

Ett kliniskt perspektiv på

*Diagnostik och  
behandling av  
affektiva sjukdomar*



Håkan Odeberg  
överläkare, psykiatriska kliniken  
Nyköpings lasarett

Ett kliniskt perspektiv på  
*Diagnostik och behandling av  
affektiva sjukdomar*

# Förord

När jag fick uppdraget att skriva ett vårdprogram avseende behandling av affektiva sjukdomar för vår klinik, visste jag inte på långt när vad det skulle innebära. Vad var egentligen ett vårdprogram? Jag såg dock fram emot en process som innebar att med stöd av aktuell litteratur sätta ord på en stor del av det vardagliga kliniska arbetet.

Jag har försökt förankra det skrivna i gällande dokument som Svenska Psykiatriska Föreningens Riktlinjer för förstämningssjukdomar (1994-1997), American Psychiatric Associations Practice Guidelines for Treatment of Depression (1993) och Bipolar Disorders (1994) och Läkemedelsverkets Workshop om depressionsbehandling 1992 och 1995. De frågor som väckts har föranlett vidare litteratursökning, och jag har också försökt integrera material från kliniska erfarenheter, föreläsningar, kurser och diskussioner med några ledande experter inom området. **I texten uttryckta slutsatser och åsikter är dock helt och hållet mina egna.**

Perspektivet är hela tiden det kliniska. Jag har inte försökt skriva ett nytt källdokument, utan strävan har varit att teckna ned och sammanställa det som jag funnit överensstämmer med, och är användbart i, den kliniska vardagen. Den drygt treåriga process, som skrivandet inneburit har för mig varit oerhört lärorik, och medfört:

- *Tydliggörande av behandlingens tre faser: Akutbehandling, uppföljning, långtidsprofylax.*
- *Ett mer differentierat användande av antidepressiva farmaka, utifrån förväntad biverkningskänslighet, comorbiditet, och depressionens djup.*
- *Utvidgat användande av stämningstabilerande medel.*
- *Klarläggande av indikationerna för ECT framförallt vid mani, men också vid comorbiditet, exempelvis Alzheimers sjukdom och depression.*

Att sätta ord på olika aspekter av manibehandling har känts viktigt. Här finns ju av naturliga skäl mindre stöd i kontrollerade studier, och kliniska erfarenheter har därmed fått stor betydelse för textens utformning.

I bakgrunden finns det engagemang som växer hos var och en som upplevt de affektiva sjukdomarnas ofta dramatiska förlopp och den revolutionerande förbättring av patientens livskvalitet en fungerande behandling kan innebära.

Texten riktar sig framförallt till kolleger verksamma inom, eller i övrigt intresserade av, psykiatrin. För att få en helhetsbild vill jag gärna rekommendera en läsning rakt igenom. Det är min förhoppning att texten skall vara användbar som en översikt och ett stöd att orka genomdriva en konsekvent behandlingsstrategi för dessa patienter.

Jag vill rikta ett tack till alla som hjälpt mig vidare i arbetet: Min chef, Frede Petersen, underläkarkolleger som drabbats av växande kopiebuntar, professor Hans Ågren, som på ett tidigt stadium lät mig ta del av utkastet till SPF:s vårdprogram och hjälpte mig igång genom engagerade telefonsamtal, samt andra kolleger som bidragit i olika diskussioner. Jag vill också varmt tacka professor Jan Wälinder, som under perioder jag tjänstgjort i Linköping tålmodigt bistått med faktagranskning och uppmuntran samt docent Elias Eriksson för värdefulla synpunkter på avsnittet om antidepressiva farmaka. Likaså vill jag tacka Ruben Thorberg och Inger Mansfeld, H. Lundbeck AB, som genom personligt engagemang och stöd för publicering givit mig kraft att fullfölja. Samarbetet har känts extra positivt genom att företaget inte på något sätt velat influera innehållet. Ett tack också till Nina West, som hjälpt mig med korrekturläsningen och Tony Samatas, Metaform AB för gott samarbete. Till sist ett stort tack till familjen - allt extraarbete innebär ju en belastning för den närmaste omgivningen.

*Nyköping vintern 1997, Håkan Odeberg*

## A. DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING AV DEPRESSIONER

1. Inledande synpunkter	1
2. Diagnostik och utredning	3
3. Synpunkter på omhändertagande och val av vårdform. Suicidriskbedömning.	9
4. Psykoterapeutiska behandlingsmetoder	12
5. Preparatöversikt - behandling av depression	14
6. Akutbehandling	21
6:1 Preparatval	21
6:2 Strategier vid oacceptabla biverkningar	25
6:3 Strategier vid otillräcklig/utebliven effekt	26
6:4 Infusionsbehandling med Anafranil	28
6:5 ECT	30
6:6 Ljusbehandling	36
7. Indikationer och principer för långtidsbehandling.	37
7:1 Uppföljande behandling	38
7:2 Långtidsbehandling/profylax	40
7:3 Strategier vid återfall	43
 DIET OCH LÄKEMEDELSFÖRESKRIFTER FÖR PATIENTER SOM BEHANDLAS MED IRREVERSIBLA MAO-HÄMMARE	 84

## B. DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING AV BIPOLÄRA SYNDROM

1. Inledande synpunkter	44
2. Preparatöversikt - behandling av bipolära syndrom	44
3. Diagnostik och behandling av depression vid bipolär sjukdom	56
3:1. <i>Diagnostik</i>	56
3:2. <i>Akutbehandling</i>	57
3:3. <i>Stabiliserande/uppföljande behandling</i>	57
3:4. <i>Långtidsprofylax</i>	57
3:5. <i>Strategier vid återfall trots pågående profylax</i>	58
3:6. <i>Strategier vid återfall efter utsatt fungerande profylax</i>	58
4. Diagnostik och behandling av maniska syndrom	59
4:1. <i>Diagnostik</i>	59
4:2. <i>Etiska och juridiska aspekter</i>	62
4:3. <i>Allmänt om behandling av manier</i>	64
4:4. <i>Strategi och preparatval i akutfasen. ECT.</i>	66
4:5. <i>Uppföljande behandling</i>	73
4:6. <i>Långtidsprofylax</i>	75
4:7. <i>Strategier vid återfall trots pågående profylax</i>	77
4:8. <i>Strategier vid återfall efter utsatt fungerande profylax</i>	77
5. Diagnostik och behandling av cykloid psykos	79
5:1. <i>Diagnostik</i>	79
5:2. <i>Akutbehandling</i>	82
5:3. <i>Uppföljande behandling</i>	82
5:4. <i>Långtidsbehandling</i>	83
5:5. <i>Strategier vid återfall</i>	83
Litteraturförslag	87

# A. Diagnostik och behandling av depressioner.

## 1. Inledande synpunkter

Depression är ett vanligt tillstånd. Punktprevalensen (förekomsten i befolkningen vid en viss tidpunkt) ligger på 4 - 5 %. I ett upptagningsområde på 70 000 människor blir det omkring tretusen personer som vid en given tidpunkt lider av klinisk depression! Endast en mindre del av dessa får idag antidepressiv behandling. Att underdiagnostik och -behandling är vanligt belyses bl a av Wolfgang Rutz' studie från Gotland, där han kunde visa att ett utbildningsprogram för allmänläkare tydligt kunde påverka bl a suicidfrekvensen. Göran Isaksson och medarbetare har gått igenom samtliga suicidfall i Sverige under åren 1990-91 och funnit att mindre än 16% av de avlidna hade spår av antidepressiva i blodet, trots att minst 50% av de som suiciderar beräknas lida av depression. Intoxikation med antidepressiva stod endast för 5% av fullbordade suicid. Under 90-talet har antalet suicid i riket gradvis minskat. Minskningen sammanfaller i tiden med den ökade användningen av antidepressiva medel. Epidemiologi och suicidstatistik talar alltså ännu så länge för en klar underbehandling av depressioner.

Depression är oftast en livslång återkommande sjukdom. Ett enstaka, djupt skov utan återfall hör till undantagen. Enligt Angst är c:a 80% av alla depressioner recidiverande. Hans 20-årsuppföljning visade att patienterna hade tillbringat 20% av tiden i sjukdomsskov. Risken att utveckla kronicitet eller att dö i suicid var c:a 15%.

På senare år har man försökt hitta sätt att mäta sjukdomars inverkan på livskvaliteten (Quality of life, QoL). Man väger då in en mängd faktorer som fysisk och psykisk hälsa, socialt liv, aktiviteter, känsla av kontroll över livet osv i strävan att få en helhetsbild, och har då funnit att depressions-sjukdomen påverkar livskvaliteten generellt sett mer än erkänt allvarliga

kroniska kroppsliga sjukdomar såsom hjärt-lungsjukdomar, rygg- och ledbesvär osv .

