

Psykiatri

Antipsykotiska läkemedel

Behandling vid psykos, allmänt

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

Insättning av antipsykotiska medel 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 dosminskning. Det är även viktigt att individualisera val av läkemedel och dos utifrån effekter, bieffekter och patientens preferenser.

Alla antipsykosmedel är på gruppnivå (i olika utsträckning) effektiva, när det gäller lindring av positiva symtom och återfallsskydd och minskning på överdödligheten [1]. Förutom blockad av dopaminreceptorer påverkar flera av de antipsykotiska läkemedlen också andra signalsubstanter, vilket gör att biverkningsprofilen skiljer sig åt mellan olika preparat.

Antipsykotiska preparat är en heterogen grupp. En gemensam egenskap hos preparaten är en blockad av dopamin (D₂)-receptorer i hjärnan, vilket sannolikt bidrar till effekten mot vissa symtom vid psykoser. De ska användas primärt vid schizofreni och liknande psykoser samt kan användas vid affektiva sjukdomar. Andra områden där dessa läkemedel används är monosymptomatiska psykosliknande tillstånd som t ex tvång.

Användning av antipsykotika utanför dessa indikationer ska ske med stor återhållsamhet, då risk-nytta-relationen är okänd.

Första generationens antipsykotika, t ex haloperidol (Haldol), perfenazin (Trilafon) och zuklopentixol (Cisordinol) utgör en relativt enhetlig grupp av substanser med gemensamma biverkningar i form av extrapyramidala störningar, prolaktinerga och sederande biverkningar. Andra generationens antipsykotiska läkemedel är däremot en mycket heterogen grupp. Läkemedel ur denna grupp ger vid vanliga terapeutiska doser ofta mindre extrapyramidala biverkningar jämfört med första generationens antipsykotika. Patienterna kan uppleva sig mindre psykiskt och kognitivt påverkade. Risperidon och aripiprazol bör ses som förstahandsmedel vid nyinsjuknande i schizofrena psykoser. Risperidon bör ses som förstahandsmedel vid behandling av icke affektiva kroniska psykoser.

Biverkningar av antipsykotiska läkemedel

Det är viktigt att hålla dosen av antipsykotika 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/dyskines) är hög livstidsdos, tillägg av antikolinergika, ålder, manifest hjärnskada, utvecklingsstörning, affektiva symtom och alkoholberoende. Riskfaktorer för metabolt syndrom är övervikt, känd hereditet och läkemedlets affinitet till histamin-H1-receptorn.

Vid parkinsonistiska biverkningar bör man överväga minskning av dosen, vilket i regel löser problemet. Om detta inte är möjligt, rekommenderas byte av preparat. Antikolinergika som biperiden (Akineton) bör undvikas, men kan i undantagsfall ges tillfälligt. Behandling med antikolinergika under lång tid ska undvikas, då den försämrar kognitionen och därmed möjligheten till framgångsrik rehabilitering.

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

Även 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 kan en tillfällig medicinering med betareceptorblockerare i låg dos minska symtomen tills dossänkningen av antipsykotika har gett effekt.

Tardiv dyskinesi (långsamma, ofrivilliga, framför allt orofaciala rörelser) kan främst uppträda 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 ska minsta effektiva dos eftersträvas (se ekvipotensstabell senare i kapitlet). Dosreduktion bör ske försiktigt och stegvis för att undvika återinsjuknande och med hänsyn till preparatets farmakokinetik, anledning till dossänkningen och patientens tillstånd.

Kombinationsbehandling med hämmare av CYP2D6 (som t ex bupropion, fluoxetin och paroxetin) kan ge förhöjda halter av vissa antipsykosmedel som t ex aripiprazol, perfenazin och prometazin. Kombination med fluvoxamin ger förhöjda koncentrationer av klopazepam och i viss mån olanzapin.

För mer information om framför allt farmakokinetiska interaktioner se databasen *Janusmed Interaktioner*.

Antipsykotiska läkemedel

Risperidon

Risperidon

oral lösning 1 mg/ml

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

Aripiprazol

Aripiprazol

oral lösning 1 mg/ml

tablett 5; 10; 15; 30 mg

munsönderfallande tablett 10; 15 mg

Behandling av en 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. För behandling av patienter som är 75 år och äldre rekommenderas inte doser över 1,5 mg dagligen. Det är viktigt med sömnbefrämjande och lugnande medel för att bl a 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.

Aripiprazol är ett preparat med en avvikande effekt på D2-receptorn, substansen verkar som så kallad partiell agonist. Risken för parkinsonistiska biverkningar är låg men inte obefintlig och risken för metabola biverkningar är mycket låg. Aripiprazol ges med fördel på morgonen. Substansen har i regel få eller inga sederande egenskaper; eventuellt föreligger därför behov av sömnbefrämjande eller ångestdämpande medel. Aripiprazol är därför bäst lämpad för ”lugna” psykoser. Behandlingen inleds med en låg dos, om möjligt 5 mg dagligen och doseras upp efter effekt. En akatisi kan begränsa dosupptrappningen. Det finns två liknande preparat, kariprazin och brexpiprazol. Alla tre preparaten har liknande verkningsmekanismer och har i studier visat likvärdiga effekter, men med skillnader i biverkningsprofilerna. Brexpiprazol tillhandahålls för närvarande inte i Sverige.

