. Detta leder till en långvarig sensitisering i det nociceptiva systemet som kvarstår efter det att det nociceptiva inflödet har slutat och skadan läkt. Man skulle kunna säga att smärtsystemet överreagerar och blir onormalt känsligt. Antinociceptiva neuroner i hjärnstam och ryggmärg spelar en viktig roll vid smärtinhibition (smärtbroms) med hjälp av frisättning av noradrenalin och serotonin (i nedåtgående banor) samt GABA.

Psykosociala faktorer kan genom en stressreaktion inducera neuroendokrina förändringar som på sikt medför en ändrad smärttolerans. Detta kan innebära att en bristande smärthämning av ett i sig lågt afferent impulsflöde leder till en långvarig smärta. I det biopsykosociala mekanismbaserade synsättet ingår även individens tankevärld och interaktioner med omgivningen och de beteendeförändringar som ofta blir en följd av smärtan. Hög grad av sårbarhet, låg hanteringsförmåga, katastrofisering har samband med ökad förekomst av långvarig smärta. Ekonomi, socialt stöd, arbetssituation och kulturella förhållanden spelar en viktig roll för upplevelsen av smärttillståndet. Tidigare traumatiska upplevelser, såsom misshandel och sexuella övergrepp, har också visat sig vara av betydelse vid långvarig smärta.

* Broschyren "Information om långvarig smärta" kan skrivas ut från www.regionorebrolan.se/lakemedel under Publikationer/dokument/patientinformation. Den kan även beställas från Läkemedelskommittén, lakemedelskommitten@regionorebrolan.se





Vid farmakologisk behandling av långvarig smärta bör alltid långtidseffekterna av medicinering beaktas (beroende, smärtsensitisering) innan behandlingen initieras. Framför allt då behandlingen sällan botar tillståndet och kvarstår under lång tid, ”Do no harm”.

Paracetamol (**Alvedon**) vid behov är förstahandsval. Opioidbehandling rekommenderas ej vid behandling av långvarig smärta. Effektiviteten av opioidbehandling vid långvarig smärta är mycket liten. Om långvarig opioidbehandling bedöms nödvändig bör man före insättande ha i åtanke att det alltid sker en dos-toleransutveckling och att opioidberoende tillkommer efterhand.

Individuell riskvärdering för substansbrukssyndrom ska alltid göras (se sid 163).

Vårdplan/kontrakt vid förskrivning av beroendeframkallande läkemedel ska upprättas (se sid 163).

Riskgruppering för substansbrukssyndrom

Låg risk

- Ålder > 45 år
- Ingen anamnes eller hereditet för beroende
- Ingen psykiatrisk samsjuklighet
- Stabil social situation

Medelhög risk

- Ålder < 45 år
- Tidigare behandlad depression
- Hereditet för beroendesjukdom
- Tidigare beroendesjukdom

Hög risk

- Äldre tonåringar/unga vuxna
- Pågående beroendesjukdom
- Instabil och otillräckligt behandlad psykiatrisk sjukdom
- Obehandlat neuropsykiatriskt tillstånd
- Instabil och antisocial personlighetsstörning
- Utsatt psykosocial situation

Överenskommelse vid förskrivning av beroendeframkallande läkemedel

Läkares ansvar

- Genomgång av sjukhistoria samt journalhandlingar
- Begära tillgång till "Uthämtade läkemedel"
- Informera om risk för toleransökning och beroende
- Journalföra en behandlingsplan med uppföljning
- Erbjudna nedtrappning om beroende förekommer
- Avbryta behandling om missbruk, hot eller våld förekommer

Patientens ansvar

- Att inte höja dosen utan kontakt med förskrivare
- Att ge din läkare tillgång till "Uthämtade läkemedel"
- Att lämna blodprover och övervakat urinprov om din läkare begär det

Vid problematisk förbrukning rekommenderas

- Läkarbesök med drog-, alkoholscreening, ev TSH
- Patienten fyller i 1–2 veckors läkemedelsdagbok
- Sök efter samsjuklighet, hjälpmedel: Skattningsformulär AUDIT, DUDIT, PHQ-9/MARDS/M.I.N.I.

Då farmakologisk behandling i princip aldrig "botar" en långvarig smärta bör alltid beteendepåverkande behandlingsstrategier övervägas. För att detta ska vara möjligt krävs en noggrann utredning/bedömning av smärttillståndet så att diagnos-/behandlingsmöjligheter är förankrat både hos patient samt övriga vårdgivare för att minimera både patientens lidande och en kostnadsdrivande "rundgång" i systemet.

Behandling av långvarig smärta sker huvudsakligen i primärvården. S k multimodal smärtrehabilitering (MMR) har en evidensbaserad effekt framför allt vad gäller funktionsnivå hos dessa patienter. Fokus och målet är ej primärt att minska smärta utan att höja funktionsnivån trots den föreliggande smärtan. Långtidsuppföljning är nödvändig, annars kan uppnådda beteendeförändringar sällan bibehållas. Detta kan ske i primärvården (MMR1) eller när ett komplett team och rehabiliteringsmedicinsk kompetens bedöms nödvändig på specialistenheter t ex Rehabiliteringsmedicinska kliniker (MMR2). För definition av MMR 1 och 2 se, www.socialstyrelsen.se – sök "Indikation för multimodal rehabilitering vid långvarig smärta".

Patienter med långvariga smärttillstånd, oavsett om de är generella såsom vid fibromyalgi eller lokaliserade som vid lumbago, nack- och skulderysindrom eller huvudvärk, kan de vara mycket känsliga för all form av medicinering. Man bör inleda med en låg dos och titrera upp efter effekt och biverkningar. Det bör betonas att den farmakologiska delen av behandlingen har en begränsad roll vid långvarig smärta i flertalet fall.



Det är mycket viktigt att förklara verkningsmekanismen, liksom de biverkningar som kan uppkomma och att dessa ofta minskar efter en tid. Informera också om vilken behandlingstid som krävs innan eventuell effekt kan förväntas.

Behandla sömnstörningar som ofta ses sekundärt till smärttillståndet. Rekommendera åtgärd mot muntorrhet, vilket är en vanlig biverkning för många preparat.

	Preparat exempel	Startdos	Titring	Maxdos	Biverkningar
Tricykliska antidepressiva	Amitriptylin	10 mg dagligen	Titra upp 10 mg/vecka	Sällan över 75 mg/dag	Muntorrhet
SNRI	Duloxetin/Duloxetine	30 mg dagligen	Sikta på maxdos inom 1 månad	60 mg x 2	Illamående, kan undvikas om tabletten tas tillsammans med mat. Yrsel.
Ca α 2- δ antagonist Antiepileptika	Gabapentin	100 mg till natten	Med upp-trappning i steg av 100 mg/steg	Ej mer än 1800 mg/dag delad på tre doseringstillfällen	Yrsel, dåsighet, viktökning, kognitiv påverkan, ackommodationsstörning
Ca α 2- δ antagonist Antiepileptika	<i>Pregabalin</i>	25 mg till natten	Ökas varje vecka	Maxdos 600 mg delad på 2-3 doseringstillfällen	Yrsel, dåsighet, viktökning, kognitiv påverkan Bör undvikas till patienter med känd missbruksproblematik

Hos äldre behövs ofta dosjusteringar på grund av ökad känslighet för biverkningar, förändrade farmakodynamiska och farmakokinetiska egenskaper och polyfarmaci med ökad risk för läkemedelsinteraktioner.

Amitriptylin, **Duloxetin/Duloxetine** och **Gabapentin** är alternativa förstahandsmedel.

Pregabalin kan prövas i andra hand.





Fysisk aktivitet och träning vid långvarig smärta

Det är viktigt att motverka rörelserädsla hos patienter med långvarig smärta. Behandlingen syftar till att ge ökad tilltro till den egna förmågan att hantera smärta och dess konsekvenser.

Personer med svårare smärta, trötthet och/eller funktionsnedsättningar rekommenderas inleda träningen på en lätt och individanpassad nivå.

Målet är att öka träningstoleransen genom att successivt öka dosen av fysisk aktivitet.

Medel vid migrän

Analgetika

Paracetamol **Alvedon** (se sid 149)

Acetylsalicylsyra **Bamyl**
brustabl 500 mg

NSAID

Diklofenak **Diklofenak T**
tabl 25; 50 mg

Naproxen **Naproxen**
tabl 250; 500 mg

5-HT₁-receptoragonist

Sumatriptan **Sumatriptan**
tabl 50; 100 mg

Motilitetsstimulerande medel

Metoklopramid **Metoclopramide**
tabl 10 mg



Behandling vid migrän

Anfallsbehandling

Vid migrän föreslås som anfallskuperande medel i första hand paracetamol (**Alvedon**) eller till vuxna acetylsalicylsyra (**Bamyl brustablett**), eventuellt kombinerat

med koffein. Det finns dock ingen anledning att addera koffein till behandlingen hos barn. Alternativt kan också NSAID-preparat användas – både **Naproxen** och **Diklofenak T** har indikationen migrän. **Metoclopramide** kan användas i kombination med analgetika för att påskynda ventrikeltömningen och därmed analgetikaresorbtionen samt för att motverka illamående och kräkning.

Om förstahandsmedlen ej har tillfredsställande effekt rekommenderas ett triptanpreparat. Flera alternativ finns, t ex Sumatriptan, Rizatriptan och Zolmitriptan. Inga stora skillnader föreligger mellan preparaten vad beträffar effekt och bieffekter, men på individnivå kan skillnader ses både vad beträffar effekt och tolerabilitet. **Sumatriptan** och *Rizatriptan* finns som generiska alternativ till de betydligt dyrare originalpreparaten. Rizatriptan och Zolmitriptan finns även i munlöslig beredning. *Zomig Nasal* är ändamålsenligt för patienter med kräkningar. Båda nässprayerna Imigran och Zomig är godkända för behandling av barn över 12 år, övriga triptaner är ännu så länge bara godkända för patienter över 18 år. Preparaten reserveras därför för barnläkare eller barnneurolog, när det gäller barn.

OBS!

- Icke farmakologisk behandling, såsom eliminering av triggerfaktorer samt regelbundna levnadsvanor och vila, är viktig och kan reducera besvären med ca 50 %.
- Risken för svårbehandlad tablethuvudvärk vid hög ergotaminkonsumtion (Anervan Novum) är betydande. Likartade problem ses även vid hög konsumtion av analgetika eller triptaner.
- Triptaner får aldrig användas tillsammans med ergotaminhaltiga preparat.

Profylaktisk behandling

Beta-receptorblockerare

Propranolol

Inderal

tabl 10; 40 mg

Metoprolol

Metoprolol

depottabl 25; 50; 100; 200 mg

För patienter med frekventa (> 2 anfall/månad) och/eller svåra anfall rekommenderas profylaktisk behandling med i första hand beta-receptorblockerare, propranolol (**Inderal**) eller metoprolol (**Metoprolol depotablett**). Epilepsiläkemedlet *Topiramate* kan användas som alternativ om beta-receptorblockerare ej fungerat.

Effekten är dock ej säkert bättre än befintliga väl beprövade behandlingsalternativ. Biverkningsprofilen och risken för teratogena effekter bör beaktas. Preparatet skall ej användas under graviditet! Profylax till barn reserveras för barnläkare eller barnneurolog.

Behandling vid Hortons huvudvärk

Anfallsbehandling

5-HT1-receptoragonist

Sumatriptan

Sumatriptan

injektionsvätska 12 mg/ml

Vid Hortons huvudvärk är attackerna oftast så kortvariga och frekventa att flertalet farmaka ej hinner verka. Som anfallsbehandling rekommenderas i första hand syrgas på mask eller ett snabbverkande triptanpreparat. **Sumatriptan** i subkutan injektionsform är det mest effektiva alternativet. Nässpray zolmitriptan (*Zomig Nasal*) kan också användas vid anfall av Hortons huvudvärk. Som alternativ kan, under en begränsad period på högst 2–3 veckor, ergotamin (*Anervan Novum*) 1–2 mg till natten eller 1 mg 3 gånger dagligen användas. Observera dock att kombinationen ergotamin och sumatriptan är strikt kontraindicerad. Vid svåra Hortonperioder kan lindring erhållas med en 2–3 veckor lång steroidkur. Detta ges som regel i samråd med neurolog.

Profylaktisk behandling

Kalciumantagonist

Verapamil

Isoptin

tabl 40; 80; 120 mg

Isoptin Retard

depottabl 120; 180; 240 mg

Som profylax mot Hortons huvudvärk rekommenderas verapamil (**Isoptin, Isoptin Retard**). Det är lämpligt att handlägga patienter med Hortons huvudvärk i samråd med neurolog.

Behandling vid trigeminusneuralgi

Vid det neurogena smärttillståndet trigeminusneuralgi är karbamazepin (*Tegretol*) förstahandsval. Preparatet bör för att undvika besvärande CNS-biverkningar sättas i låg initialdos och dosen höjs sedan successivt tills tillfredsställande effekt eller intolerabla bieffekter uppstår. Vid otillfredsställande behandlingseffekt bör neurolog konsulteras.