Möjligheterna att behandla depressioner är ändå goda, med modern arsenal bör minst 80-90% av alla kunna behandlas framgångsrikt, och återfall till stor del kunna förebyggas eller lindras. Att upptäcka depressionen, även där den går förklädd, är en utmaning för varje person som är verksam inom vården. All behandling måste drivas med både det aktuella skovet och risk för framtida recidiv - eller överslag i mani! - i tankarna. Alla delar av behandlingen blir lika viktiga - ingen medicinsk behandling är på sikt framgångsrik om inte en god behandlingsallians upprättats.

***Att inte missa depressionsdiagnosen måste ha samma "status", samma närvaro i våra sinnen, som att vi inte får missa en kroppslig sjukdom med motsvarande mortalitet, påverkan på livskvalitet och goda behandlingsbarhet!***

## 2. Diagnostik och utredning

I typfallet, där patienten söker för depressiva symtom i form av nedstämdhet, svårighet att få saker gjorda, koncentrations- och sömnsvårigheter, tidigt uppvaknande med ångest, aptitnedsättning osv är diagnosen sällan svar. Dock söker patienterna ofta för andra symtom, och depressionsdiagnosen framkommer först efter aktivt efterforskande. Diagnosen kan misstänkas när patienten söker, eller på annat sätt blir aktuell (t ex på remiss, kontakt från anhöriga), på grund av:

- *Ångest*
- *Sömnstörning*
- *Vantrivsel på arbetet eller i familjen*
- *Krisreaktion där inte sambandet mellan trauma och reaktion är helt uppenbart, t.ex. fördröjda krisreaktioner*
- *Problem där någon form av skuldproblematik finns med - vara en dålig mor, inte klara sitt arbete el. liknande.*
- *Oro över ekonomi. (Särskilt när man vänder sig till en psykiater med detta problem!)*
- *Oklara, diffusa somatiska symtom, särskilt från magtarmkanalen, och som inger patienten stor oro. Ofta, men långt ifrån alltid, kan man få fram en bakomliggande rädsla för att lida av cancer, aids eller annan ödesmättad sjukdom.*

Ovanstående är att se som exempel på vardagliga symtom som kan vara det centrala i patientens upplevelse. Givetvis menar jag inte att "all vantrivsel på arbetet är att betrakta som ett depressivt symtom och skall behandlas med antidepressiva", men man bör alltid vara uppmärksam på möjligheten av ett behandlingskrävande depressionsinslag och aktivt

efterfråga övriga sådana symtom. Stöd för diagnosen är:

- *Hereditet för affektiv sjukdom.*
- *Tidigare depressionsskov eller hypomana perioder.*
- *Koncentrationssvårigheter: "Kan du läsa en artikel i morgontidningen?"*
- *Dygnsvariation : " Har du lättare att koncentrera dig framför TV:n på kvällen?"*
- *Förekomst av hämning. Hur är mimiken, gester och - inte minst!- ögonrörelser? Den kognitiva hämningen yttrar sig i tröghet och rigiditet i tankegången. Att titta på klockan efter ett samtal och upptäcka att man suttit länge utan att mycket egentligen blivit sagt kan ibland vara diagnostiskt!*
- *Generellt ökad sårbarhet för negativa intryck: "Tål du att se krig och elände på TV-nyheterna?"*
- *Påtaglig ambivalens inför vardagliga beslut.*
- *Förlust av intresse och glädje för sådant som annars är intressant såsom fritidsintressen, umgänge osv. Efterfråga aktivt patientens fritidsintressen och efterhör om dessa utövas just nu! Oförmågan att känna kan vara mer framträdande än nedstämdhet, och mycket smärtsam (anaesthesia dolorosa).*
- *Minskat sexuell intresse.*



En ofta förekommande tanke hos djupare deprimerade personer är att vara en lögnare, eller omgiven av lögn, ett spel. Inget är riktigt sant eller värt någonting. Känslan finns mycket väl beskriven i den berömda dikten "Mjältsjukan" av Esaias Tegner:

*Jag såg åt jorden, hon var grön och härlig, och Gud var god  
och människan var ärlig  
Då steg en mjältsjuk svartalf upp, och plötsligt bet sig den svarte  
vid mitt hjärta fast  
och se, på en gång blev allt tomt och ödsligt, och sol och stjärnor  
slocknade i hast...*

— — —  
*Och själva dikten! Dess lindansarmöda, dess luftsprång har jag sett mig  
mätt uppå  
Dess gyckelbilder tillfredsställa ingen, lösskummade från ytan utav tingen.  
Dig människosläkte, dig bör jag dock prisa, Guds avbild du, hur träffande,  
hur sann!  
Två lögner har du likväl till att visa, en heter kvinna och den andra man...*

Ordet "Gyckelspel" har för mig fått representera denna känsla.

### *Differentialdiagnoser:*

Inte minst viktig är den depression som presenterar sig i bilden av en akut psykos, och som vid debuten kan vara oerhört svår att skilja från en schizofren sådan. Det psykotiska, "märkliga" dominerar symtombilden. Patienten ger dålig kontakt, har vanföreställningar, kanske rösthallucinos. Rörelsemönstret är förlångsamt, präglad av hämning och ambivalens. Denna typ kan debutera i alla åldrar, men särskilt hos ungdomar blir avgränsningen mot schizofreni svår. Här blir en objektiv anamnes från anhöriga av oerhörd vikt. I DSM IV finns i "diagnosträden" en mycket tydlig markering av att:

- *Schizofreniform psykosdiagnos ej får ställas om förstämningssymtom (bestående symtom på mani eller depression) finns samtidigt och den totala durationen av de psykotiska symtomen är kort i jämförelse med förstämningen.*
- *Schizofreniform psykosdiagnos kräver att psykotiska symtom förelegat även utan påtagliga förstämningssymtom.*

Vanföreställningarna vid depressiv psykos handlar vanligen om synd, skuld, sönderfall och död i olika tappningar. Viktigt att i status notera detta. Förlopp, förekomst av förstämningssymtom och innehållet i vanföreställningar och hallucinos blir alltså centralt för diagnosen vid oklar psykotisk symtomatologi.

### Ytterligare differentialdiagnoser:

- *DEPRESSION SOM SIMULERAR DEMENS HOS ÄLDRE. Den gamle har ganska snabbt för sämrats, blivit mera glömsk - och klagar själv mycket över detta! Vidare har förmågan att ta hand om sig avtagit, mat, hygien m m blir eftersatt. Debuten är snabbare än vid demens av Alzheimerstyp, och just att den gamle själv är bekymrad över sina kognitiva brister är en viktig skillnad. Vidare går det ofta att få fram ett depressivt tankemönster. OBS att samtidig förekomst av bägge tillstånden är vanligt, och depressiva symtom kan kräva behandling även vid diagnosticerad demens.*
- *MB PARKINSON. Stelheten påminner om den depressiva hämningen. Liksom vid demens är comorbiditeten hög - 40% av Parkinsonpatienter har associerade depressiva symtom.*
- *THYREOIDEARUBBNINGAR. Den oro och obehagskänsla som finns vid hyperthyreos kan simulera en agiterat depressiv bild, hypothyreosen ger mer nedstämdhet och håglöshet. Viktigt! Även en måttlig hypothyreos kan minska effekten av insatt litiumprofylax!*
- *HORMONELLT BETINGADE DEPRESSIVA SYMTOM. Den gestagena dominansen premenstruellt eller vid hormonbehandling kan ge tydliga depressiva symtom, antingen cykliskt eller kontinuerligt, beroende av genes.*
- *CEREBRALA LESIONER. Ger i typfallet mer blödighet än klassiska depressions-symtom. DT skulle skall ingå i utredningen vid oklara symtom. OBS! att även depressiva tillstånd på organisk grund (t ex efter stroke) kan ha god effekt av antidepressiv behandling.*

## Utredning:

- *Det viktigaste är fortfarande en noggrann anamnes, inte minst från anhöriga, aktuell sjukdomsförlopp och status. I anamnesen är hereditet och förekomst av tidigare depressiva perioder viktiga uppgifter, liksom personlighet och tidigare sätt att hantera konflikter och problem. Att få en bild av den friska personen, och högsta eller normala funktionsnivå är oerhört viktigt. Aktuella svårigheter i livet måste kartläggas. Vad gäller aktuellt förlopp används det kriterietänkande som finns uttryckt i DSM IV, och symtom på depression värderas oberoende av tänkbara utlösande orsaker. Beträffande status kan tilläggas att bilden ofta är långt ifrån tydlig, och man bör inte lita på sin förmåga att utifrån ett fåtal möten utesluta behandlingsbar depression.*
- *Läkemedelsanamnes är viktigt. Depressionsutlösande farmaka är exempelvis betablockerare, eller hormonbehandling med gestagent innehåll (även spiral).*

I typfallet kan diagnos ställas enbart på anamnes och status.