Olanzapin har en lugnande och sederande effekt, vilket gör att behovet av ytterligare lugnande substanser oftast är lägre. I ett icke-akut läge kan behandlingen startas direkt med den förväntade måldosen, som i regel ligger mellan 10 och 15 mg dagligen. 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.

Quetiapin tillhör 2:a generationens antipsykotika som framför allt används i samband med affektiva sjukdomar och vid psykossymtom i samband med Morbus Parkinson eller Lewy body demens. Quetiapin har en lugnande och

ångestdämpande 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 sederig. Det förekommer en del off-label-förskrivning i lägre doser för sömnstörningar. I dessa fall ska inte depotpreparat användas. Förskrivning av quetiapin bör ske efter noggrant övervägande då det som många andra antipsykotika har en risk för metabola biverkningar.

Klozapin (Clozapine) är det mest effektiva antipsykotiska läkemedlet och har bevisad effekt även mot negativa symtom [2] och suicidalitet [3,4]. Dessutom kan substansen användas för behandling vid tardiv dyskinesi, en biverkning som kan uppstå vid långtidsbehandling med antipsykotika [5].

Klozapin har sällsynta, men allvarliga biverkningar, bl a en högre frekvens av påverkan på vita blodkroppar med neutropeni eller agranulocytos som konsekvens [6] och en ökad risk för en eosinofil myokardit [7] framförallt i början av behandlingen.

I en stor finsk studie visades 2009 att behandling med klozapin minskar överdödligheten hos patienter med schizofreni i större utsträckning än behandling med andra antipsykotika [1].

Rädslan för tidigare nämnda biverkningar har lett till en underanvändning av läkemedlet [6,8].

Klozapin är således ett preparat som ska sättas in och följas upp inom psykiatri. Utsättning av klozapin kan leda till snabba och ofta dramatiska återinsjuknanden. Det är därför viktigt att klozapin inte sätts ut utan kommunikation med behandlande psykiater; en infektion i sig är ingen anledning att sätta ut klozapin.

Haloperidol (Haldol) är ett äldre och beprövat preparat, dock behäftat med en rad parkinsonistiska biverkningar som kan vara besvärande och försvåra rehabiliteringen. Haloperidol har mer psykiska (emotionell och kognitiv seghet) och neurologiska biverkningar (parkinsonism, akatisi och tardiv dyskinesi) än nyare medel, varför preparatet inte rekommenderas som förstahandsbehandling. 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. Risken för metabola biverkningar är låg och i nivå med risken vid behandling med aripirazol och ziprasidon [2].

Ziprasidon (generika och Zeldox injektion) och lurasidon (Latuda) har båda många gemensamma egenskaper, framför allt en starkt varierande absorption i samband med matintag, vilket kan leda till varierande effekt [9,10]. Risken för metabola biverkningar är låg [2].

Förebyggande av metabola biverkningar vid antipsykotisk medicinering

Observera risken för metabolt syndrom vid behandling med **antipsykotisk medicinering**. Vid behandling med **antipsykotiska läkemedel** 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 medicinering med antipsykotika 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 psykossjukdom. I detta sammanhang är det viktigt att ta hänsyn till både kognitiva och negativa symtom. Dessa patienter behöver alltså konkret stöd i att genomföra sådana program.

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 tolkas som läkemedelsbiverkan eller tecken på den psykiatriska symtomatiken.

Insättning av antipsykotika ska ske med uppföljning och stöd kring livsstil. Det är särskilt angeläget hos unga individer där vikten behöver följas extra noga. Endast rådgivning har mycket begränsad eller ingen effekt hos patienter med icke-affektiva psykoser.

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

Fysisk aktivitet och träning vid psykossjukdom

Personer med psykossjukdom bör rekommenderas fysisk aktivitet enligt allmänna rekommendationer. I de flesta fall behövs kontinuerligt stöd för att upprätthålla den fysiska aktiviteten då en utmaning är motivation. Genom att erbjuda fysisk aktivitet som ligger i linje med personens förmåga ökar troligen motivationen att utöva denna samt delaktighet och goda relationer till personalen. Insatserna kan ges i grupp och innehålla motiverande och undervisande komponenter samt ledarledd fysisk aktivitet.

Personer med psykossjukdom får oftare kroppsliga sjukdomar än andra personer. Det kan ibland bero på en kombination av ohälsosam livsstil och metabola biverkningar av vissa antipsykotiska läkemedel.

Personer med psykossjukdom bör rekommenderas aerob fysisk aktivitet för att:

- minska negativa symtom, depressiva symtom och öka global kognitiv förmåga
- förbättra livskvalitet
- öka konditionen.

Den rekommenderade dosen av fysisk aktivitet bidrar till att förebygga andra sjukdomar som fetma, hjärt-kärlsjukdom och typ 2-diabetes vilka är vanliga vid psykossjukdom.

Ekvipotenstabell för antipsykotiska medel enligt klinisk erfarenhet

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

*starkt varierande beroende på rökstatus

Vid beteendestörningar i samband med utvecklingsstörningar och autism används ibland antipsykotika. Evidensen för denna typ av behandling (såvida det inte finns en psykossymtomatik) 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. Detta ska inte ersätta eller fördröja att man försöker identifiera bakomliggande orsak, vilket kan möjliggöra kausal behandling.

För behandling med antipsykotika vid beteendemässiga och psykiska symtom i samband med demenssjukdom, se avsnitt Läkemedel vid demenssjukdomar.