N03 Antiepileptika

Medel vid epilepsi hos vuxna

Karbamazepin	Tegretol oral suspension 20 mg/ml tabl 100; 200; 400 mg Tegretol Retard depottabl 200; 400 mg
Oxkarbazepin	Trileptal tabl 150; 300; 600 mg oral suspension 60 mg/ml
Natriumvalproat	Absenor enterotabl 100; 300; 500 mg orala droppar 200 mg/ml oral lösning 60 mg/ml Ergenyl Retard depottabl 300; 500 mg
Lamotrigin	Lamotrigin tabl 25; 50; 100; 200 mg
Levetiracetam	Levetiracetam tabl 250; 500; 750; 1000 mg oral lösning 100 mg/ml
Diazepam	Stesolid novum amp 5 mg/ml Stesolid rektallösning 5; 10 mg Stesolid Rektal Prefill rektallösning 5 mg/ml
Midazolam	Buccolam munhålelösning 2,5; 5; 7,5; 10 mg



Vid läkemedelsbehandling av epilepsi bör som regel monoterapi eftersträvas. Läkemedelsbehandlingen inleds gärna av eller i samråd med neurolog, särskilt då det gäller epilepsi utan känd genes. Förstahandsmedel vid den vanligaste typen av epilepsi hos vuxna, partiell epilepsi med eller utan sekundär generalisering, är karbamazepin (**Tegretol**, **Tegretol Retard**), oxkarbazepin (**Trileptal**), valproat (**Absenor**, **Ergenyl Retard**), **Lamotrigin** och **Levetiracetam**. Oxkarbazepin är ett alternativ till karbamazepin, något dyrare men med dokumenterat mer gynnsam biverkningsprofil, dock är hyponatremi en vanlig bieffekt. Vid valproatbehandling av yngre kvinnor bör man ha skärpt uppmärksamhet på hormonella bieffekter, särskilt menstruationsrubbnings och kraftig viktuppgång. Lamotrigin kan vara ett mer lättolererat förstahandsalternativ för äldre och kognitivt påverkade patienter, t ex vid postapoplektisk epilepsi och epilepsi vid demenssjukdom. Preparatet bör smygas in långsamt för att minimera risken för allvarliga hudbiverkningar. Levetiracetam kan förorsaka besvärande psykisk påverkan med emotionell labilitet och ibland aggressivitet.

Man bör också beakta risken för teratogena effekter vid all antiepileptisk mediciner av fertila kvinnor. Ny dokumentation har visat att riskerna för allvarliga fosterskador är betydligt större vid behandling med valproat jämfört med andra antiepileptika. Det föreligger också en klart ökad risk för autism och försenad mental och fysisk utveckling hos barn som exponerats för valproat under fosterlivet. Kvinnor i fertil ålder utan säker antikonception skall över huvud taget ej behandlas med valproat.

Fenytoin (*Fenantoin*) används fortfarande men bör numera betraktas som andrahandsmedel pga dess biverkningsprofil samt dess problematiska s k dosberoende kinetik.

Vid otillräcklig effekt av förstahandsmedlen kan kombinationsbehandling bli aktuell, men sådan bör som regel skötas av neurolog. Utöver ovan nämnda preparat finns ytterligare ett antal moderna antiepileptika som har dokumenterad effekt vid tilläggsbehandling; *Topiramet*, zonisamid (*Zonegran/Zonisamide*), lakosamid (*Vimpat*), eslikarbazepin (*Zebinix*) och perampanel (Fycampa).

Vid primärt generaliserad epilepsi – t ex primärgeneraliserad tonisk-klonisk epilepsi, absensepilepsi/petit mal och juvenil myoklon epilepsi – är valproat (**Absenor**, **Ergenyl Retard**), **Lamotrigin** och **Levetiracetam** förstahandsmedel. Vid absensepilepsi är även etosuximid (Suxinutin) ett alternativ.

Vid status epilepticus är det av största vikt att både allmänt understödjande åtgärder och läkemedelsbehandling påbörjas utan dröjsmål. I första hand ges diazepam (**Stesolid**) intravenöst eller, om detta ej är praktiskt möjligt, rektalt. Om ej anfaller hävs, fortsätter man läkemedelsbehandlingen med fosfenytoin (*Pro-Epanutin*) intravenöst. Fosfenytoin kan i nödfall även tillföras intramuskulärt. Intravenös



behandling med levetiracetam (*Levetiracetam/Keppra*) är ett alternativ vid status epilepticus, särskilt av partiell typ. Patienter med status epilepticus ska behandlas i intensivvårdsmiljö.

Medel vid epilepsi hos barn

Behandlingsprincipen är i stort sett densamma vid behandling av epilepsi hos barn som hos vuxna. Tablettbehandling bör eftersträvas framför behandling med mixtur för optimal effekt. Till barn som behandlas med valproat kan (Orfiril long) användas då depotkapseln går att öppna. Vid absensepilepsi är etosuximid (Suxitin) ett möjligt alternativ.

Man måste vid behandling av barn vara extra uppmärksam på biverkningar av kognitiv art och hormonell påverkan. Lamotrigin kan vara ett förstahandsalternativ vid primär generaliserad epilepsi hos flickor nära puberteten med tanke på valproats hormonella biverkningar. Till kvinnor i fertil ålder måste man beakta att valproat har dokumenterat skadliga effekter på fostret. Vissa antiepileptika såsom fenytoin används allt mer sparsamt i barn- och ungdomsåren, men fosfenytoin (Pro-Epanutin) är fortfarande aktuellt vid behandling av status epilepticus hos barn från två års ålder.

På grund av stor variation av anfallstyper, där flera kan förekomma samtidigt, ska utredning och behandling av barn med epilepsi ske i nära samarbete med erfaren barnläkare och/eller barnneurolog.

Som akutbehandling vid cerebrala krampanfall (feberkramper, epilepsi) kan med fördel diazepam klymsa (**Stesolid**) ges rektalt (0,5–1,0 mg/kg) i hemmet. Midazolam munhålelösning (**Buccolam**) som ges buccalt (2,5–10 mg beroende på ålder) är ett alternativ till barn från 6 månaders ålder vid diagnostiserad epilepsi. På sjukhus bör intravenös behandling ges, vilken både är snabbare och har säkrare effekt.

Se också Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation vid epilepsi, www.lakemedelsverket.se, sök ”epilepsi” i sökfältet *webbplats*

N04 Medel vid parkinsonism

Levodopa

Levodopa
+ benserazid

Madopark Quick mite

tabl (50 mg levodopa)

Madopark Quick

tabl (100 mg levodopa)

Levodopa
+ benserazid

Madopark

tabl (100 mg levodopa)

Madopark Depot

depotkaps (100 mg levodopa)

Dopaminagonist

Pramipexol

Pramipexol/Sifrol

tabl 0,18; 0,35; 0,7 mg

Pramipexole/Sifrol Depot

depottabl 0,26; 0,52; 1,05; 2,1 mg

Ropinirol

Requip

tabl 0,25; 1; 2; 5 mg

Ropinirol/Requip Depot

depottabl 2; 4; 8 mg

MAO-B-hämmare

Selegilin

Selegilin/Eldepryl

tabl 5; 10 mg

Rasagilin

Rasagiline

tabl 1 mg

COMT-hämmare

Entakapon

Entacapone/Comtess

tabl 200 mg

Kombinationspreparat

Levodopa
+ karbidopa
+ entakapon

Levodopa/Carbidopa/Entacapone alt Stalevo

tabl 50 mg/12,5 mg/200 mg
tabl 75 mg/18,75 mg/200 mg
tabl 100 mg/25 mg/200 mg
tabl 125 mg/31,25 mg/200 mg
tabl 150 mg/37,5 mg/200 mg
tabl 175 mg/43,75 mg/200 mg
tabl 200 mg/50 mg/200 mg

All läkemedelsbehandling vid idiopatisk Parkinsons sjukdom är symtomatisk. Läkemedelsbehandling blir därför aktuell först då sjukdomsgraden medför besvärande symtom eller relevant funktionshinder för patienten.



Fysisk aktivitet och träning vid Parkinsons sjukdom



Specifik fysisk träning med två eller flera fokus som gång, balans, styrka och rörlighet rekommenderas personer med Parkinson. Denna träning bör med fördel ledas av fysioterapeut. Den specifika träningen bör ske i on-fas, det vill säga då personen har gynnsam effekt av läkemedelsbehandlingen. Enligt de få studier som finns bör detta ske regelbundet (3 gånger/vecka, 45 minuter per tillfälle under minst 8 veckor).

De bör även rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet enligt de allmänna rekommendationerna för fysisk aktivitet.

Personer med Parkinson bör rekommenderas specifik fysisk träning för att:

- förbättra gånghastighet, balans och motoriska symtom

Personer med Parkinson bör rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet för att:

- förbättra motoriska symtom
- öka kondition
- öka muskelstyrka

Forstahandsmedlet är l-dopa (**Madopark**) kombinerat med dekarboxylashämmare. Behandling med l-dopa ger i de flesta fall snabbare och bättre symtomlindring än något annat behandlingsalternativ. Behandlingen bör insättas successivt och ges i lägsta effektiva dos.

Det finns idag två originalpreparat med l-dopa – Madopark och Sinemet. De är väsentligen likvärdiga vad beträffar effekt och bieffekter men innehåller olika dekarboxylashämmande substanser. **Madopark Depot** och *Levocar depottablett* (generiskt Sinemet depot) är s k controlled release-beredningar med L-dopa vilka kan vara ändamålsenliga, då en något längre effektduration eftersträvas, t ex vid nattliga parkinsonsymtom. **Madopark Quick**, **Madopark Quick mite** tabletter kan lätt upplösas i vatten och absorberas då snabbare från gastrointestinalkanalen, vilket kan vara fördelaktigt för patienter med motoriska fluktuationer, särskilt vid s k off-perioder.

Alternativa behandlingsstrategier är att starta behandlingen med en dopaminagonist (**Requip tabl**), (**Ropinirol depottabl/Requip Depot**), (**Pramipexol/Sifrol tabl**) eller (**Pramipexole depottabl/Sifrol Depot**) eller en MAO-B-hämmare selegilin (**Selegilin/Eldepryl**) eller rasagilin (**Rasagiline**), och först då symptomkontrollen blir otillräcklig, komplettera med l-dopa. Observera att neuroleptikaframkallad parkinsonism ej ska behandlas med l-dopa, se rekommendationer sid 179. Antikolinergika kan användas i lindriga fall av Parkinsons sjukdom, men



effekten är ofta svag och biverkningsprofilen ogynnsam, varför användningen av dessa medel numera är och bör vara mycket begränsad.

Vid behandling med dopaminagonist bör i första hand ropinirol (**Requip tabl**), (**Ropinirol depottabl/Requip Depot**) eller pramipexol (**Pramipexol/Sifrol tabl**), (**Pramipexole depottabl/Sifrol Depot**) väljas. De är till skillnad från bromokriptin (Pravidel) icke ergolinderivat, och detta innebär fördelar ur biverknings-synpunkt.

Vid otillräcklig behandlingseffekt av enbart l-dopa eller vid begynnande komplikationsfas av sjukdomen (då hyperkinesier och dosglapp börjar uppträda) bör tilläggsbehandling med dopaminagonist, MAO-B-hämmare eller COMT-hämmare övervägas. För patienter där tablettbehandling inte är lämplig, kan dopaminagonisten rotigotin (*Neupro depotplåster*) vara ett bra alternativ med jämn effekt under ett helt dygn. Patienter i detta sjukdomsstadium bör skötas av neurolog eller annan läkare med speciellt intresse för Parkinsons sjukdom.

COMT-hämmaren entakapon (**Entacapone/Comtess**) är ett värdefullt tillskott i behandlingsarsenalen, särskilt för patienter med begynnande motoriska fluktuationer. Preparatet användes endast tillsammans med l-dopa. Entakapon ingår också i **Stalevo**, som även finns generiskt med preparatnamnet (**Levodopa/Carbidopa/Entacapone**). Detta kan vara ett praktiskt alternativ för patienter med en stabil medicinering och är billigare än behandling med ingående komponenter var för sig.

Det har på senare år tillkommit ett antal generiska alternativ till ovan nämnda preparat. Överväg generiskt alternativ vid nyinsättning om prisskillnaden är påtaglig.

Vissa patienter med problematiska motoriska komplikationer som ej kunnat behandlas tillfredsställande med peroral medicinering kan vara aktuella för s k avancerad parkinsonbehandling, dvs läkemedelsbehandling via pump eller DBS (djupelektrodstimulering i hjärnan).

Medel vid tremor

Tremor är ett mycket vanligt neurologiskt symtom med många olika bakgrundsorsaker. Hos oss alla förekommer s k fysiologisk tremor vilken ibland kan förstärkas och ge besvär, t ex av ångest och anspänning, adrenerga läkemedel, koffein och nikotin.

Den vanligaste patologiska tremorformen är **essentiell tremor (ET)**. Den förekommer hos ca 0,5 % av befolkningen och är ofta ärftligt betingad (familjär tremor). ET karakteriseras vanligen av en huvudsakligen symmetrisk, postural tremor som uppträder under motorisk aktivitet men ej i vila, s k aktionstremor. Ibland förekommer dessutom huvudtremor och rösttremor vid ET. Besvärsgraden kan ofta



medföra behov av symtomatisk behandling och förstahandsmedel är propranolol 40–240 mg/dygn. Metoprolol är ett alternativ som erfarenhetsmässigt också kan fungera, även om detta preparat inte har ET som indikation. Alternativ behandling är primidon (Liskantin, licenspreparat) i låg dos. Vid invalidiserande besvär kan stereotaktisk neurokirurgi med stimuleringselektroder i thalamuskärnan s k DBS (Deep Brain Stimulation)-behandling övervägas.