Vid osäkerhet kompletteras med somatisk utredning:

- *Thyreoidaprover - frikostigt!*
- *Allmänna screeningprover kan ge viktig information. Leverprover kan ge antydning om pågående alkoholmissbruk, och depressivitet kan också förekomma som paramalignt fenomen. (Läs om asteniskt depressiva syndrom i Ottosons lärobok!)*
- *DT skalle, i förekommande fall EEG (fr. a. vid uttalad affektlabilitet).*
- *OBS! Moderna blodflödesmätningstekniker såsom Spect kan visa starkt nedsatt cirkulation cortikalt vid depression och kan idag inte med någon säkerhet användas för att differentiera mot organiska tillstånd.*
- *Liquorundersökningar av monoaminmetaboliter kan vara aktuellt i ett fåtal fall.*

- *MAO-aktivitet i trombocyter är kanske ett lättillgängligare mått på serotenerg dysfunktion. Detta ligger ännu så länge på forskningsplanet, men man har sett tydliga samband mellan låg halt av denna och olika beteendestörningar, kopplade till sannolik underfunktion i de serotonerga systemen. Detta prov kan också användas som utgångsvärde inför behandling med MAO-hämmare. C:a 75%-ig hämning eftersträvas. Enkelt blodprov, skickas med särskild remiss till Mölndals sjukhus.*
- *Skattningsskalor: I de fall vi vill följa patienterna med skattningsskalor bör vi använda de skalor som rekommenderas av Svenska Psykiatriska Föreningen, vilka är: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) med 10 items och Hamilton Rating Scale för depression med 17 items.*

Användandet av skattningsskalor betonas i Läkemedelsverkets Workshop 1995, och var tema för SPF:s vintermöte 1996. Jag vill också rekommendera boken "Psykiatrisk egenbedömning" (+ självskattningsskala) av Pär Svanborg och Marie Åsberg, som finns att rekvirera från Lundbeck Läkemedel.

### 3: Synpunkter på omhändertagande och val av vårdform. Suicidriskbedömning.

Om patienter med misstänkt depression blir aktuella via remiss eller telefon bör ärendet prioriteras högt, och en första kontakt helst erbjudas inom en till två veckor, beroende av svårighetsgrad. Allt som inger misstanke om psykotisk valör eller annat talande för hög suicidrisk är givetvis ett extra observandum, och motiverar ingripande samma dag.

**A. Söker patienten på distriktsläkarmottagningen** bör han eller hon i okomplicerade fall kunna handläggas där. De inledande behandlingsprinciperna är de samma oavsett vårdnivå. Indikation för remiss till psykiatri är exempelvis terapivikt på förstahandsval, behov av psyko-terapeutisk intervention, misstänkt bipolaritet och svårare fall där inläggning övervägs.

**B. Om patienten blir aktuell på ett psykiatriskt öppenvårdsteam** bör man i val av första kontakt utgå från den problematik som är central för patienten, även om en underliggande depression redan inledningsvis kan misstänkas. Exempelvis bör den som presenterar problem på arbetsplatsen eller i hemförhållandena få möta en samtalspartner med intresse och kunskap inom dessa områden. Det är nödvändigt att samtliga medarbetare på ett team har grundläggande kunskaper om depressioner och vaksamhet på deras mångfasetterade yttringar. Vid all (även svag) depressionsmisstanke görs läkarbedömning så snart som möjligt för ställningstagande till parallell antidepressiv medicinering. Kontinuitet, utvärdering och behandlingsallians blir nyckelord. Insatt antidepressiv behandling bör följas upp efter c:a en vecka, då biverkningarna är värst, och en lämplig form för medicinering initialt är veckovis medicinering. Dosettindelning kan synas något förmyndaraktigt men fyller flera positiva funktioner. Dosjusteringar underlättas, risken för intoxikationer minskas. Vidare kan medicindelningen tjäna som ett "alibi" för en kontinuerlig kontakt, i de fall patienten känner sig tveksam till detta.

De flesta brukar uppfatta delningen som något positivt.  
All inblandad personal måste få möjlighet att tillägna sig grundläggande psyko-farmakologiska kunskaper.

Att i någon form hålla kontakt med patienten veckovis för att utvärdera behandlingen och ge det stöd patienten behöver tills tillståndet stabiliserats bör vara målsättningen oavsett vårdnivå. Svåra fall kan kräva ännu tätare kontakt.

Behandlande läkare (PAL) hålls kontinuerligt underättad och träffar patienten vid behov.

Först när stabil förbättring uppnåtts kan kontakten glesas ut. Att patienter går månadsvis med kvarstående depressiva symtom utan att nya behandlingsstrategier prövas bör inte förekomma. Recept på något antidepressivum och återbesök efter en månad är inte heller överensstämmande med de här skisserade behandlingsprinciperna.

**C.** På den psykiatriska akutmottagningen blir frågan om inläggning alternativt poliklinisk kontakt central. Lättare och måttliga depressioner går oftast bra att behandla i poliklinisk praxis. Det viktiga blir att försäkra sig om att uppföljning kan ske inom snar framtid, och internremissen från juren till teamet kan med fördel kompletteras med en muntlig kontakt, enklast per telefon. Huruvida antidepressiv behandling skall inledas på juren eller om man skall överlåta till teamets läkare att ta ställning till detta blir en bedömningsfråga. *För* att inleda på juren talar stort subjektivt lidande för patienten, positiv inställning till medicinering samt - framförallt - tidigare positiva erfarenheter av antidepressiv behandling. *Mot* talar oklar symtombild och osäkerhet beträffande uppföljning eller preparatval. *OBS! Ingen medicinering får inledas utan att uppföljning är säkerställd!* Ett sätt kan vara att jourläkaren själv följer upp efter en vecka och därefter överremitterar.

**Inläggningsindikationer** är psykotiska drag, suicidrisk eller i övrigt djupare symtomatologi som gör att man överväger mer aktiva behand-

lingsformer som ECT och infusionsbehandling. Detta kan även gälla vid i sig lindrigare symtom men utebliven effekt av given behandling i öppen vård, exempelvis om patienten har svårt att medverka. Sviktande socialt nätverk, sekundärt missbruk som försvårar behandlingen och uttalade sömnsvårigheter är annat som kan vara skäl till inläggning. Om inläggning sker och behandlingsbehovet inte är akut, är det en fördel att överlåta valet av antidepressiv behandling på ordinarie läkare.

**Suicidriskbedömning** är en viktig - och svår - del av depressionshandläggningen. För att kunna diskutera detta med patienten krävs att en god relation etablerats. En lösryckt fråga om suicidtankar får sällan trovärdigt svar, men om patienten under samtalets gång uttrycker hopp-löshets- och meningslöshetskänslor (anaesthesia dolorosa!) kan man fånga upp detta med följdfrågor: "Känns det så svårt att du någon gång funderat på att du inte orkar leva vidare" eller från någon liknande formulering successivt närma sig mer konkreta frågor om suicidtankar och -planer. Kanske ännu viktigare än vad patienten faktiskt säger, kan vara att lyssna efter den tankevärld som förmedlas. Om patienten har psykotiskt färgade tankar runt begångna synder och förestående straff skall man räkna med suicidrisk även om patienten skulle förneka sådana tankar. I sådana fall är extravak ofta påkallat.

En särskild riskgrupp är män, även yngre, med depression som aktualiseras efter suicidförsök. Detta belyses i en doktorsavhandling av Peter Nordström, Karolinska institutet 1995. Exempel:

*En c:a 40-årig sammanboende familjefar söker pga sömnstörning i vad som framstår som en krissituation, med utåt sett relativt måttliga depressionssymtom. Det framkommer att han nyligen gjort ett avbrutet försök att gasa ihjäl sig i bilen. Detta tar han nu fullständigt avstånd ifrån, vill även bagatellisera. Inlägges för antidepressiv behandling. Efter 4 dygns vård suiciderar han genom strangulation på avdelningen.*

## 4. Psykoterapeutiska behandlingsmetoder

Lärostriden mellan psykologiska och biologiska skolor som tidigare ofta förlamade behandlingsklimatet har allt mer kommit att ersättas av en mindre dogmatisk hållning. Aktuell forskning visar övertygande, att bästa effekt av behandlingen nås om ett genomarbetat psykologiskt omhändertagande, i vissa fall specifika terapeutiska tekniker, och somatisk antidepressiv behandling får komplettera varandra.