Sömnläkemedel

Sömnrubbing 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).
- Specifika sömnstörande faktorer, t ex snarkningar/andningsuppehåll, värk/smärtor, Restless legs, oro/ångest/depressivitet.
- Sömnstörningens inverkan på dagfunktion.
- Frekvens/varaktighet.
- Sömnhygieniska förhållanden.
- Förekomst av underliggande sjukdom, somatisk/psykiatrisk.
- Läkemedel.

Icke farmakologiska behandlingsmetoder

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

- Sömnhygieniska råd (regelbunden dygnsrytm med samma tid för sänggående och uppstigning samtliga dagar, undvika tupplurar utan i stället bygga upp ökat sömnbehov inför natten med god aktivitet dagtid, tanka dagsljus, men tid för nervarvning inför sänggående, undvik alkohol och nikotin).
- 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, lakemedelskommitten@regionorebrolan.se

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

Sömnmedel

Melatonin

Melatonin
tabl 2 mg

Propiomazin*

Propavan
tabl 25 mg



Till äldre med sömnbesvär, se kapitel Läkemedel till äldre.

* Se bilaga Äldre och läkemedel i slutet av boken.

Sömnmedel

Melatonin är ett hormon som utsöndras från epifysen och hjälper till att upprätthålla dygnsrytmen. Tillförsel av melatonin till natten kan normalisera såväl dygnsrytm som sömn. Depotberedningen Circadin har idag indikation endast till personer 55 år och äldre, men används även till yngre där man vill förhindra uppvaknande på natten. I dose-finding studier har man kunnat visa en koppling mellan dos och effekt för doser upp till 0,5 mg dagligen. Doser över 0,5 mg upp till 10 mg gav i dessa studier ingen ytterligare effekt. Detta utesluter inte att enskilda patienter kan ha nytta av doser över 0,5 mg dagligen.

Någon beroendutveckling har ännu ej rapporterats. Preparatet ger sällan några biverkningar.

Propiomazin (**Propavan**)* är ett alternativ. Det finns bristfällig evidens för Propavan, med den kliniska erfarenheten är god. Det föreligger ingen risk för beroendutveckling. Propiomazin har 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.

Övriga sömnmedel

Alimemazin (Alimemazin)* har 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 hangover.

Prometazin (Prometazin, Lergigan)* har 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.

De tre preparaten (Propavan, Alimemazin, Prometazin/Lergigan) är antihistaminika. Dessa preparat rekommenderas inte till äldre patienter.

Klometiazol (Heminevrin) har god hypnotisk effekt och kan användas vid svåra sömnstörningar i seniet, dock huvudsakligen i slutenvård och i särskilda boendeformer. Preparatet är starkt tillvänjande och den terapeutiska bredden är smal.

Användningen av bensodiazepiner som sömnmedel bör kraftigt begränsas.

* Se bilaga Äldre och läkemedel i slutet av boken.

Zopiklon och Zolpidem* är bensodiazepinliknande preparat och verkar via GABA_A-receptorn. Den ångestdämpande och muskelrelaxerande effekten är mindre utpräglad än för bensodiazepiner. De är snabbt verkande insomningsmedel för korttidsbruk. Effekten utgörs huvudsakligen av en förkortad insomningstid med i genomsnitt ca 20 minuter. En marginellt förlängd total sömntid och minskad nattlig vakentid efter insomning har setts i metaanalyser, men evidensen är svag. Minskad dagtrötthet har inte visats. Båda medlen har kort halveringstid, zopiklon 4–6 timmar och zolpidem 1–3 timmar. Hos äldre är halveringstiden dock förlängd och det kan t ex försämra förmågan att köra bil på morgonen efter intag. Amnesi har rapporterats. Tillsammans med alkohol ökar sederingen. **Zolpidem ökar risken för nattlig konfusion/agitation hos äldre varför det ej rekommenderas till denna patientgrupp.** Kvinnor har dessutom en förstärkt och framför allt förlängd effekt vid samma dos. Rekommenderad dos är 5–7,5 mg för zopiklon respektive 5–10 mg för zolpidem. Läkemedlen bör intas i direkt anslutning till sänggåendet.

Utsättning och särskilda beaktanden för bensodiazepinliknande preparat

Vid längre tids användning av zopiklon eller zolpidem ses vanligen en tydligt försvårad insomning vid utsättning. Denna utsättningseffekt avtar långsamt, ofta inom några månader. Därefter kan utsättningen av dessa preparat i stället förkorta insomningstiden och även minska dagtrötthet. Nedtrappning behövs ej vid terapeutiska doser. Preparaten är kontraindicerade vid sömnapné syndrom, en vanlig diagnos vid trötthetsproblematik.

Risken för missbruk och beroende ska beaktas, varför läkemedel ur denna grupp bör förskrivas med samma försiktighet som bensodiazepiner. Dessa medel är narkotikaklassade och intermittent 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.

Antidepressiva läkemedel

Depression, allmänt

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.

* Se bilaga Äldre och läkemedel i slutet av boken.

Diagnostiken vid depression bygger på förloppet (tidigare episoder av hypomani/mani eller depressioner) och svårighetsgraden av den aktuella episoden (symtom och funktionsnedsättning). 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 vilka 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 psykiatri.

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.

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

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är liksom antidepressiva läkemedel förstahandsalternativ vid lindrig eller medelsvår depression. Redan påbörjad läkemedelsbehandling kan kombineras med KBT eller internet-KBT med behandlarstöd. Aktivering inklusive ökad fysisk aktivitet bör vara en del av depressionsbehandlingen. 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/eller muskelstärkande träning 2–3 gånger/vecka.