Läkemedelsorsakad tremor

Det är också viktigt att komma ihåg att tremor är en relativt vanlig biverkan av ett flertal olika läkemedel, t ex astmaläkemedel innehållande beta-receptorstimulerare, det anti epileptiska preparatet valproat som också används på psykiatrisk indikation, litium, neuroleptika, antidepressiva medel av både TCA-, SSRI- och SNRI-typ och det immunsuppressiva medlet ciklosporin.

N04 Medel vid restless legs syndrome (RLS)

RLS delas in i en primär och en sekundär form, se nedan. I de primära fallen hittar man ingen specifik bakomliggande orsak. De flesta i denna grupp har en genetisk variant med autosomal dominant ärftlighetsgång och utgör totalt ca 50 % av alla med RLS.

Icke farmakologisk behandling

Lindriga symtom kan behandlas med icke-farmakologisk terapi som isometrisk stretching av muskulaturen, massage, akupressur, TNS och andra liknande metoder som bl a optimerar cirkulationen i musklerna. Intensiv fysisk träning kvällstid förvärrar symtomen. Att duscha benen iskallt före sänggåendet upplevs positivt av de flesta. RLS-symtomen förvärras om sömnen försämras av andra orsaker. Det är därför viktigt med god sömnhygien och att utesluta andra sömnstörande faktorer.

Farmakologisk behandling vid primär RLS

Dopaminagonist

Pramipexol

Sifrol

tabl 0,18; 0,35 mg

Den första artikeln om L-dopa vid behandling av RLS publicerades 1982. Sedan dess har L-dopa varit den förhärskande behandlingen vid RLS. Dessvärre har merparten av patienterna utvecklat s k augmentation, dvs en förstärkning av symtomen efter en tids behandling.

L-dopa (*Madopark*) har fortfarande en plats i behandlingsarsenalen, främst hos de patienter som endast behöver en sporadisk medicinering. Doseringen är 50–200 mg till natten. Läkemedlet saknar dock indikationen RLS.

På senare år har man mer och mer gått över till behandling med dopaminagonister och hittills har dessa ej visat sig orsaka augmentation i samma höga omfattning. Såväl pramipexol som ropinirol fick under 2006 indikationen medelsvår till svår RLS.

Den kliniska erfarenheten är att **Sifrol** har ett bredare terapeutiskt fönster, är lättare att dosera då patienten ofta klarar sig med 0,18 mg, utan ytterligare upptrerering. Preparatet lämpar sig därför även vid sporadisk medicinering. Vid behov av högre dos sker detta genom upptrerering under ett par veckor till rekommenderad maximal dos på 0,54 mg. Denna dos ska ej överskridas på grund av ökad risk för augmentation. Tabletterna tas 2–3 timmar före sänggåendet eller vid uppträdande av svåra kvällssymtom.

Om patienten inte längre har effekt vid maxdos av Sifrol rekommenderas tillägg med *Pregabalin* i lågdos (25–50 mg till natten). Glöm inte bort att utesluta andra bakomliggande orsaker, t ex sömnapné syndrom eller sekundära former av RLS.

Sifrol depottablett har ej indikationen RLS och rekommenderas ej på grund av sin långa och något osäkra tillslagstid, ca 6 timmar till maximal plasmakoncentration. Studier med Sifrol depottablett saknas.

Sifrol

Startdos	0,09– 0,18 mg x 1
Vid behov ökas dosen under 2–3 veckor till maxdos	0,54 mg x 1

Behandling med (*Ropinirol*) kräver oftast en successiv upptrappning under 2–4 veckor för undvikande av gastrointestinala biverkningar och yrsel. Rekommenderad dosering är 0,25–4 mg med intag vid besvärande symtom kvällstid, upp till 3 timmar före sänggåendet. Samtidigt födointag rekommenderas för minskning av biverkningar.

Vid byte från annan dopaminagonist eller från levodopa, t ex på grund av augmentation, kan rotigotin (*Neupro*) vara ett alternativ efter kontakt med neurolog, framför allt hos patienter med uttalade symtom stor del av dygnet. Plåstret appliceras en gång per dygn och har bibehållen effekt i något mer än 24 timmar. Läkemedlet saknar subvention för diagnosen RLS.

Episoder med plötsligt insomnande kan förekomma hos parkinsonpatienter som behandlats med dopaminagonister. Detta har ej noterats hos RLS-patienter men man bör uppmärksamma patienterna på denna risk.

Kabergolin (*Cabaser/Cabergoline*) kan användas vid svåra besvär och efter kontakt med neurolog. Kabergolin är inte godkänd på indikationen RLS.



Vid RLS med framträdande smärtkomponenter kan gabapentin eller pregabalin användas, ensamt eller i kombination med dopaminagonist. Opioid såsom kodein, oxikodon eller oxikodon/naloxon är även ett alternativ här. I dessa fall bör man först rådgöra med neurolog kring eventuell differentialdiagnostisk utredning.

Kinin, som ju ofta använts mot vadrkramper, har ingen effekt mot RLS.

Sekundär RLS

Järnbrist är den vanligaste orsaken till sekundär RLS. Det är framför allt ferritin-nivåerna i CNS som är av betydelse. Dessa RLS-patienter har sänkta halter av ferritin och järn i bl a nucleus ruber och substantia nigra. Ferritin är en viktig cofaktor vid dopaminsyntesen och vi vet att tillförsel av dopaminerga preparat minskar symtomen vid RLS. En RLS-patient kan ha normalt Hb, S-järn samt S-ferritin och ändå ha symtom relaterade till ferritinbrist. Hos denna patientgrupp gäller ej de vanliga gränsvärdena för ferritin utan man ska upp i nivåer > 45 mikrog/l för att säkerställa nivåerna i CNS. Uremi medför, även utan anemi, av oklar anledning, hög risk för RLS.

Brist av vitamin B12, folsyra och D-vitamin har också relaterats till RLS men sambandet är oklart.

Läkemedelsorsakad RLS

Ett flertal läkemedel medför ökad risk för såväl utvecklande av RLS som försämring av tidigare tillstånd. En gemensam nämnare för so mliga av dessa är att de verkar dopaminantagonistiskt. Vanliga läkemedel som ger RLS är fentiaziner, antihistaminer, Propavan, antidepressiva läkemedel (SSRI, SNRI, tricykliska), litium liksom statiner. Om patienten behöver behandlas med statin rekommenderas att denna intas på morgonen.

N05 Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel

Neuroleptika

Antipsykotiska preparat är en heterogen grupp. En gemensam egenskap hos dessa preparat är en blockad av dopamin (D2)-receptorer i hjärnan, vilket sannolikt bidrar till effekten mot vissa symtom vid psykos. De ska användas primärt vid schizofreni och liknande psykos samt kan användas vid affektiva sjukdomar.

Första generationens antipsykotika, t ex haloperidol (Haldol) utgör en relativt enhetlig grupp av substanser med gemensamma biverkningar i form av framför allt extrapyramidalmotoriska störningar, prolaktinerga och sederande biverkningar.

Andra generationens antipsykotiska läkemedel är däremot en mycket heterogen grupp. Läkemedel ur denna grupp ger vid vanliga terapeutiska doser mindre extrapyramidala biverkningar jämfört med första generationens antipsykotika. Patienterna upplever sig ofta mindre psykiskt och kognitivt påverkade. Risperidon, olanzapin och aripiprazol bör ses som förstahandsmedel vid nysjuknande i schizofrena psykoser. Risperidon och olanzapin bör ses som förstahandsmedel vid behandling av icke-affektiva kroniska psykoser.

Användning av antipsykotika utanför dessa indikationer (schizofrena och liknande psykoser och affektiva sjukdomar) ska ske med stor återhållsamhet, då risk-nytta-relationen är okänd.

Neuroleptika

Risperidon

Risperidon

oral lösning 1 mg/ml

tabl 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4 mg

Olanzapin

Olanzapin

tabl 2,5; 5; 7,5; 10; 20 mg

munsönderfallande tablett 5; 10; 15; 20 mg

Behandling av icke affektiv psykos inleds med t ex **Risperidon** 0,5–2 mg. Dosen titreras upp försiktigt och en vanlig underhållsdos är 2–4 mg dagligen. Hos patienter som är 75 år och däröver rekommenderas inte doser över 1,5 mg dagligen. Det är viktigt med sömnbefrämjande och lugnande medel för att bli hjälpa patienten att sova, vilket vid akuta psykoser kan vara avgörande.

Risperidon ger en ökad risk för extrapyramidala störningar, hyperprolaktinemi och amenorré. Risken för metabol biverkan är måttlig.

Risperidon kan användas vid monosymtomatisk psykos, t ex parasitofobi.

Behandling av icke affektiv psykos med **Olanzapin** inleds – beroende på tillståndet – med olika doser. I ett icke akut läge kan behandlingen startas direkt med den förväntade måldosen som i regel ligger mellan 10 och 15 mg dagligen.

Olanzapin har en lugnande och sederande effekt, vilket gör att behovet av ytterligare lugnande substanser oftast är lägre. Olanzapin ger hos en del patienter en kraftig metabol påverkan och viktuppgång. Risken för extrapyramidala biverkningar är låg, medan den för prolaktinerga biverkningar är måttlig. För äldre patienter ökar olanzapin risken för kardiovaskulära händelser. Olanzapin används dessutom vid affektiva psykoser.

Aripiprazol är ett preparat med en avvikande effekt på D2-receptorn, substansen verkar i synapsen både som agonist och antagonist (så kallad partiell agonist). Risken för parkinsonistiska biverkningar är låg (men inte helt obefintlig) och för



metabola biverkningar är den mycket låg. Aripiprazol ges med fördel på morgonen. Substansen har i regel få eller inga sederande egenskaper. Eventuellt föreligger behov av sömnbefrämjande eller ångstdämpande medel.

Quetiapin är ett atypiskt preparat som framför allt används i samband med affektiva sjukdomar och vid psykosymtom i samband med Morbus Parkinson eller Lewy body demens. Quetiapin har en lugnande och ångstdämpande effekt. Substansen har en låg affinitet till D2-receptorn och ger i princip inga parkinsonistiska biverkningar. I låga doser överväger den antihistaminerga effekten, vilket ger seder-
ring. Risken för metabola biverkningar har bedömts som måttlig.

Det förekommer en del off label-förskrivning i lägre doser för sömnstörningar. Det bör ske med återhållsamhet på grund av risk för metabola biverkningar. Risknytta-relationen är okänd på lång sikt.

Klozapin (Clozapine) är det mest effektiva antipsykotiska läkemedlet och det enda som har effekt mot negativa symtom. Substansen har dock sällsynta, men allvarliga biverkningar, bl a neutropeni/agranulocytos. Klozapin kan vid utsättning leda till snabba och ofta dramatiska återinsjuknanden. Klozapin är således ett preparat som ska sättas in och följas upp inom psykiatri. Det är viktigt att klozapin inte sätts ut utan kommunikation med behandlande psykiater.

Haloperidol (Haldol) är ett äldre och beprövat preparat, dock behäftat med en rad biverkningar som kan vara besvärande och försvåra rehabiliteringen. Det är mer tröttnande, samt har mer psykiska (emotionell och kognitiv seghet) och neurologiska biverkningar (parkinsonism, akatisi och tardiv dyskinesi) än nyare medel, varför preparatet inte rekommenderas.

Haloperidol klassas som substans med ”Known Risk of Torsades de pointes (TdP)”, dvs att substansen förlänger QT-intervallet och är associerad med en känd ökad risk för TdP, även om man tar den som rekommenderat.

De vanligaste manifestationerna vid schizofreni är positiva symtom såsom hallucinationer och vanföreställningar samt negativa symtom såsom apati och viljestörning. Personer med schizofreni har en hög överdödlighet och har bland annat en ökad förekomst av annan samtidig sjuklighet som hjärt-kärlsjukdomar, diabetes mm.

Alla antipsykosmedel är på gruppnivå (i olika utsträckning) effektiva när det gäller lindring av positiva symtom och återfallsskydd. Förutom blockad av dopaminreceptorer påverkar flera av de antipsykotiska läkemedlen också andra signalsubstanser, vilket gör att biverkningsprofilen skiljer sig åt mellan olika antipsykotika.

Insättning av antipsykosmedel bör i regel ske inom psykiatrisk specialistvård och därifrån bör också riktlinjer för uppföljning ges om patienten överförs till primärvården. Den grundläggande behandlingsprincipen är monoterapi och kontinuerligt ställningstagande till dossänkning. Det är även viktigt att individualisera val av läkemedel och dos utifrån effekter, bieffekter och patientens preferenser.



Förebyggande av metabola biverkningar vid antipsykotisk medicinering



Observera risken för metabolt syndrom vid behandling med neuroleptika. Vid behandling med neuroleptika bör blodsocker, lipider, blodtryck och vikt kontrolleras regelbundet. Ökar vikten mer än 1 kg per vecka under de 6 första veckorna ska preparatbyte övervägas om det går. Tidig viktuppgång vid neuroleptikamedicinering är ofta det första tecknet på metabol biverkan.

För att minska utveckling av hjärt-kärlsjukdom och diabetes bör program implementeras för att förändra riskbeteenden som rökning, beroende av alkohol och droger samt låg fysisk aktivitet och ensidig kost hos personer med schizofreni.