Det är oerhört viktigt att förmedla till patienten att det inte finns någon motsättning mellan psykologiska konflikter, bearbetning av dessa och biologisk behandling. Här har vi en stor pedagogisk uppgift.

**En stödjande kontakt** är alltid påkallad. Depressionen innebär ett stort lidande, och man behöver mycket stöd, uppmuntran och tröst under tiden den pågår. Pedagogiska klarlägganden, "vikarierande hopp", försäkran att det hela kommer att gå över kan förhindra suicid. Det är viktigt med kontinuetet, då ofta en deprimerad person kan låta sig lugnas för stunden, men lämnad åt sig själv tar de depressiva tankarna överhanden.

Såsom nämnts är det ytterst viktigt att patientens aktuella livssituation på ett sakligt sätt kartläggs, så att konfliktområden som underhåller eller fördjupar symtomen undersöks.

Här är det en grannliga uppgift att kryssa mellan att å ena sidan inte låta sig dras med i en depressiv verklighetsuppfattning, å andra få patienten att känna att hans/hennes upplevelser tas på allvar. Vid samtidig förekomst av djupare depressiva symtom är det dock viktigt att i de allra flesta fall hjälpa patienten att "övervintra", att inte fatta stora och avgörande beslut innan depressionen är hävd.

Specifika tekniker för psykoterapeutisk behandling av depression finns. De mest omtalade är kognitiv terapi och IPT, Interpersonell psykoterapi

**Kognitiv psykoterapi**. Denna bygger på grundantagandet att negativa tankar är del i de mekanismer som utlöser depressionen och vidmakthåller den. Därmed bör också en aktiv och medveten påverkan av tanken kunna lindra eller häva depressionen. Resultaten vid behandling av lättare och måttliga depressioner är goda. Den specifika tekniken gör metoden användbar i forskningssammanhang. För vidare läsning rekommenderas boken *Kognitiv psykoterapi i klinisk tillämpning*, var god se litteraturförslagen.

**IPT, Interpersonell psykoterapi**, är en manualstyrd behandling med fokus på mellanmänniska relationer. Metoden kommer ursprungligen från USA och har använts en hel del i forskningssammanhang. Intressant nog har IPT och kognitiv terapi vid jämförande undersökningar varit exakt lika effektiva, trots metodernas olikheter. Metoden har än så länge ringa spridning i Sverige.

**Renodlad insiktsterapi på dynamisk grund** är sällan ett första handsval vid depression. Det arbete och de ofta smärtsamma genomarbetningar av inre konflikter sådan behandling innebär orkar den deprimerade i flertalet fall inte med. Vid djupare depressioner är denna metod närmast kontraindicerad. Insiktsterapi kan dock vara indicerad i ett senare skede, om de identifierade "övervintrade" konfliktområdena kvarstår efter att den kliniska depressionen är hävd.

# 5: Preparatöversikt

## - behandling av depression

Arsenalen av antidepressiva farmaka har vuxit snabbt på senare år, och vi har fått en helt annan bredd på repertoaren än tidigare. Följande översikt baseras på en indelning efter graden av serotonerg respektive noradrenerg funktion, då detta har betydelse för valet av preparat, framförallt vid samtidiga symtom på ångest- eller tvångssyndrom (se vidare nedan). I beskrivningen har jag försökt att översiktligt få med sådant, som innebär praktiska skillnader i handhavandet av preparaten såsom verkningsmekanism, biverkningar, interaktionsrisker och grad av sedation, dock utan anspråk på fullständighet. Angivna metaboliseringsvägar avser huvudsakliga vägar för respektive preparat. För mer utförlig preparatbeskrivning hänvisas till FASS.

### Översikt:

Verkningsmekanism	Huvudsaklig verkan på:		
	(I) Serotonin	(II) Bägge	(III) Noradrenalin
Återupptagshämning	SSRI Klomipramin Venlafaxin	Amitriptylin Imipramin	Lofepramin Maprotilin Nortriptylin
Återupptagshämning + receptorblockad	Nefazodon		
Receptorblockad		Mirtazapin	Mianserin
MAO-hämning	Moklobemid Fenelzin, Tranylcypromin		

## *1. Specifikt eller övervägande serotonergt verkande medel:*

### **SSRI: (SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS)**

CITALOPRAM (Cipramil) Hög serotonin-specificitet, god tolerabilitet och, liksom övriga SSRI, låg toxicitet. Få interaktioner genom att det metaboliseras via CYP 2C19, en väg som få andra psykofarmaka utnyttjar.

FLUOXETIN (Fontex, Seroscand, Cramin) "Prozac" som satte igång lyckopillersdebatten. Den mest påtagliga skillnaden mot andra SSRI är betydligt längre halveringstid. Binder kraftigt till CYP 2D6, höjer därmed S-konc av bl.a. TCA och flera neurolooptika. Den omfattande internationella erfarenheter ökar sannolikheten att hitta dokumentation rörande specifika frågeställningar. Enda SSRI-preparatet för vilket generell viktminskning visats (övriga SSRI generellt viktneutrala).

FLUVOXAMIN (Fevarin) är det SSRI-preparat som har den längsta erfarenheten bakom sig. De gastrointestinala biverkningarna förefaller mer uttalade än med övriga medel. Vissa Indikationer på lägre frekvens sexuella biverkningar än övriga SSRI finns dock. Binder kraftigt till CYP 1A2, vilket metaboliserar clozapin samt tertiära aminer som amitriptylin, imipramin och klomipramin. Däremot mindre påverkan på CYP 2D6, därmed mindre påverkan på sekundära aminer som nortriptylin och desmetylklomipramin.

PAROXETIN (Seroxat) Det SSRI som binder starkast till CYP 2D6, som metaboliserar bl.a. sekundära aminer (jfr ovan). Det mest potenta medlet med hänsyn till serotoniaterupptagshämning.

SERTRALIN (Zoloft) Det är svårt att peka på något som avgörande särskiljer preparatet från övriga, men vi har här ytterligare ett alternativ i arsenalen, vilket kan vara värdefullt på grund av individuella skillnader vad gäller respons och biverkningskänslighet mellan olika patienter. Interaktionsrisken förefaller låg.

## **SEROTONINÅTERUPPTAGSHÄMMARE MED RECEPTORBLOCKAD:**

NEFAZODON (Nefadar) utövar en svag hämning på serotoninåterupptaget, i viss mån noradrenalinupptaget, och blockerar 5 HT<sub>2</sub>-receptorer, vilka anses ha betydelse för bla a sexuell dysfunktion och andra oönskade effekter av ökad serotoninaktivitet såsom agitation och sömnstörning. I gengäld uppges huvudvärk, yrsel och kanske framförallt sedation vara vanligare än med SSRI. Huvudsakl. metabolism via CYP 3A4, höjer nivån av terfenadin (Teldanex), triazolam (Halcion) och alprazolam (Xanor). Metaboliten mCCP går via CYP 2D6.

## **TCA:**

KLOMIPRAMIN (Anafranil, Klomipramin NM Pharma) Referenssubstans som fortfarande har en given plats i arsenalen. Unikt bland tricyklica pga sin kraftigt serotonerga verkan, har därmed vidgade indikationsområden. förstahandsval vid depression med samtida symtom av fobisk karaktär, tvång eller panikattacker. Även biverkningsmässigt framkommer den serotonerga profilen, utöver klassiska TCÄ-biverkningar. Ej påtagligt sederande. Tertiär amin, metab. av CYP 1A2 och 2D6.

## **SNRI: (SEROTONIN NORADRENALIN REUPTAKE INHIBITOR)**

VENLAFAXIN (Efexor) Verkningsmekanismen är, liksom för traditionella tricyklica, återupptagshämning för serotonin och noradrenalin, med viss övervikt för serotonin. Saknar effekt på kolinerga, alfa-adrenerga och histaminerga receptorer, och biverkningsmönstret liknar därmed SSRI-preparatens. Erbjuder ett intressant alternativ i högre dos vid behandling av djupare melankolier. Bt-stegring vid hög dos förekommer i enstaka fall, och Bt bör kontrolleras under sådan behandling. Metaboliseras huvudsakligen av CYP 2D6.