Den viktigaste rekommendationen ur ett hälsoperspektiv är att individanpassa regelbunden fysisk aktivitet i vardagen och att undvika långa stillasittande perioder.

Vid lindrig och i vissa fall medelsvår depression är fysisk aktivitet indicerad som alternativ behandling till samtalsterapi och/eller farmakologisk behandling. Vid medelsvår till svår depression bör den fysiska aktiviteten ske parallellt med övrig antidepressiv behandling såsom medicinering och/eller samtalsterapi. Handledd träning kan rekommenderas. Uppföljning som vid läkemedelsbehandling ska alltid ske.

Regelbunden fysisk aktivitet rekommenderas även efter remission.

Antidepressiva medel

Escitalopram

Escitalopram

tabl 10; 15; 20 mg

Sertralin

Sertralin

tabl 50; 100 mg

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

SSRI

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

Dosen bör individualiseras och ökas stegvis. Vid depression kan man i regel inleda med 10 mg escitalopram eller 50 mg sertralin. Hos äldre och vid ångest-syndrom ska en lägre startdos övervägas. Tempot på dosökningen avgörs bl a av de initiala biverkningarna. Då tydlig 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 klinisk förbättring noteras först efter 4–8 veckor, eller senare. Om man ej erhåller förväntad effekt och efter kontroll av compliance (t ex med hjälp av plasmakoncentration) samt efter övervägande rörande behovet av fördjupad diagnostik 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 maxdoser 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.

Fluoxetin och paroxetin har liknande effekter som övriga SSRI. Båda metaboliseras delvis genom CYPD6 vilket kan ge interaktioner med bl.a. metoprolol och tamoxifen. Fluoxetin har en lång halveringstid. Det kan därför vara lämpligt att försiktigt trappa in ett annat antidepressivt läkemedel om man behöver byta från fluoxetin till ett annat antidepressivt läkemedel. Paroxetin har en kort halveringstid och behöver därför trappas ut helst under flera veckor för att minska risken för utsättningsymtom.

Biverkningar av SSRI

Flera av dessa 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.

Ångestförstärkning i början av behandling kan förekomma hos en mindre andel av patienterna. Hydroxizin (Atarax)* kan då användas och bensodiazepiner bör undvikas. Om man behöver minska den additiva effekten på QT-tid kan man välja sertralin i stället för escitalopram eller citalopram, eller pantoprazol framför omeprazol om samtidig syrahämmande behandling krävs. Om flera QT-förlängande läkemedel ges kan det vara motiverat att kontrollera EKG. Prometazin (Lergigan) är ett alternativ som har något mindre QT-förlängande effekt men större antikolinerg effekt.

SSRI-preparaten kan ge illamående, huvudvärk och sömnstörningar, framför allt initialt. Sexuella biverkningar är vanliga och bör aktivt frågas efter i patientmötet. Dosminskning kan provas för att hantera sexuella biverkningar. Ett alternativ är dosuppehåll, ”drug holiday”, med en eller två överhoppade doser. Byte till preparat med annan biverkningsprofil (t ex mirtazapin, bupropion eller agomelatin) är ett annat alternativ vid intolerabla biverkningar.

Vid behandling av depression med SSRI eller SNRI (serotonin-noradrenalin-återupptagshämmare, t.ex. venlafaxin, duloxetin) förekommer hyponatremi som kan ge diffusa symtom som trötthet och fallrisk. Riskgrupper är äldre och somatiskt sjuka, särskilt vid samtidig behandling med diuretika. För både SSRI och SNRI har ökad blödningsbenägenhet rapporterats vilket särskilt kan beaktas hos patienter med känd blödningsbenägenhet. Samtidig behandling med trombocythämmare (ASA, Clopidogrel), NSAID eller antikoagulantia ökar blödningsrisken ytterligare [11,12].

Vid svår depression som behandlas i öppenvård eller vid bristande effekt av SSRI rekommenderas Mirtazapin ensamt eller i kombination med ett SSRI, Duloxetin eller Venlafaxin depotkapsel. Duloxetin eller Venlafaxin depotkapsel kan också ges i monoterapi. [13,14]

Mirtazapin anses utöva sin effekt genom att öka framför allt noradrenalinfrisättningen. Vanliga biverkningar är ökad aptit och viktuppgång. Det har även sederande egenskaper framför allt under de första veckorna, vilket bidrar till att läkemedlet ofta ger en viss symtomlindring snabbt. 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. Under 30 mg kan den antidepressiva effekten vara mindre och den sederande effekten vara mer framträdande.

*För äldre patienter gäller lägre doser, se kapitel Läkemedel till äldre.

Venlafaxin depotkapsel liknar tricykliska tillvida 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 ofta. Akut hjärtinfarkt, akut cerebrovaskulär sjukdom och okontrollerad hypertoni är kontraindikationer. En tillfällig utsättning kan övervägas. 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.

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

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

Agomelatin är en melatoninreceptoragonist och antagonist på en av serotoninreceptorerna. Allvarlig leverskada förekommer som sällsynt biverkan och leverenzymerna behöver därför monitoreras. I övrigt är biverkningarna i regel milda.

Vortioxetin (Brintellix) är ett 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.