En viktig bidragande faktor för både överdödlighet och utveckling av hjärt-kärlsjukdomar är även stigmatisering av patienterna; om patienter med en psykiatrisk historia söker somatisk vård är det därför extra viktigt, att symtomen, som ibland kan presenteras annorlunda, inte för fort förklaras med läkemedelsbiverkan eller som tecken på den psykiatriska symtomatiken.

Insättning av neuroleptika utan uppföljning och råd kring livsstilsfaktorer bör ej ske, framför allt ej hos unga individer.

Se kliniska riktlinjer avseende metabol risk på www.svenskpsykiatri.se

Det är viktigt att hålla neuroleptikadosen så låg som möjligt med tanke på biverkningarna. Riskfaktorer för tidiga neurologiska biverkningar (akatisi, parkinsonism, akut dystoni) är dosen och substansens affinitet till D2-receptorn. Riskfaktorer för sena neurologiska biverkningar (tardiv dystoni/dyskinesi) är hög livstidsdos, tillägg av antikolinergika, ålder, manifest hjärnskada, utvecklingsstörning, affektiva symptom och alkoholberoende. Riskfaktorer för metabolt syndrom är övervikt, känd hereditet och substansens affinitet till histamin-H1-receptorn.

Vid parkinsonistiska biverkningar bör man överväga minskning av neuroleptikadosen, vilket i regel löser problemet. Om detta inte är möjligt rekommenderas byte av preparat. Antikolinergika, biperiden (Akineton) kan ges tillfälligt under tiden. Behandling med antikolinergika under lång tid bör undvikas.

Akut dystoni är en obehaglig akut biverkan där muskler i tungan och på halsen spänns. Akineton bör ges intramuskulärt och behandlingen optimeras enligt ovanstående.

Även en akatisi, en biverkan med obehaglig upplevelse av motorisk oro, förbättras i regel av att dosen sänks. Antikolinergika har på gruppnivå ingen gynnsam effekt på akatisi, däremot betareceptorblockerare i låg dos.



Tardiv dyskinesi (långsamma, ofrivilliga, framför allt orofaciala rörelser) kan uppträda som regel efter längre tids medicinering med antipsykotika. En dosminskning leder i regel först till förvärrade symtom. Behandling ska ske av eller i nära samarbete med psykiatrisk specialistvård.

Vid underhållsbehandling eftersträvas minsta effektiva dos (se ekvipotenstabell nedan). Dosreduktion bör ske försiktigt och stegvis för att undvika återinsjuknande. Minskningen sker med hänsyn till preparatets farmakokinetik, anledningen till dossänkningen och patientens tillstånd.

Kombinationsbehandling med SSRI-preparat, framför allt fluoxetin och paroxetin, kan ge klart förhöjda halter av vissa antipsykosmedel. Kombination med fluvoxamin ger förhöjda koncentrationer av klozapin och olanzapin. Andra kombinationer av antidepressiva medel och antipsykosmedel kan ge förhöjda halter av endera medlet.

För mer information om framför allt farmakokinetiska interaktioner se databasen *Janusmed interaktioner*, www.janusinfo.se

Ekvipotenstabell för antipsykotiska medel

Ekvipotent dos	
risperidon (Risperidon)	1 mg
olanzapin (Olanzapin)	3 mg
aripiprazol (Aripiprazol)	3 mg
quetiapin (Quetiapin)	100 mg
klozapin (Clozapine)	75 mg
haloperidol (Haldol)	1 mg

Vid beteendestörningar i samband med utvecklingsstörningar och autism används ofta antipsykotika. Evidensen för denna typ av behandling (såvida det inte finns en psykosymtomatik) är mycket svag och behandlingen är förknippad med negativa effekter och biverkningar. När beteendestörningen är uttryck för stress i samband med smärta, infektion eller förändringar i boendet som patienten inte klarar av, så har dessa personer ofta svårt att kommunicera det. Om antipsykotika måste användas på denna indikation så bör i första hand risperidon i låga doser (0,5 mg) användas.

Behandling med neuroleptika vid beteendemässiga och psykiska symtom i samband med demenssjukdom, se "Läkemedel och äldre" sid 277.

Sömnmiddel

Sömnrubbning kan vara sekundär till somatisk eller psykiatrisk sjukdom. Adekvat diagnostik är viktig innan behandling insätts. Det är väsentligt att inte bara fråga om nattsömnen utan att också få funktionen under dagtid belyst. Sömndagbok

under minst 1–2 veckor bör ingå som en del av utredningen av kroniska sömnbesvär. I utvalda fall kan somnografi ge värdefull tilläggsinformation framför allt vid långvariga sömnsvårigheter utan klar orsak och där man inte lyckats med behandlingen.

Man bör kartlägga följande faktorer:

- Typ av sömnstörning (insomningsproblem, avbruten sömn, tidigt morgonuppvaknande eller kombinationer av dessa, förskjuten dygnsrytm, hypersomni)
- Sömnstörningens inverkan på dagfunktion
- Frekvens/varaktighet
- Sömnhygieniska förhållanden
- Förekomst av underliggande sjukdom

Icke farmakologiska behandlingsmetoder

Vid långvarig sömnstörning bör man i första hand pröva icke farmakologiska metoder.

- Sömnhygieniska råd (ta tillvara uppbyggt sömnbehov, bevara god dygnsrytm, reducera aktiveringen om kvällen och natten, undvik alkohol)
- Stimuluskontroll (korrigera olämpliga sömnvanor)
- Sömnrestriktion (reducera tiden i sängen till den tid patienten i realiteten sover)
- Avslappning

För allmänheten har Läkemedelskommittén tagit fram broschyren ”Sov gott”. Den innehåller fakta om sömn samt självinstruktioner för att underlätta för en bättre sömn. I broschyren visas hur en sömndagbok kan fyllas i. Broschyren kan beställas från Läkemedelskommittén.

Psykologiska behandlingsmetoder i form av bl a kognitiv beteendeterapi (KBT) leder till att patienten somnar snabbare och inte är vaken lika länge under natten. Även sömnkvaliteten blir bättre.



Farmakologisk behandling

Insomningsmedel

Zopiklon

Zopiklon

tabl 5; 7,5 mg

Zolpidem*



Zolpidem

tabl 5; 10 mg

Övriga sömnmedel

Propiomazin*



Propavan

tabl 25 mg

* Se Äldre och läkemedelskortet, bilaga 6, sid 320.



Till äldre med sömnbesvär, se kapitel Läkemedel till äldre, sid 277.

Zopiklon och **Zolpidem*** är bensodiazepinliknande preparat och verkar via GABA-receptorerna. De är snabbt verkande insomningsmedel som samtidigt minskar risken för spontant uppvaknande och förlänger sömntiden, utan påverkan på REM-sömnen. Båda medlen har kort halveringstid, zopiklon 4–6 timmar och zolpidem 1–3 timmar. Den ångestdämpande och muskelrelaxerande effekten är mindre utpräglad än för bensodiazepiner. Amnesi har rapporterats. Tillsammans med alkohol ökar sederingen. Rekommenderad dos är 5–7,5 mg zopiklon respektive 5–10 mg zolpidem. Läkemedlen bör intas i direkt anslutning till sänggåendet. Zolpidem ökar risken för nattlig konfusion/agitation hos äldre.

Risken för missbruk och beroende ska beaktas, varför läkemedel ur denna grupp bör förskrivas med samma försiktighet som bensodiazepiner. Dessa medel är narkotikaklassade och intermitterande behandling rekommenderas. Observera att läkemedlen endast är studerade för korttidsbruk. Den som sätter in dessa preparat bör ansvara för att utsättning sker och informera patienten att preparatet endast är avsett för tillfälligt bruk. Patienter som har utvecklat ett bensodiazepinberoende har en högre toleransnivå för dessa preparat och är därför inte lämpade för dem.

Propiomazin (**Propavan**)* är ett alternativ. Det föreligger ingen risk för beroendeutveckling. Propiomazin är ett fentiazinderivat med central dämpande effekt och kan ge extrapyramidala biverkningar. Halveringstiden är ca 8 timmar, med risk för hang-over. Läkemedlet har långsammare insättande effekt än zopiklon och zolpidem. Preparatet bör därför intas 30–60 minuter före sänggåendet. Ett observandum är att det föreligger viss antikolinerg effekt samt risk för restless legs, varför preparatet inte rekommenderas till äldre.

Melatonin är ett hormon som utsöndras från tallkottkörteln och hjälper till att upprätthålla dygnsrytmen. Tillförsel av melatonin till natten kan normalisera såväl dygnsrytm som sömn. Någon beroendeutveckling har ännu ej rapporterats.

Alimemazin (Theralen) är ett fentiazinderivat med sederande effekter. Preparatet används framför allt inom missbruksvården. Alimemazin har antihistaminerg verkan och antikolinerga biverkningar. Alimemazin ges 1–2 timmar före sänggående. Preparatet har en relativt långvarig effekt med risk för hang-over.

Prometazin (Lergigan) är ett fentiazinderivat med antihistaminerga och antikolinerga effekter. Effekterna på sönmönstret har inte undersökts. Halveringstiden är ca 13 timmar och den långvariga effekten medför dagtrötthet efterföljande dag. Preparatet bör därför endast användas undantagsvis. Tolerans vid upprepad dosering finns beskriven.

Klometiazol (Heminevrin) har god hypnotisk effekt och kan användas vid svåra sömnstörningar i seniet, dock huvudsakligen i slutet vård och i särskilda boen-

* Se Äldre och läkemedelskortet, bilaga 6, sid 320.

deformer. Preparatet är starkt tillvänjande och den terapeutiska bredden är smal. Användningen av bensodiazepiner som sömnmedel bör kraftigt begränsas. Flunitrazepam* har pga sin snabba effekt, kick-effekt, blivit mycket begärlig i missbrukskretsar och klassas därför som så kallat tungt narkotikum. Dessutom finns indikationer på att flunitrazepam ensamt ger en fientlig/aggressiv inställning och minnesförlust. Detta gör det begärligt för personer som sysslar med kriminell verksamhet. Flunitrazepam potentierar den sedativa effekten av alkohol, men kan också i kombination ge ett okontrollerbart beteende. Rekommendationen är att inte använda flunitrazepam.

N06 Antidepressiva medel

Indikationer för antidepressiva är egentlig depression med eller utan melankoli, profylax mot depressiva recidiv samt ångestsyndrom.

Depression

De flesta patienter med depression behandlas i primärvården. Även depressioner utlösta av yttre händelser kan behöva farmakoterapi som tillägg till psykologiskt stöd. Många patienter söker för kroppsliga besvär som smärtor, trötthet eller oklara magbesvär, och det krävs kunskap och lyhördhet för att upptäcka patientens underliggande depression. Patienter med depression löper större risk att drabbas av olika kroppsliga sjukdomar. Det föreligger också en ökad risk att insjukna i depression vid många kroppsliga tillstånd. Depression är här en riskfaktor för försämring i sjukdomsförlopp och ökad dödlighetsrisk. Andra somatiska sjukdomar som visat samband med depression är bl a diabetes, hjärt-kärlsjukdom, stroke, neurologiska tillstånd såsom Parkinsons sjukdom samt psoriasis och andra kroniska hudsjukdomar.

Intervjuformulär t ex MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) kan vara ett stöd för att ställa diagnos vid förstämningssyndrom och för att detektera samsjuklighet. Vid bipolär sjukdom har tidigare manier/hypomanier förekommit vilket kan vara svåra att värdera. Det ingår i kriterierna att tillståndet skall vara skilt från patientens normala tillstånd och observerbart för omgivningen. Anhöriganamnes kan därför vara värdefullt. Finns misstanke om att mani tidigare förekommit bör patienten handläggas i samråd med psykiatrin.

En symtomskattningsskala kan vara en hjälp för att följa sjukdomsförloppet och ge viss vägledning gällande sjukdomens svårighetsgrad, t ex MADRS som även finns i en variant för självskattning, MADRS-S. Vid mindre än 20 poäng på MADRS-S brukar värdet av att initiera läkemedelsbehandling vara litet. Vid mer än 30–35 poäng kan svår depression föreligga.

* Se Äldre och läkemedelskortet, bilaga 6, sid 320.



Innan antidepressiva skrivs ut, bör en bedömning av suicidrisken göras. Tidigare suicidförsök och aktuella suicidplaner utgör riskfaktorer för suicid som bör efterfrågas. Patienter med suicidrisk ska behandlas inom den psykiatriska vården. Vid psykotiska symtom eller uttalad hämning kan suicidrisken vara svårbedömd och inläggning på sjukhus blir ofta nödvändigt.

KBT är liksom antidepressiva förstahandsalternativ vid lindrig eller medelsvår depression. Läkemedelsbehandling kan med fördel kombineras med KBT eller internet-KBT med behandlarstöd. Aktivering inklusive ökad fysisk aktivitet kan vara en del av KBT vid depression. Fysisk aktivitet kan också minska riskerna för kroppsliga sjukdomar.

Fysisk aktivitet och träning vid depression



Personer med depression bör rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet med successiv ökning för att minska depressiva symtom. Effekt syns vid måttlig aerob aktivitet som utförs 3–7 gånger/vecka i totalt minst 150 minuter eller vid hög intensitet 3–5 gånger/vecka i totalt minst 75 minuter och muskelstärkande träning 2–3 gånger/vecka.

Den viktigaste rekommendationen ur ett hälsoperspektiv är att vara regelbundet fysiskt aktiv i vardagen och att undvika långa stillasittande perioder.