## *II. Medel med jämbördig effekt på Serotonin- och Noradrenalinsystemen.*

### **TCA:**

AMITRIPTYLIN (Saroten, Tryptizol), referenssubstans som fortfarande används vid djupa depressioner med sömnstörning som framträdande symtom, på grund av sina sederande egenskaper. Brett aktivitetspektrum. På senare år ifrågasatt framförallt pga kardiotoxicitet och uttalade antikolinerga biverkningar. Välkänt samband mellan effekt och serumkoncentration. Vid konc. bestämning skall halten av såväl amitriptylin samt huvudmetaboliten nortriptylin bestämmas. Tertiär amin, metab av CYP 1A2 och 2D6.

IMIPRAMIN (Tofranil) "Originalen" från 1959. Likartad effektprofil som amitriptylin men mindre sederande. Den förmodligen mest använda referenssubstansen. Tertiär amin, jfr amitriptylin och klomipramin.

TRIMIPRAMIN (Surmontil) skiljer sig en del från andra tricycliska antidepressiva. Strukturella likheter med levomepromazin (Nozinan). Den antidepressiva effekten är omdiskuterad, men preparatet har en nisch genom sina ångstdämpande och sömngivande egenskaper.

### **MAO-HÄMMARE:**

MOKLOBEMID (Aurorix). Den moderna reversibla, specifika MAO-A hämmaren uppvisar en gynnsam biverkningsprofil, bland annat mindre sexuella biverkningar än andra serotonerga preparat. Uppfattas av många som mindre effektivt än SSRI-preparaten. Bör dock inte glömmas bort som alternativ på grund av sin annorlunda verkningsmekanism, som i enskilda fall kan ge mycket god effekt även där annan behandling misslyckats.

FENELZIN (Nardil) och TRANLYCYPROMIN (Parnate) är icke-selektiva MAO-hämmare som kan erhållas på licens. Med licensen följer produktmonografi och dietlista (en modernare sådan bifogas). Sannolikt underutnyttjade alternativ i behandlingsresistenta, atypiska fall.

## **RECEPTORBLOCKERARE:**

MIRTAZAPIN (Remeron). Blockad av alfa2-receptorer ger ökad noradrenalinfrisättning (jfr mianserin), stimulerar sannolikt även serotoninneuron. 5HT2- och 5HT3-blockad minskar serotonerga biverkningar (jfr nefazodon). Metaboliseras via CYP 1A2, CYP 3A och CYP 2D6. Initial trötthet och viktuppgång är de vanligaste biverkningarna.

### *III. Övervägande noradrenerg profil:*

#### **TRI- OCH TETRACYCLISKA ANTIDEPRESSIVA:**

LOFEPRAMIN (Tymelyt) har tydlig noradrenerg profil, är måttligt sederande, lågttoxiskt i överdos. Intressant är att lofepramin i flera retrospektiva suicidundersökningar utmärkt sig för låg risk (kan tyda på gynnsamt förhållande effekt - toxicitet).

MAPROTILIN (Ludiomil), tetracyclisk struktur och det mest specifikt noradrenerga preparatet, vilket kan vara intressant vid kombinationsbehandling. Kombination av maprotilin och klomipramin i infusionsform används på kontinenten vid refraktära tillstånd. Sederande, i detta avseende jämförbart med amitriptylin.

NORTRIPTYLIN ( Sensaval), 1:a metabolit av amitriptylin, sekundär amin. Mindre sederande och antikolinergt, och väljes i de fall inte den dämpande komponenten bedömes önskvärd. Effekt av kombinationsbehandling med SSRI vid terapirefraktära tillstånd har beskrivits. Det bäst utforskade medlet vad gäller terapeutiskt "fönster" för plasmakoncentration och samband mellan S-koncentration och effekt, vilket svensk forskning bidragit till. Metaboliseras av CYP 2D6.

## RECEPTORBLOCKERARE:

MIANSERIN (Tolvon) Annorlunda verkningsmekanism genom att minska presynaptisk negativ feedback via alfa2-blockad, vilket ökar noradrenalin-transmissionen. Detta i kombination med med den noradrenerga profilen gör preparatet intressant vid kombinationsbehandling. Förekomsten av - i sällsynta fall - agranulocytos manar till viss försiktighet. Biverkningsprofilen i övrigt är gynnsam: Ytterst få biverkningar utöver sedation, något som också kan vara värdefullt vid sömnstörning. Högre dosering än i FASS förekommer.

## EXEMPEL PÅ DOSERINGSFÖRFARANDE:

Citalopram/paroxetin: 1/2 tabl à 20 mg dagl i 3 dgr (till frukost), därefter 1 tabl dagl. Efter c:a 3 veckor ställningstagande till höjning till 11/2 - 2 tabl. OBS att vi ännu ej känner ekvipotenta doser mellan preparaten, sannolikt motsvarar 20 mg paroxetin en något högre dos citalopram. Effekten kan utvärderas efter 4-6 v.

Grundprincipen för övriga SSRI bör rimligen vara densamma. Fluoxetins doseringsområde är detsamma som för de förstnämnda. För fluvoxamin rekommenderas behandlingsdos runt 150 mg och upptrappning från 50 eller ev 25 mg, detta för att undvika gastrointestinala biverkningar. 100 mg kan sannolikt jämföras med 20 mg av citalopram. Doseringen för sertralin ligger likaså mellan 50 och 200 mg. Jämförelser mellan olika preparat försvåras av att ekvipotenta doser ej är kända, vilket är ett argument för att som kliniker hålla sig till några få förstahandsval, för att få en känsla för doseringen av dessa till olika patientgrupper.

Nefazodon inleds med 50-100mg x 2, normal behandlingsdos är 200mg x 2.

För venlafaxin förefaller ökad dos tydligare än för SSRI vara associerad till bättre effekt. I normalfallet inleds behandling med 37,5 - 75 mg x 2. Vid svårare depressioner kan dock dosen relativt snabbt (inom 1-2 veckor) trappas upp till 225-375 mg/d, fördelat på två doser.

Nor-/amitriptylin, klomipramin: En tabl (25 mg) t.n dag 1, dag 2 tas två tabl t n och dag 3 tas tre tabl t n (75 mg). Avvakta på denna dos tills återbesöket en dryg vecka efter insatt behandling. Då tas en s-koncentration, dosen justeras dock i samb med besöket med ledning framför allt av biverkningsbildn. Muntorrhet är ett kvitto på något så när adekvat koncentration och bör alltså föreligga. Normalt eftersträvas doser mellan 100 och 200 mg.

När svaret kommit kan slutjustering göras. Även om kinetiken inte är helt linjär kan man få god vägledning. Adekvat behandlingsdos bör alltså vara uppnådd c:a 2 veckor efter insatt behandling. Utvärdering kan göras efter 4-5 v. Detta doseringsförfarande med TCA, som rekommenderades i Läkemedelsverkets workshop 1992 är tilltalande dels därför att en försiktig insättningsdos mildrar de initiala biverkningarna, och trots de stora individuella skillnader som finns vad gäller läkemedelsmetabolism (nära var 10:e patient avviker kraftigt från det normala) kan vi med stor säkerhet ha uppnått en adekvat behandlingsdos redan efter 2 veckor. Jämfört med om serumkonc.bestämning först görs då problem uppstår kan säkerligen mycket tid sparas för patienten. Motsvarande vägledning till doseringen finns inte ännu beträffande de moderna preparaten men förhoppningsvis kommer man framgent att också för dessa medel kunna identifiera optimala serumnivåer.

Moklobemid ges oftast i doser mellan 450 och 600mg/d, fördelat på två doser. Behandlingsdos kan sättas in direkt.

Mianserin behöver ofta trappas upp långsamt på grund av kraftig initial sedation, behandlingsdoserna kan dock behöva överskrida de gängse. Internationellt är 150 mg per dygn inget ovanligt. Ges med fördel till natten, och tolereras oftast förvånansvärt väl (normaldos 30-90 mg).

Mirtazapin doseras 15-45 (60) mg t n, dosupptrappning pga initial sedation.

## 6:1 Akutbehandling - preparatval.

Kunskaperna om olika antidepressiva medels inbördes effektivitet är ännu så länge otillräcklig. Flertalet studier, i huvudsak utförda på patienter i öppen vård, visar på likvärdig effekt av i stort sett alla antidepressiva. Att detta inte motsvarar den kliniska verkligheten, särskilt inte för en enskild patient, torde dock vara uppenbart.

De största grupperna idag är fortfarande SSRI och TCA. Dessa får därför tjäna som utgångspunkt för resonemanget.