De tricykliska preparaten Klomipramin* och Amitriptylin* har något större effekt än SSRI-preparaten vid svårare depressioner och depressioner som behandlas på sjukhus. Samtliga tricykliska har antikolinerga och kardiovaskulära effekter och sänker kramptröskeln. Patienter i långtidsbehandling ska uppmanas till noggrann munhygien, då hyposalivation medför ökad risk för karies. SSRI-preparaten är mindre toxiska vid överdos och har mindre besvärande biverkningar jämfört med tricykliska, vilket kan leda till bättre compliance. SSRI är också enklare att dosera.

*För äldre patienter gäller lägre doser, se kapitel Läkemedel till äldre.

Generellt om antidepressiva

Behandlingstiden med antidepressiva bör vara 6–12 månader vid positivt behandlingssvar för att minimera risken för återfall. Långtidsprofylax bör övervägas om två eller fler depressionsperioder förelegat. Man kan bland annat väga in hur svåra depressionerna varit, om självmordsrisk förelegat, hur länge depressionerna varat och med vilken frekvens de kommit. I första hand väljs samma doser vid profylax som vid akutbehandling. Behandlingen är i vissa fall livslång.

Antidepressiva läkemedel är inte beroendeframkallande, men ibland återkommer de symtom som föranledde behandlingen i samband med att behandlingen avslutas. Utsättningsbesvär kan utvecklas om den antidepressiva behandlingen avbryts tvärt eller dosen sänks kraftigt. Problemen kan ses redan efter någon dags glömd medicinering. Symtomen kan inkludera 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.

Kombinationer av antidepressiva läkemedel med andra serotonerga substanser som t ex tramadol eller MAO-hämmare (inkl linezolid (Zyvoxid)) 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, även i fall där det inte rör sig om bipolär sjukdom.

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 sedering. 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.

Behandlingsalternativ inom psykiatrisk specialistvård

Elektrokonvulsiv terapi (ECT) används vanligen vid svår eller psykotisk de-

pression 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, t ex om ECT har resulterat i symtomfrihet vid tidigare skov, hos äldre, för dem med psykomotorisk hämning och för dem med ett tydligt episodiskt insjuknande. Minnesstörning förekommer som biverkan, särskilt hos yngre kvinnor.

Repetitiv transkraniell magnetstimulering (rTMS) i kombination med läkemedel är ett alternativ vid medelsvår till svår depression som inte förbättrats tillräckligt efter 3 månader med endast läkemedel. Behandlingen ges under några minuter till vaken patient och upprepas dagligen under 6 veckor. rTMS har svagare effekt än ECT men orsakar inte minnesstörning. En vanlig biverkan är skalpsmärta vid stimuleringen. rTMS-verksamheten håller för närvarande på att byggas ut vid Enheten för hjärnstimulering på USÖ.

Stämningsstabiliserande läkemedel

Litium (Lithionit) har en förebyggande effekt mot återkommande perioder av mani och depression och är suicidförebyggande. Behandlingen bör handhas av specialist i psykiatri.

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 fulminant 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 bör ej kombineras med NSAID utan samråd med behandlande psykiater. NSAID-preparat hämmar litiums renala clearance och då kan litiumkoncentrationen stiga. Täta kontroller av litiumkoncentration rekommenderas vid samtidig behandling med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorblockerare (minskar litiumclearance via natriures).

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.

För att lindra polyuri vid litiumorsakad diabetes insipidus kan en tiazid användas. Denna behandling sätts in efter kontakt med nefrolog. Tiazideffekten är paradoxal då man normalt sett använder tiazider som diuretika. Även andra behandlingsalternativ som amilorid, indometacin och ibuprofen kan vara aktuella beroende på patientens övriga sjukdomar. [15,16,17]

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.

Antiepileptika som har visat sig vara effektiva som återfallsförebyggande behandling och används som stämningsstabiliserande är valproat (Ergenyl, Absenor, Orfiril), lamotrigin och karbamazepin (Tegretol). Även oxkarbazepin (Trileptal) 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 säker preventivmetod. 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 håravfall. Vid behandling med valproat undersöks bl a leverfunktion och blodvärden samt S-valproat kan ge vägledning för dosering. Observera att valproat hämmar nedbrytningen av många läkemedel.

Lamotrigin har en förebyggande effekt mot depression vid bipolär sjukdom men förefaller inte ha någon större förebyggande effekt mot mani. Långsam upptrappning av dosen krävs för att minimera risken för allvarliga hudbiverkningar; vid uppträdande av dessa ska lamotrigin sättas ut. Läkemedlet är relativt väl tolererat.

Karbamazepin har en förebyggande effekt framför allt mot manier och svag evidens för depressionsbehandling. Vanliga biverkningar är trötthet, dysyn, yrsel och allergiska reaktioner. Ett problem med karbamazepin är dess förmåga att inducera leverenzymerna som gör att andra läkemedel bryts ner snabbare bl a antidepressiva medel, lamotrigin och valproat, vilket kan kräva dosanpassning av dessa läkemedel.

Topiramamat har i kliniska studier inte visat någon effekt vid bipolär sjukdom.

Ångestsyndrom

Allmänt om 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 ångestreduktion 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, hjärtklappning, 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

Escitalopram

Escitalopram

tabl 10; 15; 20 mg

Sertralin

Sertralin

tabl 50; 100 mg

Vid läkemedelsbehandling rekommenderas i första hand SSRI; för biverkningar, interaktioner mm, se avsnitt Antidepressiva läkemedel. 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 *Duloxetin* eller *Venlafaxin* depotkapsel alternativt *Klomipramin** i tredje hand. 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 kan det vara indicerat att reducera dosen försiktigt, men om symtomen återkommer bör dosen höjas igen.