Regelbunden fysisk aktivitet är mycket viktigt vid depression i syfte att förebygga metabola störningar och minska risken för utveckling av hjärt-kärlsjukdom, diabetes och fetma.

Fortsatt fysisk aktivitet kan användas för att minska risken för återfall i depression.

Antidepressiva medel

Escitalopram **Escitalopram**
tabl 10; 20 mg

Sertralin **Sertralin**
tabl 50; 100 mg

Antidepressiva läkemedel har på gruppnivå likvärdig effekt vid lindriga och medelsvåra depressioner. På individnivå förekommer emellertid att patienter kan svara olika på olika preparat. Läkemedelsvalet bör individualiseras utifrån depressionens karaktär och vilka biverkningar patienten kan förväntas vara mer eller mindre känslig för.

Om läkemedelsbehandling väljs vid lindrig till medelsvår depression används i första hand läkemedel av typ selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI, **Escitalopram** eller **Sertralin**.

Dosen måste individualiseras och ökas stegvis. Vid depression kan man i regel inleda med 10 mg escitalopram eller 50 mg sertralin. Hos äldre och vid ångestsyndrom ska en lägre startdos övervägas. Tempot på dosökningen avgörs bl a av de initiala biverkningarna. Då säker klinisk förbättring inte kan förväntas förrän efter 2–4 veckor, bör eventuell ökning av dosen ske med 2–4 veckors intervall. Hos vissa patienter kan en säker klinisk förbättring noteras först efter 4–8 veckor. Om man ej erhåller förväntad effekt och efter kontroll av compliance ska första åtgärden vara en dosökning. Det är viktigt att dosen för den individuella patienten titreras upp till en adekvat nivå innan man överväger preparatbyte. Optimal dos för escitalopram är ofta 20 mg, som också är maxdos. Sertralin ökas upp till 200 mg. Dessa maxdosor kan inte alltid uppnås då hänsyn måste tas till den enskilda patientens tolerans. Plasmakoncentrationsbestämning kan vara en hjälp vid otillräcklig effekt eller biverkningar för att värdera och optimera behandlingen med justerad dos.

Flera antidepressiva läkemedel bl a citalopram och escitalopram kan i synnerhet vid höga doser ge QT-förlängning som kan leda till allvarlig hjärtrytmrubbning. Rekommenderad dos för äldre och patienter med nedsatt leverfunktion är därför 10 mg av escitalopram respektive 20 mg av citalopram per dygn. Högre dos kan ges, men EKG bör då kontrolleras.

SSRI-preparaten kan ge relativt hög frekvens av illamående, huvudvärk och sömnstörningar, framför allt initialt. Fallrisken är ökad hos framför allt äldre. Sexuella biverkningar är vanliga, blir ofta kvarstående och bör därför efterfrågas. Dosminskning eller fosfodiesteras typ 5-hämmare kan prövas för att hantera sexuella biverkningar. Byte till preparat med annan biverkningsprofil (mirtazapin eller bupropion) är ett annat alternativ vid intolerabla biverkningar.

För såväl SSRI som SNRI (serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare) förekommer hyponatremi som kan ge diffusa symtom som trötthet, speciellt hos äldre, somatiskt sjuka och vid samtidig behandling med diuretika. För både SSRI och SNRI har ökad blödningsbenägenhet rapporterats vilket särskilt bör beaktas vid samtidig behandling med andra läkemedel som ger ökad risk för blödningar, t ex antikoagulantia och NSAID, samt hos patienter med känd blödningsbenägenhet.

Vid svår depression som behandlas i öppen vård eller vid bristande effekt av SSRI rekommenderas *Venlafaxin depotkapsel* eller *Mirtazapin*.

Vid svårare depressioner och depressioner som behandlas på sjukhus har de tricykliska preparaten klomipramin och amitriptylin något större effekt än SSRI-preparaten. SSRI-preparaten är mindre toxiska vid överdos och har mindre besvärande biverkningar jämfört med tricykliska, vilket leder till bättre compliance. SSRI är också enklare att dosera. Klomipramin* och Amitriptylin* är två exempel på tricykliska som kan användas. Samtliga tricykliska har antikolinerga och kardiovaskulära

* Se Äldre och läkemedelskortet, bilaga 6, sid 320.



effekter och sänker kramptröskeln. Patienter i långtidsbehandling ska uppmanas till noggrann munhygien, då hyposalivation medför ökad risk för karies.

Venlafaxin depotkapsel liknar tricykliska såtillvida att det hämmar återupptaget av såväl noradrenalin som serotonin. I låga doser (75 mg/dygn) dominerar serotoninåterupptagshämningen. Vid ökande doser tilltar den noradrenerga effekten med säkerställd noradrenerg effekt först vid >150 mg/dygn. Venlafaxin tolereras emellertid bättre än tricykliska och har en biverkningsprofil som liknar SSRI, men kan även ha hjärt-kärlbiverkningar, såsom hypertoni, postural hypotoni och takykardi. Svettningar förekommer också. Akut hjärtinfarkt, akut cerebrovaskulär sjukdom och okontrollerad hypertoni är kontraindikationer. En dosrelaterad, reversibel blodtrycksstegring föranleder kontroll framför allt vid högre dosering. En vanlig startdos är 75 mg/dag och doseringen kan ökas med 75 mg var eller varannan vecka. Måldos brukar vara 150–300 mg.

Mirtazapin anses utöva sin effekt genom att öka framför allt noradrenalin – men även serotoninfrisättningen. Vanliga biverkningar är ökad aptit och vikt. Det har även sederande egenskaper framför allt under de första veckorna. Mirtazapin har till skillnad från mer serotonergt aktiva medel inga sexuella biverkningar. En vanlig startdos är 30 mg som vid behov kan ökas till 45 mg.

Behandlingstiden med antidepressiva bör vara 6–12 månader vid positivt behandlingsvar för att minimera risken för återfall. Långtidsprofylax bör övervägas om två eller fler depressionsperioder förelegat. I första hand väljs samma doser vid profylax som vid akutbehandling. Behandlingen är i vissa fall livslång.

Antidepressiva läkemedel är inte beroendeframkallande.

Utsättningsbesvär kan utvecklas om den antidepressiva behandlingen avbryts tvärt eller dosen sänks kraftigt. Problemen kan ses redan efter någon dags glömd medicinering. Symtomen kan likna de symtom som ursprungligen motiverade behandlingen, men är ofta annorlunda med yrsel, huvudvärk, krypningar i kroppen och allmän sjukdomskänsla. Risken för utsättningsymtom motiverar att man trappar ut ett antidepressivt medel långsamt. Problemet uppstår framför allt vid behandling med läkemedel med kort halveringstid som paroxetin och venlafaxin. Uttrappningen bör pågå under flera veckor och måste anpassas till hur patienten reagerar.

Ångestförstärkning i början av behandling kan förekomma hos en mindre andel av patienterna. Atarax* kan då användas och bensodiazepiner bör undvikas. Om man behöver minska den additiva effekten på QT-tid kan man välja sertralin istället för escitalopram eller citalopram, eller pantoprazol framför omeprazol om samtidig syrahämmande behandling krävs.

* Se Äldre och läkemedelskortet, bilaga 6, sid 320.

Escitalopram, citalopram och sertralin, är de säkraste antidepressiva medlen ur farmakokinetisk interaktionssynpunkt. Kombinationer av antidepressiva och tramadol eller MAO-hämmare medför risk för serotonergt syndrom.

Vid kvarstående symtom trots 4–8 veckor med maxdos av ett antidepressivt läkemedel är det vanligt att förändra behandlingen. Man kan byta mellan SSRI/SNRI direkt, med undantag för fluoxetin som har lång halveringstid. Andra alternativ vid behandlingssvikt kan vara att kombinera SSRI/SNRI med mirtazapin eller bupropion.

Litium, vilket är ett specialistpreparat, kan också användas för att förstärka effekten av antidepressiva läkemedel.

Elektrokonvulsiv terapi (ECT) används vanligen vid svår eller psykotisk depression och har särskilt gynnsam effekt hos äldre patienter. Behandlingen kan också användas i utvalda fall vid medelsvår depression efter att läkemedelsbehandling inte haft avsedd effekt. Minnesstörning förekommer som biverkan, särskilt hos yngre kvinnor. Tillägg av repetitiv magnetstimulering (TMS) till läkemedel är ett annat alternativ vid medelsvår till svår depression. TMS har svagare effekt än ECT men orsakar inte minnesstörning. Patienter i behov av TMS behöver remitteras utanför Region Örebro län för behandling. Ytterligare ett alternativ är att kombinera ett antidepressivt läkemedel med quetiapin. Quetiapin används i dosen 150 mg per dygn, med största delen av dygnsdosen till kvällen eftersom den huvudsakliga effekten är sederindring. Man bör då beakta riskerna för dagtrötthet, övervikt, diabetes, metabolt syndrom, yrsel och blodtrycksfall. Nyttan av symtomlindring behöver kontinuerligt vägas mot de långsiktiga metabola riskerna. Svenska psykiatriska föreningen har gett ut kliniska riktlinjer för monitorering av de metabola effekterna som bland annat inkluderar regelbundna kontroller av vikt, blodtryck, lipider och blodsocker.

Ytterligare antidepressiva som marknadsförs är Duloxetin, Bupropion/Voxra, Valdoxan och Brintellix.

Bupropion (Bupropion/Voxra) är en återupptagshämmare av noradrenalin och dopamin. Risk för krampanfall föreligger särskilt hos predisponerade personer eller vid samtidig annan kramptröskelsänkande behandling. Hypertoni förekommer också som biverkan. Bupropion kombineras med fördel med t ex SSRI och kan användas i monoterapi då sexuella biverkningar är ett stort problem.

Duloxetin är ett läkemedel med en verkningsmekanism och biverkningsprofil som liknar venlafaxin. Duloxetin har emellertid i lägre doser en mer noradrenergisk effekt jämfört med venlafaxin. Medlet ska användas med försiktighet hos patienter vilkas tillstånd kan äventyras av ökad hjärtfrekvens eller förhöjt blodtryck. Risk kan finnas för urinretention.



Agomelatin (Valdoxan) är en melatoninreceptoragonist och antagonist på en av serotoninreceptorerna. Allvarlig leverskada förekommer som sällsynt biverkan och leverenzymerna behöver därför monitoreras. I övrigt är biverkningarna milda eller måttliga, men erfarenheten av medlet är begränsad.

Vortioxetin (Brintellix) är ett nytt SSRI som också binder till flera olika serotoninreceptorer. Effekterna och biverkningarna liknar dem som ses vid övriga SSRI, men direkt jämförande studier mellan vortioxetin och andra SSRI saknas. Det kliniska intrycket är att illamående förefaller vara en vanlig biverkan. Priset är högre och säkerheten är sämre dokumenterad, t ex för kvinnor i reproduktiv ålder, om man jämför vortioxetin med övriga SSRI.

Stämningstabiliserande läkemedel vid bipolär sjukdom

Litium (Lithionit) är ett specialistpreparat. Det har en förebyggande effekt mot återkommande perioder av mani och depression vid bipolär sjukdom och är suicidförebyggande.

Medlet har en snäv terapeutisk bredd. Terapeutisk nivå vid underhållsbehandling är 0,5–0,8 mmol/l. För vissa patienter kan högre nivåer accepteras (upp till ca 1,2 mmol/l) under 4–6 veckor vid akut fullminant mani. Serumlitiumkoncentration kontrolleras regelbundet under behandlingen och tätare koncentrationsmätning erfordras i situationer där risk för toxiska värden föreligger (främst uttorkning, interaktion vid nyinsättning av andra läkemedel och även kirurgiska ingrepp). Litium ska ej kombineras med NSAID utan samråd med behandlande psykiater. Täta kontroller av litiumkoncentration rekommenderas vid samtidig behandling med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorblockerare.

Vanliga biverkningar är ökad urinmängd, ökad törst, ödem, viktökning, darrhänthet, muskeltrötthet, diarré, illamående och magont, akneliknande utslag, påverkan på sköldkörtel- och bisköldkörtelfunktion samt EKG-förändringar.

Symtom vid litiumintoxikation är:

- Förvirring
- Metallsmak
- Buksmärtor, diarré
- Darrningar och skakningar
- Myoklonier; gelékänsla i benen

Vid litiumbehandling undersöks bl a nivån av litium i blodet samt njurarnas och sköldkörtelns funktion.

De epilepsiläkemedel som har visat sig vara effektiva som återfallsförebyggande behandling och används som stämningstabiliserande är valproat (Ergenyl, Absenor, Orfiril), Lamotrigin och karbamazepin (Tegretol). Även oxkarbazepin (Trileptal) och topiramet (Topimax) kan användas.



Valproat har effekt mot akut mani, men svagare vetenskaplig dokumentation som profylaktikum. Det ska inte användas som stämningsstabiliserande av kvinnor i fertil ålder utan samråd med psykiater. Riskerna för polycystiska ovarier (PCO) och allvarliga fosterskador är betydligt större vid behandling med valproat jämfört med andra antiepileptika. Hos barn som exponerats för valproat under fosterlivet föreligger en klart ökad risk för autism och försenad mental och fysisk utveckling. Vanliga biverkningar är trötthet, illamående, menstruationsrubbnings, viktuppgång och övergående hårfall. Vid behandling med valproat undersöks bl a leverfunktion och blodvärden samt koncentrationen av valproat i blodet. Observera att valproat hämmar nedbrytningen av många läkemedel.