Studier på ineliggande, djupare deprimerade patienter utförda av DUAG, Danish University Antidepressant Group, och en jämförelse mellan fluoxetin och nortriptylin på äldre, hjärtsjuka, djupare deprimerade patienter, har visat bättre effekt för TCA än moklobemid och de selektiva serotoninåterupptagshämmarna vid dessa tillstånd. Detta förefaller gälla även för venlafaxin i högre dos, och tillgängliga data talar alltså för att man vid djupare melankolier bör välja preparat med effekt på såväl serotonin- som noradrenalinsystemen.

Tillkomsten av de selektiva serotoninåterupptagshämmarna har aktualiserat bredare indikationsområden för antidepressiv medicinering än de klassiska depressionerna såsom panikångestattacker, olika typer av fobiska tillstånd och tvångssyndrom. Det är välkänt sedan tidigare att klomipramin har överlägsen effekt på dessa tillstånd jämfört med mer noradrenerga preparat, och effekten anses kopplad till den serotonerga effekten. Detta har gjort att kliniker i allt större utsträckning kommit att pröva framförallt SSRI-preparaten på dessa tillstånd, ofta med god effekt och dokumentationen inom detta område ökar. I depressionsdiagnostiken rör vi oss ofta med blandtillstånd eller *comorbiditet*, och förekomst av denna typ av symtom bör sannolikt föranleda val av ett preparat med mer serotonerg profil.

Vid val bland de tricykliska medlen framstår följande faktorer som väsentliga:

1. Dokumentation och erfarenhet, även lokalt.
2. Kända förhållanden betr korrelation serumkoncentration - effekt.
3. Grad av serotonerg effekt.
4. Grad av noradrenerg specificitet (kan vara intressant vid kombinationsbehandling).
5. Grad av sedation, ångestdämpning och därmed sömngivande effekt.

Tricykliskas biverkningsmönster är välkänt. Det förtjänar dock att påpekas att biverkningarna inte är relaterade till den noradrenerga effekten, utan beror av effekt på kolinerga, histaminerga, alfaadrenerga och även serotonerga receptorer. De rena noradrenalin-återupptagshämmare som prövats har uppvisat ytterst ringa biverkningar.

Mina personliga förstahandsval ur TCA-gruppen har blivit klomipramin och nortriptylin. Båge har väl studerat samband mellan effekt och serumkoncentration, inget av dem är särskilt sederande.

SSRI- gruppen förefaller generellt inbördes likvärdig. Eftersom preparatgruppen är relativt ny blir det ännu viktigare än med TCA att koncentrera sig på några preparat, för att bygga upp en erfarenhet av dessa. En skillnad gentemot TCA som grupp är dock preparatens inbördes stora kemiska olikheter, vilket möjligen innebär större individuella skillnader i respons hos enskilda patienter, samt skillnader i interaktionsmönster. Dessa skillnader ger inte automatiskt något preparat försteg framför något annat, men bör uppmärksammas, särskilt vid kombinationsbehandling. Kunskapen inom detta område växer snabbt.

Biverkningarna är generellt mildare än med TCA. Typiska klassbiverkningar är mag-tarmbesvär i form av illamående och ospecifikt obehag, svettningar och - inte minst viktigt - sexuella biverkningar. Det sistnämnda är ett svärvärderat problem, men påverkan förefaller gälla både sexuell lust och orgasmförmåga. Vissa patienter kan reagera med

accentuerad ångest i början av behandlingen (liksom med klomipramin) och störd nattsömn. För att minimera biverkningarna tas SSRI-preparat på morgonen, tillsammans med mat (detta i motsats till TCA, som samtliga kan ges som engångsdos till natten).

Moklobemid och Mianserin framstår som biverkningsmässigt milda alternativ till SSRI resp. TCA.

Utifrån lokal tradition kan det vara en fördel, att man på den egna kliniken enas om 4-5 förstahandsalternativ och bygger upp en erfarenhet kring dessa, utan att därmed glömma värdet av övriga alternativ i svårbehandlade eller biverkningskänsliga fall.

#### **NYARE PREPARAT**

Nefazodon, venlafaxin och det helt nyligen introducerade mirtazapin är ännu så nya att de ännu inte funnit sina respektive nischer. Preliminärt framstår nefazodon som ett alternativ till SSRI vid besvärande serotonerga biverkningar såsom sexuell dysfunktion och venlafaxin som ett biverkningsmässigt mildare, men effektmässigt jämförbart, alternativ till klomipramin. Mirtazapin förefaller vara ett intressant alternativ till amitriptylin.

#### *Exempel på behandlingsstrategier (1:a handsval):*

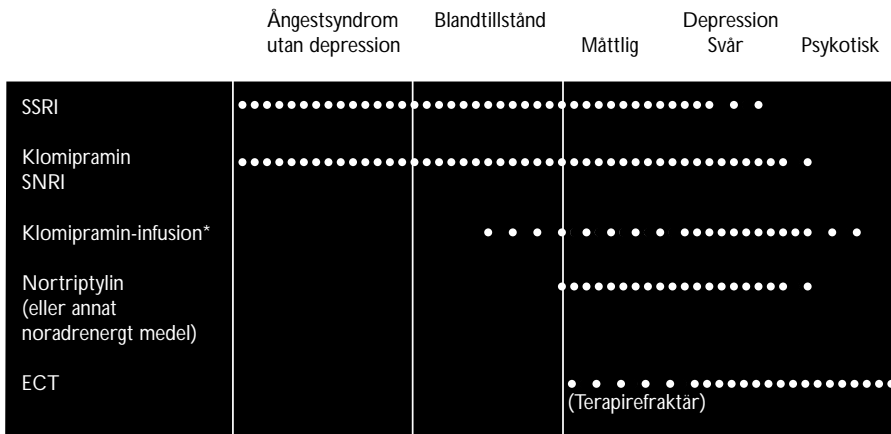
1. PATIENT MED MÅTTLIG DEPRESSIV SYMTOMATOLOGI, OSPECIFIK ÅNGEST OCH BENÄGENHET FÖR FOBISKA REAKTIONER/PANIKATACKER: SSRI (ssk om tidigare besvärande biverkningar av klomipramin).
2. SÅSOM OVAN MEN MER UTTALADE DEPRESSIONSSYMTOM: Klomipramin (om pat ej är negativ till detta).
3. EGENTLIG DEPRESSION AV MER KLASSISKT SLAG MEN MÅTTLIGT DJUP, PAT FORTFARANDE SOCIALT FUNGERANDE: Nortriptylin alternativt SSRI. Patientens tidigare erfarenheter viktiga: Har pat pos erfarenheter av

TCA sedan tidigare finns ingen anledning att byta, finns minnen av "hemska" biverkningar prövas SSRI.

4. SOM OVAN + UTTALAD SÖMNSTÖRNING, ORO OCH ÅNGEST, PAT SJUKSKRIVEN: Amitriptylin (generellt dock ej förstahandsmedel).

5. EGENTLIG DEPRESSION MED MELANKOLI, INLÄGGNINGSFALL: Nortriptylin eller klomipramin. Ofta aktuellt med klomipramin i infusion pga snabbare tillslag eller ECT - se nedan.

Tänker man sig ett kontinuum mellan ångest- och depressionstillstånd kan följande bild tjäna som ett stöd för minnet. (Användningsområdet markeras med ●●●●●●)



\* Klinisk erfarenhet, dokumentation saknas dock (se sid 28).

Komplettering med bensodiazepiner i början av behandlingen är ofta nödvändig, inte minst till natten. Dessa kan med fördel ges i en upp- och nedtrappnings"kur" under några veckor, och inte "vid behov".

## 6:2 Strategier vid oacceptabla biverkningar:

Biverkningarna av alla antidepressiva är värst i början, och till stor del blir det vår uppgift att hjälpa patienten stå ut med dessa. Ofta kan det, särskilt med SSRI-preparaten (tydligt exempelvis med illamående på fluvoxamin), räcka att minska dosen under några dagar och därefter försiktigt åter trappa upp. Lyckas man ändå inte komma upp i adekvat dos bör man byta preparat, sannolikt välja något med annan profil eller verkningsmekanism. Säsom tidigare betonats kan dock även byten inom SSRI-gruppen vara befogade. S-konc bestämning kan också ge vägledning.

### *Exempel:*

1. PATIENT MED MÅTTLIG DEPRESSIV SYMTOMATOLOGI, OSPECIFIK ÅNGEST OCH BENÄGENHET FÖR FOBISKA REAKTIONER/PANIKATTACKER, INITIALT BEHANDLAD MED ETT SSRI, FÅR NÅGRA AV DE TYPISKA KLASSBIVERKNINGARNA: I första hand byte till annat SSRI, nefazodon eller moklobemid. Byte till klomipramin kan också övervägas.