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

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

Särskilda ångestsyndrom

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 hydroxyzin (*Atarax*)* eller prometazin (*Lergigan*)* prövas. För att minska

* Se bilaga Äldre och läkemedel i slutet av boken.

risken för additiv effekt på QT-tid kan man välja sertralin i stället för escitalopram eller citalopram.

Patienter med **tvångssyndrom** besvärar 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 överdos.

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. *Duloxetin* eller *Venlafaxin depotkapsel* är alternativ till SSRI vid terapivikt, men framför allt *Venlafaxin* ger ofta mer biverkningar och svåra utsättningsbesvär. [14,18]

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

Vid **social fobi** finns en rädsla för att dra till sig uppmärksamhet i olika situationer. Därför kan kroppsliga symtom som tremor och rodnad upplevas som besvärande. SSRI-preparat (**Escitalopram**) är förstahandsmedel. Alternativ är **Sertralin** (SSRI) eller SNRI (*Duloxetin* eller *Venlafaxin depotkapsel*) 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 beroendutveckling. Därför rekommenderas pregabalin inte som förstahandsmedel. Preparatet bör vid GAD förskrivas endast av eller i samråd med psykiater. Pregabalin finns tillgängligt som generikum, men utbyte på apotek sker inte automatiskt. Genom att man som förskrivare anger i fältet doseringsanvisning att pregabalin får bytas till billigare generika oavsett utbytesgrupp, finns möjlighet för apoteken att göra ett utbyte. Om man använder receptfavoriter finns denna text förfylld.

Pregabalin är narkotikaklassat.

* Se bilaga Äldre och läkemedel i slutet av boken.

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 (*Alimemazin*)* eller hydroxizin (*Atarax*)*. Alimemazin och hydroxizin ska förskrivas restriktivt till äldre. Preparaten ger 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 ångesttillstånd, 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 nästa sida). 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, som alprazolam, har en större beroendepotential.

Nedtrappning av bensodiazepiner

Kontinuerlig behandling med bensodiazepiner kan leda till en toleransutveckling och en effektförlust avseende effekt mot ångest, medan de kognitiva biverkningar och den ökade olycksrisken kvarstår. Därför är nedtrappning en viktig del av behandlingen.

Patientens beredskap och motivation till förändring måste utvärderas och våga ställas inför frågan innan nedtrappning av bensodiazepiner. Samtidigt måste man diskutera patientens förväntningar och oro inför nedtrappningen.

* Se bilaga Äldre och läkemedel i slutet av boken.

Upplevelsen av nedtrappning är synnerligen individuell. Om besvärliga abstinensbesvär uppträder skall man stanna upp och låta patienten stabiliseras på den nya lägre dosen. Det är sällan fel att pausa nedtrappningen men man skall i regel undvika att höja dosen. Uppträdande av abstinensbesvär kan indikera en för snabb takt på nedtrappningen och således skall schemat justeras.

Nedtrappningen av hög dos kan lämpligen ske med 10–20 % av dygndosen över en tvåveckorsperiod. Om patienten använder doser som vida överstiger terapeutiska doser är det rimligt att byta till mer långverkande preparat och genast halvera dosen alternativt lägga sig på en maxdos enligt FASS.

Se bilaga Nedtrappning av bensodiazepiner i slutet av boken.

Om patienten använt en kombination av bensodiazepiner skall den med kortast halveringstid sättas ut först om inte övergång till långverkande blir fallet. Om patienten samtidigt använder opioider skall dessa trappas ut först om tillståndet tillåter, kom dock ihåg att det är bensodiazepinabstinensen som kan bli farlig.

Preparat	Ekvivalent dos	Halveringstid
Diazepam	10 mg	20–70 timmar
Oxazepam	30 mg	10 timmar
Lorazepam	2 mg	12–16 timmar
Alprazolam	1 mg	12–15 timmar

ADHD hos vuxna

ADHD är en utvecklingssjukdom, som debuterar under barndomen. Den medför betydande funktionsnedsättning och kännetecknas av bristande uppmärksamhet och hyperaktivitet/impulsivitet. Sjukdomen kan antingen förekomma med huvudsakligen hyperaktivitet eller bristande uppmärksamhet eller med dessa båda i kombination. Behandlingen av ADHD består av multimodala insatser där farmakologisk behandling är en viktig komponent. Samsjukligheten med andra psykiatriska diagnoser inklusive substansbrukssyndrom är mycket hög och detta kan komplicera behandlingen. Utredningen av ADHD görs av ett neuropsykiatriskt team och diagnos krävs för farmakologisk behandling.

Inför inledning av farmakologisk behandling

ADHD-behandling bör ske inom specialistpsykiatri och farmakologisk behandling ska föregås av:

- Noggrann information till patienten om behandlingsmål och eventuella biverkningar.
- Skattning av symtomprofil och svårighetsgrad med lämpliga instrument.
- Kartläggning av psykiatrisk komorbiditet (beakta särskilt förekomst av psykos, mani, depression, suicidalitet). Psykos och bipolär sjukdom bör vara optimalt behandlade innan ADHD-behandling påbörjas.
- Kartläggning av drog- och alkoholmissbruk.
- Kardiovaskulär sjuklighet, hereditet för plötslig död eller kammararytmi.
- Puls- och blodtrycksmätning och vid behov EKG.
- Ätstörning eller anorexi, aktuell vikt.
- Tics eller andra ofrivilliga rörelser.
- Samtidig behandling med andra läkemedel.
- Information om olika läkemedelsalternativ.