Lamotrigin har en förebyggande effekt mot depression men förefaller inte ha någon större förebyggande effekt mot mani. Långsam upptrappning av dosen krävs för att minimera risken för allvarliga hudbiverkningar. Läkemedlet är relativt väl tolererat.

Ångestsyndrom

Ångest har i grunden en överlevnadsfunktion. Normalt är den mild, kortvarig och lätt att uppfatta som ändamålsenlig. När en patient söker hjälp finns det ofta svår ångslan och oro, fruktan och panik. Ibland tillkommer kroppsliga symtom av autonom överaktivitet och muskulär anspänning. När ångest förekommer som ett delsymtom vid psykos, depression, missbruk eller vid somatisk sjukdom såsom hjärtsvikt bör givetvis grundsjukdomen behandlas i första hand.

Med ångestsyndrom avses att flera symtom på ångest förekommer samtidigt på ett specifikt sätt och med viss varaktighet. Till ångestsyndromen räknas paniksyndrom (med eller utan agorafobi), social fobi, generaliserat ångestsyndrom och specifik fobi. Vid tvångssyndrom och posttraumatiskt stressyndrom är ångest också ett framträdande symtom. Patienter med ångestsyndrom har en hög samsjuklighet med andra psykiatriska tillstånd t ex missbruk och depression, men även med somatiska tillstånd såsom astma och hjärtbesvär. Tillståndet kan även medföra ökad risk för självmord och insjuknande i allvarlig kroppslig sjukdom. Risken är särskilt hög vid panikattacker, samtidig depression eller missbruk. Som stöd vid diagnosättning kan MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) användas.

Effekten av såväl farmakologisk som psykoterapeutisk behandling är måttlig med undantag för specifika fobier där kognitiv beteendeterapi har god effekt. De bäst dokumenterade psykologiska interventionerna vid ångestsyndrom är beteendeterapeutiska och kognitiva metoder, ofta i kombination. Vid specifika fobier har inga läkemedel dokumenterad effekt.





Fysisk aktivitet och träning vid panikångest

För akut ångestreduktion krävs minst 15 minuters aerob fysisk aktivitet med hög intensitet. Ett enstaka aerobt träningspass kan ha effekt. För varaktig ångest-reduktion krävs att behandlingen med fysisk aktivitet pågår i minst 10 veckor. Måttlig och hög intensitet kombinerat 3–5 gånger/vecka i totalt minst 90 minuter (minst 20 minuter/tillfälle) eller hög intensitet 3–5 gånger/vecka i totalt minst 75 minuter rekommenderas.

Tänk på att:

Många personer upplever ångest när de börjar träna. Det har sin förklaring i att det sympatiska nervsystemet ger samma symtom (hög puls, hjärklappning, svettning och ökad andning) som vid panikångest. Om man informerar om detta i förväg behöver inte symtomen upplevas lika skrämmande och många kan då genomföra fysisk aktivitet med goda resultat.

Fysisk aktivitet enligt dessa rekommendationer minskar risken för hjärt-kärlsjukdom och depression vilka är vanliga vid ångestsyndrom.

Antidepressiva medel vid ångestsyndrom

Escitalopram **Escitalopram**
tabl 10; 20 mg

Sertralin **Sertralin**
tabl 50; 100 mg

Vid läkemedelsbehandling rekommenderas i första hand SSRI. Alla SSRI-preparat är inte dokumenterade och registrerade på samtliga ångestsyndrom, men terapigruppen rekommenderar i första hand **Escitalopram** och **Sertralin**. Om man inte får någon effekt av ett SSRI-preparat, bör man pröva ytterligare ett SSRI alternativt ett preparat som även har noradrenerg effekt (SNRI) såsom *Venlafaxin depotkapsel* eller Klomipramin*. Doseringen bör vara låg initialt och höjas långsamt för att minska biverkningarna.

Behandlingseffekten utvärderas efter 4–5 veckor. Om ingen tendens till förbättring ses bör dosen ökas. Det kan dröja upp till 12 veckor för att erhålla full effekt av behandlingen. Den minsta effektiva underhållsdosen utprovas. Ångestsyndromen har ett fluktuerande förlopp. Förbättring, men inte bot är därför ett realistiskt behandlingsmål. Behandlingstiderna blir ofta långa. Om tillståndet stabiliserats

* Se Äldre och läkemedelskortet, bilaga 6, sid 320.

kan det vara indicerat att reducera dosen försiktigt, men om symtomen återkommer bör dosen höjas igen.

Substans	Dosintervall (mg/dygn)
Escitalopram	10–20
Sertralin	25–200
Venlafaxin	37,5–225

Vid paniksyndrom med eller utan agorafobi är ofta en låg dosering av SSRI tillräcklig. Om samtidig depression föreligger krävs en högre dos. Initialt kan 1/10 patienter ha en paradoxal ångestförstärkning och som lindring kan då hydroxizin (*Atarax*)* prövas. För att minska risken för additiv effekt på QT-tid kan man välja sertralin istället för escitalopram eller citalopram.

Patienter med tvångssyndrom besväras av påträngande tankar och känslor som är svåra att få bort. För att minska (neutralisera) dessa utförs tvångshandlingar. Vid tvångssyndrom krävs ofta en högre dosering av SSRI än vid paniksyndrom. Klomipramin* kan vara ett alternativ, men har svårare biverkningar och är mer toxiskt.

Vid generaliserat ångestsyndrom (GAD) har patienten ofta en ängslig läggning och en tendens att ta ut oro i förskott. Målet med behandlingen är att lindra symtomen. Även här är SSRI-preparat (**Escitalopram**, **Sertralin**) förstahandsval när det gäller läkemedel. *Venlafaxin depotkapsel* är ett alternativ till SSRI vid terapisivikt, men ger ofta mer biverkningar.

Dokumentationen av Bupirion vid generaliserat ångestsyndrom är svag varför läkemedlet inte rekommenderas.

Vid social fobi finns en rädsla för att dra till sig uppmärksamhet i olika situationer. Symtomen domineras framför allt av tremor och rodnad som är situationsbetingad. SSRI-preparat (**Escitalopram**) är förstahandsmedel. Alternativ är **Sertralin** (SSRI) eller *Venlafaxin depotkapsel* (SNRI) och kan prövas om man ej får effekt av Escitalopram.

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) uppstår efter svåra psykiska eller fysiska traumata t ex tortyr, våldtäkt eller svåra olyckor. Syndromet kan även uppstå med fördröjning, i extrema fall efter flera decennier. Symtom som ingår är påträngande återupplevelser, undvikanden samt patofysiologiska symtom såsom sömnproblem och irritabilitet. SSRI-preparat (**Escitalopram**, **Sertralin**) är förstahandsalternativ.

Pregabalin har liten effekt jämfört med placebo, måttligt starkt vetenskapligt underlag och ogynnsam biverkningsprofil. Därtill finns risk för beroendeutveckling. Därför rekommenderas pregabalin inte som förstahandsmedel. Preparatet bör vid

* Se Äldre och läkemedelskortet, bilaga 6, sid 320.



GAD förskrivs endast av eller i samråd med psykiater. Pregabalin finns i dag tillgängligt som generikum, men utbyte på apotek sker inte.

Bensodiazepiner såsom oxazepam (Oxascand, Sobril) är i regel kontraindicerade för långtidsbehandling vid ångestsyndrom. Bensodiazepiner visar effekt endast i korttidsstudier, men medför en risk för beroendutveckling, nedsatta kognitiva funktioner och en ökad fallrisk för äldre. Substansgruppen ska därför inte användas, då effektivare behandling finns tillgänglig.

Tillfällig ångestbehandling

Generellt ska ångest i möjligaste mån behandlas med icke farmakologiska åtgärder. I de flesta fall är psykologiska metoder eller empatiskt bemötande bättre lämpade, ger bättre resultat i längden, minskar risken för återfall och stärker individens känsla av att kunna påverka sitt öde själv. I undantagsfall kan farmakologisk behandling av tillfällig ångest vara indicerad, ju mindre kännedom man har om patienten desto högre bör tröskeln vara att använda sig av farmakologisk behandling i dessa fall.

Vid behov av en tillfällig farmakologisk behandling med lugnande medel rekommenderas alimemazin (*Theralen, Alimemazin*)* eller hydroxizin (*Atarax*)*.

Alimemazin och hydroxizin är olämpliga läkemedel till äldre. Preparaten har ingen risk för beroende, utan utövar sin effekt via en antihistaminerg verkan. Dessa preparat har dock tydliga antikolinerga biverkningar, vilket bör beaktas, och kan sänka kramptröskeln. För hydroxizin finns dessutom risk för förlängning av QT-tid.

Bensodiazepiner såsom oxazepam (Oxascand, Sobril) är inte indicerade för behandling av ångestsyndrom. Substanser ur denna grupp har använts för behandling av tillfälliga ångestillstånd, vilket i många fall har lett till långvarig förskrivning och iatrogen beroende. Missbruk av alkohol, farmaka eller narkotika kan utgöra en kontraindikation för bensodiazepiner (med undantag för abstinensstillstånd, se nedan). Vid livskriser kan bensodiazepiner hindra nödvändig bearbetning och bör undvikas.

Man ska planera för utsättning redan när man sätter in bensodiazepiner och den som sätter in bensodiazepiner ska ansvara för att de sätts ut igen. Endast små förpackningar bör förskrivas. Som regel är det bäst om iterering ej görs, men om detta är nödvändigt bör intervall anges.

Abstinenssymtom vid utsättning kan vara besvärliga. Efter längre tids bruk av bensodiazepiner bör därför utsättningen ske långsamt med successiv dosminskning. Bensodiazepiner med snabb elimination ger i regel kraftigare abstinensbesvär. Bensodiazepiner med snabbt insättande effekt har en större beroendepotential.

* Se Äldre och läkemedelskortet, bilaga 6, sid 320.

Användning av psykofarmaka hos barn och ungdomar under 18 år

Psykofarmakologisk behandling av barn och ungdomar är huvudsakligen en angelägenhet för specialister och bör utföras inom verksamhet som har kunskap både om psykofarmakologisk behandling och psykosocial intervention hos barn och ungdomar med psykiska/psykiatriska störningar. Behandlingsriktlinjer grundade på empiriska evidens eller strikta kliniska konsensus ska följas. Föräldrarna har en viktig roll att hjälpa till med medicineringen genom att förbättra barnets följsamhet och observera biverkningar.

Läkemedel vid depression

Vid medelsvår–svår depression hos barn över 8 år och ungdomar erbjuder man inledningsvis psykologisk behandling. Efter några veckor utan förbättring bör man erbjuda läkemedelsbehandling samtidigt med psykosociala interventioner. Om psykologisk behandling ej ger effekt inom 6–8 veckor bör läkemedelsbehandling övervägas. Inom SSRI-gruppen finns de bäst dokumenterade läkemedlen. Det finns gott stöd för att fluoxetin men även sertralin och citalopram har effekt vid depression. Biverkningarna är oftast lindriga och övergående t ex illamående, magont, trötthet och huvudvärk. SSRI-preparat kan hämma längdtillväxten, skelettupbyggnad och sexuell utveckling. Man bör vara observant på att självmordsrisken kan öka framför allt i början av behandlingen, även om det är i låg frekvens. Självmordsrisk vid depression kan kvarstå tills betydande remission uppnås. Det är viktigt med noggrann uppföljning samt att behandlande läkare är lättillgänglig. Behandlingen bör drivas till fullständig remission inom tre månader. Om effekt uteblir ompröva diagnosen.

Läkemedel vid ångestsyndrom

Det finns starkt stöd för effekt av läkemedel och psykologiska metoder vid behandling av barn och ungdomar med ångestsyndrom. Det finns gott stöd för att SSRI-preparat är effektiva vid olika ångesttillstånd. För behandling av tvångssyndrom är sertralin godkänd från 6 år och fluvoxamin från 8 år. Vid generaliserat ångestsyndrom, separationsångest och social fobi bör man erbjuda barn och ungdomar KBT, i vissa fall kombinationsbehandling med KBT och antidepressiva läkemedel (SSRI). Vid medelsvårt tvångssyndrom bör man i första hand erbjuda KBT, i vissa fall antidepressiva (SSRI, TCA).

Läkemedel vid sömnstörningar

Icke farmakologisk behandling är alltid förstahandsalternativ, detta innebär insatser inriktade på sömnhygieniska sömnvanor och sömn beteendet. Om sömnhygieniska råd och KBT inte givit effekt kan farmakologisk behandling övervägas.

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande läkemedel rekommenderas ej.



Sömnstörningar är vanligt förekommande hos barn med neuropsykiatrisk/psykiatrisk problematik samt hos barn med flerfunktionshinder. Det finns stöd för melatoninbehandling av kronisk insomni eller svår sömnstörning hos barn med neuropsykiatrisk störning.

Det förekommer förskrivning av antihistaminer/lågpotenta neuroleptika i sömnbefrämjande syfte hos barn. För dessa läkemedel (t ex alimemazin, hydroxyzin) har biverkningar såsom QT-påverkan samt malignt neuroleptikasyndrom beskrivits. Detta påverkar användbarheten av denna grupp av läkemedel för behandling av sömnstörning hos barn.

Läkemedel vid ADHD

När endast psykosociala och pedagogiska stödinsatser visar sig vara otillräckliga, kan det vara rimligt att överväga farmakologisk behandling som delinsats för barn och ungdomar med ADHD.