2. SÄSOM OVAN MEN MER UTTALADE DEPRESSIONSSYMTOM, PAT BEH MED KLOMIPRAMIN OCH FÅR BESVÄRANDEYRSEL: Byte till SSRI eller venlafaxin.

I både dessa fall fanns indikation för ett serotonergt medel, och man prövar därför medel med sådan profil. Vid "klassisk" depressionssjukdom kan det vara en fördel att byta mellan grupperna. Vissa patienter, känsliga för just serotonerga biverkningar, kan ha lättare att tolerera exempelvis nortriptylin. Att de som inte tolererar typiska TCA- biverkningar som muntorrhet, ortostatism och obstipation erbjuds SSRI, venlafaxin eller något annat modernt alternativ är idag en självklarhet.

### 6:3 Strategier vid otillräcklig/ utebliven effekt.

Innan kombinationer eller preparatbyte övervägs, måste förstahandsvalet vara prövat i 4-6 veckor i adekvat dosering, vad gäller TCA bekräftat med serum-koncentration. S-konc bestämning av SSRI-preparat samt geno- och fenotypning avseende läkemedelsmetabolism bör också övervägas. Har SSRI valts i första hand bör sannolikt byte ske till något tricykliskt medel. Klomipramin eller venlafaxin om den serotonerga effekten eftersträvas. Mirtazapin är ett annat alternativ. Först om detta misslyckats eller pga biverkningar inte är möjligt blir kombinationer aktuella. Har tricyclika valts kan byte till SSRI övervägas om "serotonerga" symtom är framträdande. Vid djupare depressiv symtomatologi är detta dock förmodligen sällan framkomligt. Valet står istället mellan ECT, klomipramin i infusionsform och något potentieringsalternativ:

Den mest väldokumenterade potentieringen är litium, och i det fall sjukhistorien ger anledning att överväga långtidsprofilax med detta (och definitivt vid anamnes på bipolaritet då särskilt TCA bör användas med stor försiktighet!) är litiumtillägg förstahandsalternativet.

Om en psykotisk dimension finns, kan ett neuroleptikum adderas under begränsad tid. Vid agitation, oro och sömnstörning kan thioridazin (Mallorol) prövas, med beaktande av dess antikolinerga och blodtrycks-sänkande effekt. Förstahandsvalet är i flertalet fall ett tillägg av flupentixol (Fluanxol) 0,5 mg x 1-2 på förmiddagen. ECT är dock förstahandsvalet vid psykotisk depression.

Tillägg av serotoninprekursor L-tryptofan. Dosering ett dospulver 4 g/d. Smakar illa, men effekt finns beskriven. Kan även fås i kapslar på 250 mg, vilket en del patienter föredrar. (Ex temporeberedningar).

Tillägg av trijodthyronin, Liothyronin\* 20-40 mikrogram/d uppdelat på två doser har beskriven effekt, även vid Levaxinsubstituerad hypothyreos. Intresset kring detta är växande, och effekt av lätt "översubstitution" som enda behandling vid rapid cycling har också diskuterats.

\* Indraget februari 1997 pga ojämnt hormoninnehåll.

Potentiering med buspiron (Buspar) i doser runt 10 mg x 2-3 har beskrivits kunna ge effekt i refraktära fall, särskilt som tillägg till SSRI-preparat. En färsk placebokontrollerad studie visar på förbluffande god effekt av såväl aktiv substans som placebo. Innebörden av detta är oklar.

Kombination med mianserin (Tolvon) förefaller intressant, eftersom verkningsmekanismen är annorlunda och framstår som komplementär, särskilt till SSRI.

Med sin noradrenerga och sederande effektprofil täcker mianserin för dessa "brister" hos SSRI-preparaten. Slående fallbeskrivningar finns.

Moklobemid (Aurorix) kan i utvalda fall och med stor försiktighet användas i kombinationer, men här bör man beakta risken för serotonergt syndrom samt de oroande fallrapporter som kommit om dödsfall vid endast måttliga kombinationsintoxikationer.

Andra alternativ i atypiska fall är de klassiska, irreversibla, ospecifika MAO-hämmarna fenelzin (Nardil) och tranylcypromin (Parnate) som kan erhållas på licens. Atypisk, "neurotisk" symtombild och utebliven effekt av konventionella antidepressiva (inkl SSRI) är skäl att pröva MAOI. Observera behovet av wash-outperiod och att kombinationer med andra antidepressiva bör undvikas.

Kombination av SSRI och tricyklica, särskilt de med noradrenerg profil, förefaller mycket intressant. Kanske kan man ge lägre doser av dessa och göra dem tolerabla även för dem som haft svårt att ta TCA i terapeutiska doser. Observera att SSRI preparat som hämmar CYP 2D6 och CYP 1A2 (fluoxetin, fluvoxamin och paroxetin) höjer halterna av de tricykliska medlen så som tidigare diskuterats. Försiktighet med doser och S-konc bestämning! En relativt lättstyrd kombination är: Citalopram - Nortriptylin. (Maprotilin är ett alternativ om sedation eftersträvas).

Ett mer komplicerat, men teoretiskt intressant, alternativ är tillägg av

fluvoxamin i *mycket* försiktig dos till pågående behandling med klomipramin. Man höjer därmed kvoten klomipramin/desmetylklomipramin genom hämning av CYP IA2. Ett sådant försök kräver dock noggrann serummonitorering.

Potentiering med ljusbehandling kan nämnas. Enstaka fallbeskrivningar finns.

Ovanstående kan provas, förutsatt att patientens lidande inte är allt för påtagligt. I ett stort antal fall bör man dock överväga de två sannolikt effektivaste behandlingsformerna som finns tillgängliga idag, nämligen:

1. ECT. Ingen antidepressiv behandling har i korttidsperspektivet samma dokumenterade effekt. I läkemedelsverkets workshop 1992 är ECT tydligt utsett till "steg 2" vid terapieresistens, och behåller i stort denna ställning i senare publikationer.

2. Anafranil i infusionsform. Ett mindre väldokumenterat alternativ som dock framstår som så intressant att jag väljer att presentera det först:

#### *6:4 Infusionsbehandling med Anafranil.*

Denna behandlingsform använder vi sedan några år i allt ökande omfattning på vår klinik. Dokumentationen är ganska tunn, vilket förvånar var och en som upplevt den övertygande, och många gånger mycket snabba, effekten av denna administrationsform.

Bl. a. i Schweiz, där man av ideologiska och politiska skäl varit mycket restriktiv med ECT, rekommenderas infusionsbehandling som förstahandsalternativ vid djupa depressioner och utebliven effekt av peroral behandling. Där använder man även en kombination med Ludiomil i infusion vid refraktära tillstånd.

Lena Ekerling vid Universitetssjukhuset i Linköping har en mångårig erfarenhet av behandlingsformen. Hon har berättat om i många fall

snabbare effekt än av ECT. I gynnsamma fall kan en vändning ses redan på 4:e - 5:e dagen.

Erfarenheterna på vår klinik är hittills mycket goda, och infusionsbehandling finns idag alltid med i våra överväganden när patienter blir inlagda. Både ur patientens och klinikens synvinkel blir en behandling som kan ge markant förbättring inom en vecka ett givet alternativ till peroral behandling. Likaså vid otillfredställande effekt av tablettbehandling är infusionsbehandling, liksom ECT, ett självskrivet förstahandsalternativ.

Den farmakologiska skillnaden är att man kommer förbi first-pass effekten i levern, vilket ger avsevärt mycket högre koncentration av klomipramin (renare serotoninupptagshämmare) i förhållande till desmetylklomipramin än vid peroral behandling.

Praktiskt går behandlingen till så, att infusionsvätskan (12.5 mg/ml) blandas i 500 ml NaCl, som ges under 2-4 timmar, gärna till kvällen. Blodtrycket kontrolleras före, någon gång under infusionens gång, samt efteråt. Man inleder med en låg dos, vanligen 25 - 50 mg. Dosen trappas därefter upp med 25 mg per dygn till slutdos, vanligen 150 mg/d. Därefter gives denna dos tills förbättring inträtt. Har detta inte skett inom 2 veckor bör dock diagnos och/eller strategi omprövas. Peroralt Anafranil kan trappas upp från dag 3-4 i samma takt till normal behandlingsdos, alltså vanligen 150 mg/d. Man kan alltså komma att under några dagar ge totalt 150 mg i infusion och 150 mg i tablettform per dygn. Dosen bör givetvis individualiseras liksom peroral behandling. Även höga doser tolereras vanligen förvånansvärt väl men kan ge yrsel, blodtrycksfall och i enstaka fall konfusionsreaktioner med plockighet (antikolinerg biverkan). Infusionsbehandlingen avbryts vanligen tvärt utan olägenhet, och den perorala behandlingen tar vid.