ADHD-läkemedel

Läkemedelsbehandling bör erbjudas alla med behov av symtomlindring och funktionsförbättring där kontraindikationer saknas. ADHD-läkemedel kan vara kortverkande, medellångverkande eller långverkande. Långverkande läkemedel är förstahandsalternativ.

Följande preparat visar bra effekt:

- Metylfenidat (Methylphenidate/Concerta, Equasym, Medikinet, Ritalin)
- Lisdexamfetamin (Elvanse)
- Atomoxetin (Atomoxetin)
- Guanfacin (Intuniv)

Metylfenidat (Methylphenidate, Concerta, Equasym, Medikinet, Ritalin) är förstahandsval vid behandling av okomplicerad ADHD. Vanligt förekommande biverkningar är huvudvärk, muntorrhet, insomningssvårigheter och aptitförlust. Det kan förskrivas av läkare med specialistkompetens i psykiatri, rättspsykiatri, barn- och ungdomspsykiatri eller barn- och ungdomsneurologi med habilitering. Metylfenidat finns som kortverkande, medellångverkande och långverkande i depåform.

Lisdexamfetamin (Elvanse) är också effektiv och kan vara ett bra alternativ till metylfenidat och har samma biverkningsprofil som metylfenidat. Lisdexamfetamin är en prodrug som är inaktiv tills aminosyran lysin spjälkas i blodbanan, något som minimerar risken för missbruk. Lisdexamfetamin är långverkande och effekten kan kvarstå i upp till 12–14 timmar.

Atomoxetin är ett tredjehandsalternativ som kan användas om metylfenidat eller lisdexamfetamin inte ger tillräcklig effekt eller tolereras eller om de av någon annan anledning bedöms vara olämpliga. Atomoxetin kan vara indicerat till patienter 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 buksmärtor. Atomoxetin är inte narkotikaklassat och kan förskrivas av alla läkare.

Guanfacin (Intuniv) är en alfa 2a-receptoragonist som har indikation hos barn och ungdomar med ADHD, men används ibland hos vuxna ADHD-patienter vid otillräcklig effekt av andra ADHD läkemedel.

Rutiner kring uppföljning av läkemedelsbehandling

- Återkommande kontroller med skattning av symtom och biverkningar, följsamhet till behandling, drogfrihet, mätning av puls och blodtryck bör ingå i en strukturerad uppföljning.
- Kontinuerlig utvärdering av behovet av fortsatt medicinerings.
- Kontroll av drogfrihet.

Vid samtidig ADHD och missbruk eller beroendesyndrom bör behandling av båda tillstånden ske inom beroendevården. Det finns kliniska erfarenheter av att absorption av amfetaminderivat kan öka efter gastric bypass operation.

Läkemedel vid behandling av beroendetillstånd

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 kroppsskador. 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. Provtagning av alkoholmarkörer är ett viktigt komplement. 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 öppenvård

I ett kort perspektiv syftar behandlingen till att bryta pågående alkoholanvändning under det att man förebygger och/eller behandlar abstinenskomplikationer. Lindrig abstinens utan risk för delirium behandlas numera alltid

i öppenvård. **En tät stödjande kontakt är liksom medicinering som förhindrar krampanfall och vitamin B-brist den viktigaste behandlingen.**

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

5 dagars schema för alkoholabstinensbehandling som kan ges i öppenvård.

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

Behandlingsschemat avser patienter som har 0 promille, CIWA-Ar < 15 poäng, inga tecken på hypokalemi, pneumoni mm samt ingen ökad risk för abstinenskramper. Se bilaga med abstinensskattningsskalan CIWA-Ar i slutet av boken.

Antihistaminer (t ex Atarax) och antipsykotika har i studier inte visat effekt vid alkoholabstinens. De båda läkemedelsgrupperna är dessutom förknippade med kramptröskelsänkande effekt och risker att utlösa abstinenskramper med komplicerande förlopp. Karbamazepin (Tegretol) ingår i behandlingsschemat och har i några studier visat sig ha samma effekt på symtomlindring som bensodiazepiner. Abstinenskramper kommer ofta 1–2:a dygnet efter alkoholstopp, vid denna tidpunkt har man sannolikt ej full krampsyddande effekt av Tegretol i behandlingsschemats dosering. Patienter med kraftig abstinens eller hög risk för abstinenskramper bör därför behandlas i slutenvård.

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 akamprosot 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 akamprosot (Campral) och naltrexon i klinisk praxis.

En uppföljning ska göras regelbundet. Vid uteblivit 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, och enligt medicinska rådets rekommendation, *Antabus (Disulfiram) - behandling mot skadligt bruk av alkohol, beroende samt missbruk av alkohol*, rekommenderas provtagning av ASAT och ALAT varannan vecka 3 gånger,

därefter 1g/mån och efter 6 månader var 3:e månad. Om ALAT eller ASAT stiger till > 3 gånger övre referensvärdet avbryts behandlingen omedelbart.

Akamprosat

Akamprosat (**Camprial**) 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 av 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 nyktre samt att merbegäret dämpas vid den första alkoholdosen liksom den alkoholinducerade euforin. Det finns ett visst stöd för att patienter med hereditet 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 på grund av 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, kraftigt nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion. Leverprover bör tas före och under behandling.