Följande preparat visar bra effekt:

- Centralstimulerande metylfenidat (Methylphenidate/Concerta, Ritalin, Medikinet, Equasym)
- Centralt verkande sympatomimetika lisdexamfetamin (Elvanse)
- Centralt verkande sympatomimetika dexamfetamin (Attentin)
- Noradrenerga återupptagshämmaren atomoxetin (Strattera)

Vid behandling av okomplicerad ADHD är centralstimulantia förstahandsmedel. Vanligt förekommande biverkningar är huvudvärk, insomningssvårigheter och aptitförlust. Det är kontroversiellt om centralstimulantia hämmar längdtillväxten på sikt. Atomoxetin kan vara indicerat även för barn med ADHD som har komorbiditet med svåra tics, ångest eller depression och vid missbruk/risk för missbruk hos patienten eller i familjen/närmiljön. Atomoxetins vanligaste biverkningar är minskad aptit och buksmärter. Guanfacin (Intuniv) är en alfa 2-receptoragonist som kan användas till ADHD-patienter med komplicerad problematik. Preparatet är ett uttalat specialistpreparat.

Nära samarbete mellan ansvarig läkare, patient, föräldrar och skolverksamhet är angeläget.

Neuroleptika

I första hand används andra generationens antipsykotiska läkemedel (t ex risperidon, quetiapin, olanzapin, aripiprazol, ziprasidon). Indikationer för neuroleptikabehandling är psykos, mani, svåra tics, SSRI-refraktära tvångssymtom samt allvarliga utagerande beteendestörningar hos barn och ungdomar med mental retardation eller autism. Utöver biverkningar som t ex trötthet, illamående, blodtryckssänkning förekommer ofta även viktökning, metabola störningar (lipider, glukos) och prolaktinstegring. Dosberoende motoriska biverkningar kan också uppträda.



Läkemedel vid bipolär sjukdom

Litium, antikonvulsiva medel (framför allt valproat och lamotrigin) samt andra generationens antipsykotiska läkemedel används som monoterapi eller i kombination såväl i akut skede som vid underhållsbehandling av bipolär sjukdom hos barn och ungdomar.

Utöver litiums välkända biverkningar är det viktigt att tänka på att akne och psoriasis kan förvärras.

Vanliga biverkningar av valproat är trötthet, illamående, diarré, viktuppgång och håravfall. När man planerar behandling av bipolär sjukdom hos flickor ska man tänka på att valproat kan ge biverkningar i form av mensrubbnings samt polycystiska ovarier. Ny dokumentation har visat att riskerna för allvarliga fosterskador är betydligt större vid behandling med valproat jämfört med andra antiepileptika. Det föreligger också en klart ökad risk för autism och försenad mental och fysisk utveckling hos barn som exponerats för valproat under fosterlivet. Kvinnor i fertil ålder utan säker antikonception skall över huvud taget ej behandlas med valproat.

N06 Medel vid demenssjukdomar

Patienter med kognitiv störning ska utredas.

Vårdprogrammet ”Basal demensutredning inom Region Örebro län” finns *på intranätet, sök ”basal demensutredning”*.

Att få korrekt diagnos och information om sjukdomen möjliggör för patienten och anhöriga att få stöd till en konstruktiv anpassning till situationen. Kommunen ska erbjuda särskilt anhängstöd, behovsanpassad dagverksamhet för demenssjuka och korttidsboende för att underlätta kvarboende i hemmet. Vid lätt/måttlig demens är det viktigt att uppmuntra de aktiviteter som ger ett positivt utbyte och kan bidra till en god nattsömn.

Patienter med diagnostiserad Alzheimer demens (AD) bör erbjudas behandling. Det finns två typer av läkemedel – kolinesterashämmare och NMDA-receptorblockerare – som är godkända för behandling av kognitiva symtom vid Alzheimers sjukdom. Kolinesterashämmare är avsedda för behandling vid mild till måttlig Alzheimers sjukdom och memantin framför allt för behandling vid måttlig till svår Alzheimers sjukdom. Blandformer (Mixed demens) mellan AD och vaskulär demens är vanliga och Alzheimerkomponenten är behandlingsbar med specifik behandling. Behandling av kardiovaskulära riskfaktorer för att minska fortsatt försämring är viktig vid Mixed demens och vid ren vaskulär demens.

Behandlingen är symtomatisk och kan förbättra kognitiva och beteendepsykiatriska symtom (BPSD), samt förbättra patienten funktionellt och globalt. Effekten avse-



ende minnesfunktionen är i allmänhet blygsam. Observationsstudier visar att tidig behandling kan minska frekvens och svårighetsgrad av BPSD. Innan behandling initieras ska patient och anhöriga informeras om effekter och bieffekter. Långtidsstudier talar för effekt även hos patienter med hög ålder och lång sjukdomsduration, och behandlingen kan fortgå så länge patienten har utbyte av omgivningen. I normalfallet utreder och behandlar distriktsläkare patienter med Alzheimer demens.

Fysisk aktivitet vid demens



Fysisk aktivitet och en aktiv livsstil kan fungera som primärt förebyggande åtgärd mot utveckling av demens och sekundärt för att förhindra funktionsnedsättning hos personer som redan har utvecklat demens.

De allmänna rekommendationerna för fysisk aktivitet kan följas, men ofta kan den dementa behöva hjälp med sin träning, t ex genom gruppaktivitet eller anhörig.

Behandling

Acetylkolinesterashämmare (AchEI)

Donepezil

Donepezil

tabl 5; 10 mg

munsönderfallande tabl 5; 10 mg

Det finns tre acetylkolinesterashämmare (AchEI) registrerade för behandling av mild till medelsvår Alzheimers sjukdom (AD). Det finns längst klinisk erfarenhet med **Donepezil**, men de tre preparaten (Donepezil, *Rivastigmin* och *Galantamin*) är, trots något olika verkningsmekanismer, likvärdiga avseende effekt. Donepezil är mer behäftad med kända D-interaktioner. Observationsstudier talar dock för att behandla med så hög dos som möjligt. För donepezil startar man med 5 mg och om patienten tolererar läkemedlet ökas dosen till 10 mg efter en månad. Vid besvärande gastrointestinala biverkningar kan plåster rivastigmin (*Orivast depotplåster*) prövas. Vid behov av SSRI till patienter som behandlas med donepezil rekommenderas utifrån nuvarande kunskapsläge sertraline.

Biverkningar

Biverkningar av främst kolinerg natur förekommer, främst gastrointestinala. EKG ska alltid föregå behandlingen. Försiktighet bör iaktas vid överledningsrubbingar och vid förlängt QT-intervall. Försiktighet bör också iaktas vid behandling med betablockad eller bradykardi av annan orsak. Blödande ulcus och ulcerös kolit i

anamnesen liksom astma är ett observandum men ingen absolut kontraindikation. I dessa fall kan memantin (*Memantine*) prövas.

Utvärdering och utsättning

En individuell utvärdering av behandlingseffekten måste göras. Efter en månads behandling bör kontroll av dos och biverkningar göras och efter 6–12 månader en effektutvärdering. Vid effektutvärderingen görs en ny kognitiv bedömning med MMSE-SR, patientens och anhörigas uppfattning och en egen global bedömning. Förväntade effekter på kognitiva funktioner är måttliga, men ofta kan förbättring av uppmärksamhet, initiativförmåga, stämningsläge och social interaktion göra att en förbättrad livskvalitet uppnås och som ökar möjligheten att bo kvar hemma. Effekten avseende minnesfunktionen är i allmänhet blygsam. Behandlingen bör omprövas fortlöpande en gång årligen. Pågående behandling bör inte sättas ut i omedelbar anslutning till stora förändringar, t ex flytt till gruppböende.

Som effekt räknas förbättring men också utebliven förväntad försämring. Om tveksamhet råder kring behandlingseffekt kan läkemedlet sättas ut med uppföljning inom tre veckor. Om patientens kognitiva funktion markant försämrats under denna tid ska kolinesterashämmare återinsättas. Den som sätter in preparaten bör därför följa patienten.

Sederande läkemedel, opioider, antipsykotika och sömnmedel kan försämrat kognitiv förmåga. **Antikolinergt verkande läkemedel bör undvikas vid AD.**

NMDA-receptorblockerare

Memantin är registrerat för behandling av måttlig till svår AD. Verkningsmekanismen skiljer sig helt från AchEI. Vid AD föreligger en dysfunktion av glutamaterg neurotransmission, i synnerhet vid NMDA-receptorer. Detta anses bland annat kunna leda till neuronöd. Memantin blockerar glutamats aktivering av NMDA-receptorn.

Memantin (*Memantine*) kan användas som monoterapi när AchEI har prövats eller inte är lämpligt. Memantin kan också användas i kombination med AchEI för att motverka försämring. Studier och klinisk praxis talar för att memantin har effekt på globala och kognitiva funktioner, men även effekt på BPSD-symtom, exempelvis aggressivitet.

Vanliga biverkningar är yrsel och huvudvärk. Vid biverkningar halveras dosen ett par månader för att sedan långsamt trappas upp till maxdos. Dosen halveras vid eGFR < 30 ml/min. Efter en månads behandling bör en kontroll av dos och biverkningar göras. Den kliniska effekten ska utvärderas 6–12 månader efter uppnådd fulldos. Vid långt framskriden AD kan utsättning övervägas. Vid epilepsi bör läkemedlet användas med stor försiktighet eller undvikas.



N07 Medel vid behandling av beroendetillstånd

Medel vid nikotinberoende

Det finns sannolikt inget annat område där förebyggande åtgärder får så stora hälsoeffekter som när det gäller rökning. **Varannan rökare dör på grund av sitt tobaksbruk** och 12 000 svenskar per år dör i förtid på grund av rökning. Rökstopp förlänger livet, även hos ålderspensionärer. Rökning bör betraktas som en kronisk sjukdom av minst samma dignitet som hypertoni eller höga blodfetter. Man bör regelmässigt fråga patienten om rökvanor och om önskan att sluta röka. En erfarenhet är att frågan – Har du någonsin använt tobak? fungerar bra som screening om tobaksvanor. Man får t ex fram om patienten är ex-rökare och kan uppmuntra till fortsatt rökstopp. Den fungerar bra även på den som röker för närvarande. En individanpassad behandling utformas som normalt inkluderar läkemedel och beteendestöd

Medel vid nikotinberoende

Nikotin

Nicorette

medicinskt tuggummi 2; 4 mg (även fruktmint, mentolmint, pepparmint)
sugtabl 2; 4 mg (pepparmint)
munhålespray 1 mg/spray (pepparmint)

Nicorette Novum

depotplåster 10; 15; 25 mg/16 tim

Nicorette Microtab

resoriblett 2 mg

Nicorette Inhalator

inhalationsånga/vätska 10 mg

Vareniklin

Champix

tabl 0,5; 1 mg

Bupropion

Zyban

depottabl 150 mg

Rådgivning och stöd, nikotinläkemedel samt vareniklin (**Champix**) eller bupropion (**Zyban**) är alla dokumenterat effektiva i tobaksprevention. Rådgivning och stöd bör alltid ges. Nikotinläkemedel är ofta bra att skriva ut på recept, eftersom det blir en starkare signal till rökaren. Nikotinläkemedlen ingår inte i läkemedelsförmånen.



Nikotinläkemedel

Nikotinläkemedel minskar nikotinabstinensen. Idag finns många olika administrationsformer: tuggummi, plåster, sublingual tablett, sugtablett och inhalator. Munhålespray och munhålepulver i portionspåse har tillkommit. Alla administrationsformer är receptfria. **Nicorette** rekommenderas som förstahandsmedel på grund av brett sortiment och terapitradition. *Nicotinell* och *NiQuitin* är alternativa preparat. Effekten är likartad – i regel upp emot en fördubbling av utsikten att lyckas och ju mer samtidigt stöd, desto bättre effekt. Biverkningarna är få och kan hanteras med byte av administrationsform. Dosen nikotin är betydligt lägre än från cigaretterna. Dosen bör individualiseras och preparaten kan kombineras för effektivare substitution. I så fall är det lämpligt att ett långsamt verkande nikotinpreparat (plåster) kombineras med ett snabbverkande läkemedel, t ex tuggummi eller spray.

Vareniklin

Vareniklin (**Champix**) är en nikotinreceptorantagonist, men den har också en viss agonisteffekt. Den minskar den lust och tillfredsställelse som nikotin vanligen ger rökaren och den minskar också abstinensen. Vareniklin insätts i upptrappande dos och rökstopp kan förslagsvis planeras till dag 8 då man vanligen går upp i full dos. Vanligaste biverkan är illamående, som brukar minska efter ca 10 dagar (när rökningen upphört). Födointag innan dämpar eventuellt illamående. Vareniklin är omkring 2–3 gånger effektivare än placebo. Vareniklin är också något mer effektivt än bupropion.

Tidigare respektive pågående psykisk sjukdom är vanligare hos rökare än i normalpopulationen. Rökavvänjning i sig (nikotinabstinens) kan åstadkomma humörpåverkan/försämring av underliggande psykisk sjukdom. Psykisk sjukdom är ingen kontraindikation för behandling men skärper kravet på att ha en god uppföljning med stödinsatser. Vissa patienter kan bli mer sömniga, okoncentrerade i samband med rökstopp och Champixbehandling. Detta är sannolikt i första hand betingat av nikotinabstinens.

Bupropion

Bupropion (**Zyban**) verkar på dopamin- och noradrenalinomsättningen i hjärnans belöningssystem. Bupropion är ett antidepressivum, vilket kan vara fördelaktigt för patienter som får depressionssymtom vid nikotinabstinens. Effekten av bupropion är minst lika god som för nikotinläkemedel, med vilket det för övrigt kan kombineras (dock sällan nödvändigt). Inledningsvis ges Zyban i dosen 150 mg/dag i 6 dagar och därefter 150 mg x 2. Inte sällan är 150 mg/dag tillräcklig dos.

Rökaren kan fortsätta att röka under 7–10 dagar, då steady state för bupropion har uppnåtts, och kan därefter sluta tvärt. Till biverkningarna hör exantem, muntorrhet och insomni. Insomnia förhindras genom att kvälldosen tas tidigare (dock minst 8 tim efter morgondosen). Bupropion sänker kramptröskeln och skall ej



skrivs ut till individer med anamnes på kramper, större skalltrauma eller bulimi-anorexi. Behandlingen kan avslutas tvärt, utan nedtrappning.

Vid bipolär sjukdom är bupropion kontraindicerat. Bupropion kan inte heller kombineras med MAO-hämmare. Vid pågående farmakologisk behandling med antidepressiva medel kan bupropion användas, men det är då ofta lämpligt att halvera dosen av tidigare antidepressiv behandling.

Tobaksprevention under graviditet

Vid graviditet är grundregeln att helt avstå från nikotinanvändning. I de fall där det visar sig vara omöjligt för kvinnan att sluta röka kan dock behandling med nikotinersättning bli aktuell. Detta ska i så fall alltid göras i samråd med läkare eller barnmorska. Kortare behandlingstid eftersträvas och övrigt stöd måste självfallet vara optimalt.

Nikotinläkemedel för avvänjning finns i olika beredningsformer men är inte fullständigt utvärderade under graviditet. Fostercirkulationen påverkas och det finns en viss ökad risk för plötslig spädbarnsdöd. Nikotintuggummi har en obetydlig effekt på barnets hjärtfrekvens, men inga långtidsstudier finns tillgängliga. Riskerna måste dock vägas mot riskerna om kvinnan inte klarar av att sluta röka. Enligt Läke-medelsverket kan man i så fall överväga nikotinläkemedel. Man bör välja korttidsverkande och lågdoserade preparat. Användningstiden bör om möjligt begränsas.

Zyban och Champix ska ej ges vid graviditet.

Hjälp patienten att utforma en personlig "sluta röka-plan"

Hälso- och sjukvården bör erbjuda kvalificerat rådgivande samtal hos tobaksavvänjare till patienter som röker. Socialstyrelsens "Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder" tar upp hur hälso- och sjukvården genom särskilda metoder bör stödja patienter att förändra en ohälsosam levnadsvana.

Planera ett stoppdatum inom 2 veckor. Diskutera förväntade problem med rökstoppet, särskilt abstinenssymtom (fokusera på vinsterna med rökfriheten). Poängtera vikten av total abstinens. Försök tillsammans förutse problem som kan uppkomma. Ge rådet att avstå eller begränsa alkoholintag eftersom det orsakar många återfall. Erbjud skriftlig information. Fortsatt stöd! Återbesök eller telefonkontakt ca en vecka efter stoppdatum är en första viktig insats. Uppmuntra patienten att skaffa ytterligare stöd, erbjud kontakt med tobaksavvänjare (se nedan) samt "sluta röka-linjen" 020-84 00 00. Fortsatt stöd vid motgång, gratulera framgång!

Samtliga vårdcentraler har fått utbildning och har en särskild resursperson för tobaksprevention. Det finns utbildade rökavvänjningsspecialister även på sjukhusen i Lindesberg och Karlskoga. Patienter som ska genomgå ett planerat kirurgiskt ingrepp bör i god tid



innan informeras om de stora medicinska vinsterna med att sluta röka innan operation, samt erbjudas ett adekvat stöd att sluta. Processen bör påbörjas inom primärvården. Remiss till elektiv kirurgi bör ge besked om patientens rökstatus (exempel: aldrig rökt, exrökare sedan x år, rökare) och påbörjade insatser.

Tobaksavvänjning i Örebro län

Tobaksavvänjning erbjuds hos tobakspreventiva enheten (USÖ) och tobakspreventiva mottagningen (Karlskoga lasarett) samt hos primärvården och företagshälsovården. Även beroende av nikotinpreparat kan behandlas.

- Remiss via vårdgivare är att föredra (t ex läkare, tandläkare, sjuksköterska).
- Patienten kan själv ta kontakt via e-tjänster, telefon eller blankett.

Individeriktad behandling är vanligast. Tobakspreventiva enheten vid Hjärt-Lungkliniken, USÖ erbjuder också gruppbehandling.

Material kan beställas kostnadsfritt via *intranätet sök "trycksaker hälsofrämjande"* eller maila *vaktmasteri.kansli@regionorebrolan.se*

Läkemedelsboken innehåller ett nyskrivet och informativt kapitel "Tobaksberoende", *www.lakemedelsboken.se*

Alkoholberoende

Många patienter söker läkare för symtom eller sjukdomar som kan vara utlösta av en hög alkoholkonsumtion. Några vanliga hälsoproblem som kan vara alkoholrelaterade är hypertoni, dyspepsi, hjärtarytmi, ångest, sömnstörningar och upprepade kroppskador. Hög alkoholkonsumtion är en riskfaktor och är därför viktig att utreda.

Basen i diagnostiken är en god anamnes, där ett hjälpmedel vid bedömningen kan vara något av de självrapporteringsinstrument som finns, exempelvis WHO:s AUDIT. Målet för en behandling är minskade alkoholrelaterade problem, som kan uppnås genom alkoholfrihet men även via minskad totalkonsumtion och/eller färre högkonsumtionstillfällen. I det enskilda fallet bör målet sättas i samråd med patienten.

Alkoholabstinensbehandling i öppen vård

I ett kort perspektiv syftar behandlingen till att bryta pågående alkohol användning under det att man förebygger och/eller behandlar abstinenskomplikationer. Lindrig abstinens utan risk för delirium behandlas numera alltid i öppen vård. **En tät stödjande kontakt är liksom medicinering som förhindrar krampanfall och vitamin B-brist den viktigaste behandlingen.**



Bensodiazepiner ska inte i öppen vård förskrivas till personer med missbruksproblematik. Vid behov av bensodiazepinbehandling rekommenderas sluten vård där behandling med bensodiazepiner är basbehandling vid avgiftning.

5 dagars schema för alkoholabstinensbehandling i öppen vård

Tabl Propavan 25 mg	1–2 tabl till natten
Brustabl Antabus 400 mg	Dag 1–5: 2 x 1
Tabl Tegretol 200 mg	Dag 1–5: 1 x 2
Tabl Beviplex forte	Dag 1–5: 2 x 2
Om alkohol > 3 veckor/nedgången patient ges:	
Inj Vitamin B1 (Tiacur)	200 mg x 1 i 5 dagar, intramuskulärt

Behandlingsschemat avser patienter som har 0 promille, CIWA-Ar < 15 poäng (abstinensskattningsskala), inga tecken på hypokalemi, pneumoni mm samt ingen ökad risk för abstinenskrämper. Antihistaminer (t ex Atarax) och neuroleptika har i studier inte visat effekt vid alkoholabstinens. De båda läkemedelsgrupperna är dessutom förknippade med kramptröskelsänkande effekt och risker att utlösa abstinenskrämper med komplicerande förlopp. Karbamazepin (Tegretol) ingår i behandlingsschemat och har i några studier visat sig ha samma effekt på symtomlindring som bensodiazepiner. Abstinenskrämper kommer ofta 1–2:a dygnet efter alkoholstopp, vid denna tidpunkt har man sannolikt ej full krampskyddande effekt av Tegretol i behandlingsschemats dosering. Patienter med kraftig abstinens eller hög risk för abstinenskrämper bör därför behandlas i sluten vård.

Återfallsförebyggande medel

Disulfiram	Antabus brustabl 200; 400 mg
Akamprosot	Campral enterotabl 333 mg
Naltrexon	Naltrexon tabl 50 mg

Det föreligger evidens för att psykosocialt arbete men även farmakologiska insatser kan förebygga återfall, öka andelen helnyktra och minska missbruket. Disulfiram (**Antabus**), akamprosot (**Campral**) och **Naltrexon** bedöms alla ha en plats i terapin. Flera aktuella studier har visat att man erhåller samma effekt av läkemedelsbehandling om det kompletteras med läkarkontakt och medicinska råd och stöd, som när behandlingen kombineras med ett kognitivt baserat behandlingsprogram, vilket kan underlätta ett omhändertagande inom primärvården.

Kunskapen är fortfarande begränsad om vilket läkemedel som är att föredra för den enskilde patienten. Valet bör vara individuellt baserat på patientens önskemål och behandlande läkares bedömning.

Kombinationsbehandling med naltrexon och akamprosat har i studier visat sig vara säker. Däremot visar studierna på varierande resultat vad beträffar effektförstärkning.

Läkemedlen är effektiva och det föreligger en betydande underanvändning av akamprosat (Campral) och Naltrexon i klinisk praxis.

En uppföljning ska göras regelbundet. Vid uteblivet behandlingsresultat efter 2–3 månader bör en omprövning göras och eventuellt byte till annat preparat övervägas. Vid god effekt bör behandlingen pågå minst 6–12 månader. Evidens för längre behandlingstid saknas.

Disulfiram

Disulfiram (**Antabus**) är ett beprövat läkemedel vid behandling av patienter som är välmotiverade att helt avhålla sig från alkoholintag, men som behöver stöd. Disulfiram bör administreras på ett kontrollerat sätt, t ex under tillsyn av sjukvårdspersonal och patienten ska ges utförlig information om behandlingen. Disulfiram hindrar drickandet genom att ge en kraftig reaktion vid alkoholintag. Det blockerar enzymet acetaldehyddehydrogenas, vilket leder till en ansamling av acetaldehyd i samband med alkoholintag. Den ökade mängden leder till symtom såsom ansiktsrodnad, känsla av andnöd, hjärtklappning, huvudvärk och illamående. Reaktionen kan uppträda redan inom 5–10 minuter och kan även uppträda upp till 14 dagar efter seponering av disulfiram.

De vanligaste biverkningarna är dåsighet, huvudvärk och gastrointestinala symtom. Allvarliga biverkningar (leverskada, polyneuropati, opticusneurit) är sällsynta. Disulfiram kan i sällsynta fall ge upphov till hepatocellulär leverskada, vanligen med symtom som vid akut hepatit. Disulfiram ska då omedelbart sättas ut. Bestämning av koagulationsfaktorer (PK), transaminaser och alkaliska fosfataser bör göras innan behandlingen påbörjas. Risken för leverpåverkan är störst under de första en till tre månaderna av behandlingen, varför kontroll av leverstatus rekommenderas varannan vecka under de första tre månaderna och därefter minst var 3:e till 6:e månad. Antabusbehandling ska inte ges om transaminaserna överstiger 3 gånger övre referensvärdet.

Akamprosat

Akamprosat (**Campral**) minskar suget efter alkohol och har en begränsad men väldokumenterad effekt. Akamprosat återställer balansen mellan den hämmande transmittorn GABA och den exciterande transmittorn glutamat. Preparatet har visat sig förlänga tiden till återfall, minska antalet dagar med alkoholkonsumtion



samt öka antalet helnyktra. Det minskar även de negativa symtomen i vad som betecknas som utdragen abstinens. Behandlingen bör inledas så snart som möjligt efter upphörd alkoholkonsumtion och bör fortsätta även om patienten får återfall.

Diarré är en av de vanligaste biverkningarna. Preparatet utsöndras till största delen oförändrat via njurarna, varför akamprosat inte ska ges till patienter med nedsatt njurfunktion.

Rekommenderad dos 2 tabletter 3 gånger dagligen **eller** 3 tabletter 2 gånger dagligen.

Naltrexon

Naltrexon har visat sig minska risken för återfall i framför allt intensivkonsumtion. Effekten på andelen helnyktra är mer modest. Preparatet anses verka genom att det minskar både alkoholsuget hos den nyktra samt att merbegäret dämpas vid den första alkoholdosen liksom den alkoholinducerade euforin. Det finns ett visst stöd för att patienter med herediterat för alkoholberoende och starkt begär (craving) har bäst effekt av naltrexon. Naltrexon är en specifik opioidantagonist och ska inte ges till opioidberoende patienter under pågående opioidmissbruk pga risken för akuta abstinenssymtom. Preparatet ska inte heller användas tillsammans med opioidinnehållande läkemedel.

Exempel på vanliga biverkningar är huvudvärk, trötthet, aptitlöshet, illamående, kräkningar och nervositet. Inled behandlingen med 25 mg x 1 under 1–2 veckor för att minimera initiala gastrointestinala biverkningar. Preparatet ska inte ges till patienter med akut hepatit, gravt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion. Leverfunktionstest bör göras före och under behandling. Försiktighet krävs vid levervärden som överstiger 3 gånger normalnivån.

Nalmefen (Selincro) är ett Naltrexonliknande läkemedel som ska tas vid behov, för att minska planerat alkoholintag. Det ska liksom Naltrexon inte kombineras med bruk av opioider. TLV anser inte att Selincro har några fördelar jämfört med Naltrexon och medlet är inte subventionerat.