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.

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 empirisk evidens eller strikta kliniska konsensus ska följas. Bästa compliance nås om både föräldrar och patient är överens om att medicinering är värt att prova. Även uppföljning av effekt och biverkningar underlättas av information från både patient, förälder och om möjligt skola.

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. Regelbunden fysisk aktivitet har visat lika god effekt vid medelsvåra depressioner som behandling med läkemedel. De bäst dokumenterade läkemedlen utgörs av SSRI, där fluoxetin, men även sertralin och citalopram har effekt vid depression. Det är viktigt med noggrann uppföljning samt att behandlande läkare är lättillgänglig. Biverkningarna är oftast lindriga och övergående t ex illamående, magont, trötthet och huvudvärk.

Hos barn och ungdomar förekommer även biverkan med så kallad aktivering. Det yttrar sig som stegrad ångest, irritabilitet och rastlöshet inom några dagar efter insättning eller dosökning och är inte övergående, men viker snabbt efter dosjustering/utsättning. Byte till preparat med längre halveringstid (fluoxetin) rekommenderas om verksam dos inte kan nås. Insättningsbiverkningar med övergående ångest är mindre vanliga hos barn och ungdomar. [21]

Patienter med sexuella biverkningar kan dra sig för att berätta om dessa, varför förskrivaren kan behöva ställa riktade frågor. SSRI-preparat kan hämma längdtillväxten, skelettuppbyggnad och sexuell utveckling. Man bör vara observant på att självmordsrisken i sällsynta fall kan öka, framför allt i början av behandlingen. Självmordsrisken vid depression kan kvarstå tills betydande remission uppnås. Behandlingen bör drivas till fullständig remission inom tre månader. Om effekt uteblir omprövas 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 godkänt från 6 år. Fluvoxamin är godkänt från 8 år, men har en sämre profil avseende interaktioner, på grund av hämning av metaboliserande enzym. Vid generaliserat ångestsyndrom, separationsångest och social fobi bör barn och ungdomar erbjudas kognitiv beteendeterapi (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 läkemedel (SSRI, TCA). Bensodiazepiner ska inte användas för denna indikation.

Läkemedel vid sömnstörningar

Icke farmakologisk behandling är alltid förstahandsalternativ, detta innebär insatser inriktade på fysisk aktivitet, dygnsrytm och sömnbeteendet. Om sömnhygieniska råd och KBT inte givit effekt kan farmakologisk behandling övervägas.

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, som kan behöva fortgå under lång tid. Biverkningar av melatonin är erfarenhetsmässigt ovanliga jämfört med andra hypnotika, varför melatonin är förstahandspreparat vid farmakologisk behandling av primär insomni hos barn.

Det förekommer förskrivning av antihistaminer/lågpotenta antipsykotika i sömnbefrämjande syfte hos barn. För dessa läkemedel (t ex alimemazin, hydroxizin) har ovanliga biverkningar såsom QT-påverkan samt malignt neuroleptikasyndrom beskrivits, mer vanligt är att höga doser har en sederande effekt även på morgonen. Detta påverkar användbarheten av denna grupp av läkemedel för behandling av sömnstörning hos barn.

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande läkemedel rekommenderas ej.

Se även Rekommenderade läkemedel för barn 2025-2026.

Läkemedel vid ADHD

När endast psykosociala och pedagogiska stödinsatser visar sig vara otillräckliga, kan det vara rimligt att en specialist överväger 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)
- Noradrenerga återupptagshämmaren atomoxetin (Atomoxetin)
- Selektiva alfa-receptoragonisten guanfacin (Intuniv)

Vid behandling av okomplicerad ADHD är centralstimulantia förstahandsmedel. Vanligt förekommande biverkningar är aptitförlust som drabbar nästan alla patienter, huvudvärk, samt utsättningssymtom då läkemedlets effekt avtar på eftermiddag/kväll, vilket kan försvåra insomningen. På grund av viss risk för bestående tillväxthämning hos patienter med aptithämning måste alla patienter följas noggrant avseende längd och vikt under hela behandlingstiden. Atomoxetin kan vara indicerat 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 buksmärtor. Guanfacin (Intuniv) är en alfa 2a-receptoragonist som kan användas till ADHD-patienter med komplicerad problematik, särskilt vid nedsatt impulskontroll och affektlabilitet. Preparatet är ett uttalat specialistpreparat.

Vid all psykofarmakabehandling av barn är ett nära samarbete mellan ansvarig läkare, patient, föräldrar och skolverksamhet angeläget, då många patienter behöver behandling hela skoltiden och dosen måste ökas i takt med ökande tillväxt och yttre krav.

Antipsykotiska läkemedel

I första hand används andra generationens antipsykotiska läkemedel (t ex risperidon, aripiprazol). Indikationer för neuroleptikabehandling är psykos, mani, svåra tics, SSRI-refraktära tvångssymtom samt i vissa fall allvarlig utagerande beteendestörning hos barn och ungdomar med mental retardation och/eller autism. Risken för aptitstegring, metabola biverkningar och snabb viktuppgång synes högre jämfört med vuxna, även vid medicinering med andra generationens läkemedel. Alla unga som sätts in på dessa skall infor-

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 menstruationsrubbnings 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 därför över huvud taget inte behandlas med valproat.