Generellt framstår biverkningarna vid infusionsbehandling som lindrigare än samma dos given peroralt, och patienter som inte tolererat TCA tidigare kan följas upp med exempelvis SSRI-preparat eller venlafaxin efter infusionen. Den enda biverkan som tydligt skiljer infusionsbehandlingen från

tabletter är tromboflebit, vilket är vanligt. Infusionsvätskan är kärleterande, och samma kärl bör ej användas mer än två, högst tre dagar i följd.

Absolut kontraindikation är känd överkänslighet mot klomipramin.

Injektionsvätskan kan även ges intramuskulärt. Litteraturen här är ännu mindre än beträffande infusionsformen. Mitt intryck är dock att detta är ett gott alternativ, särskilt till svårstuckna patienter. Doser över 50 mg (4 ml) bör delas upp i två injektionsställen.

### *6:5 ECT - elektrokonvulsiv behandling*

ECT försvarar efter snart 60 år fortfarande sin plats som en överlägset effektiv och även skonsam behandlingsmetod vid djupa depressioner. Dess största nackdel är den olustiga associationsaura som fortfarande vidlåder begreppet "elchocker", inte minst inpräglade i det allmänna medvetandet av filmen "Gökboet". I stora undersökningar har man dock inte sett större risker med ECT än den som narkosen innebär, och de vanligt förekommande minnesstörningarna är alltid övergående.

#### **INDIKATIONER:**

- *PSYKOTISKA DEPRESSIONER. Här är ECT klart överlägset TCA, som också har markant sämre effekt på depressioner av denna valör än "vanlig" egentlig depression. Om svaret normalt ligger vid 60-70%, är det vid psykotisk valör nere runt 30%. ECT däremot har mycket hög respons, uppemot eller över 90% återställda. Detta motsvarar också den kliniska erfarenheten.*
- *DJUPA HÄMNINGSMELANKOLIER, SÄRSKILT MED SUICIDRISK.*
- *DEPRESSIONER MED "EGENTLIGA" DRAG SOM EJ SVARAT PÅ ANNAN ANTIDEPRESSIV BEHANDLING.*

- *DIAGNOSTISKT OKLARA FALL, där annan strategi ej varit framgångsrik. Det ofta mycket tydliga svaret, som möjliggör diagnos "ex juvantibus" kan mycket väl försvara ett behandlingsförsök även vid oklar symtombild.*
- *Bör, liksom infusionsbehandling, övervägas i de flesta fall patienten läggs in under depressionsdiagnos. Det är tveksamt om det är försvarbart att låta patienter ligga inne och bara vänta på effekten av peroral behandling (något tillspetsat)!*
- *Övriga indikationer är bl.a. delirium acutum, katatoni, cykloid psykos med förvirringsinslag och post partum psykos/depression. En viktig indikation är också akut mani, vilket kommer att diskuteras i det avsnittet. Intressant är också att man på senare år allt mer kommit att använda ECT vid känd hjärn-skada, såsom till utvecklingsstörda med uttalade depressiva symtom och själv-destruktivt beteende eller vid depression vid demens. Resultaten har visat sig goda, och de kognitiva biverkningarna mindre framträdande än man befärat. (En dagsfärsk referens är Årsländ och Odberg, Nordisk psykiatrisk tidskrift Vol 50, No 2, 1996). Även vid svårbehandlad Mb Parkinson har ECT visat sig vara effektivt.*

## **KONTRAINDIKATIONER**

- *Enda absoluta är expansiva intrakraniella processer med ökat intrakraniellt tryck.*

## **BEHANDLINGENS GENOMFÖRANDE:**

På grund av behandlingsmetodens ofta negativa klang i det allmänna medvetandet, åligger det oss ett särskilt ansvar att vara noggranna vid indikationsställning, information och behandlingens genomförande. Den yttre miljön och omhändertagande i förberedelse- och behandlingsrum är viktigt. Informationen till patienten måste vara omsorgsfull men avdramatiserande. Något i den här stilen:

"Du kommer att få en nål i ett blodkärl, vilket faktiskt är det besvärligaste på hela behandlingen. I den ger narkosläkaren sen ett kortverkande sömmedel, och du kommer att sova 5-10 minuter. Sen ges under några sekunder en försiktig strömstimulering på huvudet, bara tillräckligt för att sätta igång en kedjereaktion av aktivitet i hjärnan. Denna aktivitet, som pågår under 1/2 till 1 minut, kan liknas vid ett motionspass för hjärnans celler, och återställer balansen i de delar av hjärnan som kan sägas ha gått i "baklås" vid depressionen. Du har också fått ett muskelavslappande medel, och ligger helt still under hela behandlingen. Efter 5-10 minuter vaknar du. Då kan du känna dig lite virrig, huvudvärk förekommer, men det går fort över. En halvtimme efter behandlingen brukar de flesta sitta och äta frukost. Eventuellt kan du känna dig lite bättre redan efter den första behandlingen, men det behövs alltid en serie behandlingar, vanligen 6-8 stycken, innan man är helt återställd och stabil. Den vanligaste biverkan är en viss påverkan på minnet, men det är visat i många undersökningar att denna påverkan alltid är övergående."

En lättfattlig information till patienter och anhöriga, "EL-BEHANDLING", finns utarbetad av professor Giacomo d'Elia och kan beställas från Lundbeck Läkemedel. Rekommenderas!

Väl diagnosen ställts och man tagit ställning till behandlingen är det ofta värdefullt att komma igång så fort som möjligt. Längre tider för observation förändrar sällan bilden och förlänger patientens lidande.

### **FÖRBEREDELSE:**

- *Information om behandlingen enligt ovan.*
- *Pat skall vara fastande från kl 24 kvällen innan.*  
ECT räknas i narkossammanhang som "mindre ingrepp" och på unga, friska personer behöver inga speciella prover tas.
- *EKG på patienter över 60 år samt vid anamnes på hjärtsjukdom.*

- *Elektrolyter på sköra patienter, vid diuretikabehandling eller annan medicinering som kan påverka elektrolytbalansen samt vid tecken till uttorkning.*

## BEHANDLINGSTEKNIK:

Tekniken vid ECT kan påverka både den terapeutiska effekten och de kognitiva biverkningarna. Ett viktigt fynd på senare år är att unilaterala behandlingsteknik med låga strömdoser (strax över kramptröskeln) ger dålig eller utebliven antidepressiv effekt. En sammanfattning:

Unilat elektrodplac låg strömdos	Bilat elektrodplac hög strömdos
<----->	
osäkrare effekt lite biverkningar	säkrare effekt mer biverkningar

Modern ECT ges med s.k Brief-pulse teknik (korta strömpulser av rektangulärt utseende, duration 0,5 - 1 ms) och EEG- monitorering. Denna är till för att fånga upp förlängd epileptisk aktivitet, ger också möjlighet att registrera kvalitativa aspekter på själva anfallet, utöver den motoriska krampens längd, vilken i sig korrelerar dåligt till klinisk förbättring. Det viktigaste förefaller vara att registrera graden av utsläckning av EEG-aktiviteten omedelbart efter krampen, vilken benämnes *postiktal suppression*.

**Elektroddplaceringen** diskuteras flitigt. De flesta är överens om att unilaterala teknik ger mindre kognitiva biverkningar än bilaterala. Effekten kan dock vara svagare, särskilt vid låga strömdoser.

Praxis på vår klinik är att i normalfallet inleda med unilaterala teknik, och successivt anpassa strömdoserna efter det kliniska svaret. Vid anmärkningsvärt dåligt resultat efter 4-5 behandlingar överväger vi att gå över till bilaterala teknik, som också ges initialt till riktigt svårt sjuka patienter.

För att dessa individualiserade strategier skall fungera krävs noggrann utvärdering av resultatet efter varje behandling.

### **SAMTIDIG MEDICINERING:**

Samtidig medicinering är också en källa till diskussion. Inga farmaka kan sägas egentligt addera till den kliniska effekten av ECT, och risk för ogynnsam interaktion finns. Dock står många patienter som blir aktuella för ECT redan på farmaka, och utsättning kan innebära svårigheter. Symtombilden kan, särskilt initialt, påkalla medicinering med neuroleptika, bensodiazepiner eller sömnmedel.

### **SÄRSKILD UPPMÄRKSAMHET BÖR RIKTAS MOT:**

- **SEROTONERGA FARMAKA INKLUSIVE LITIUM.** Iakttagelser om ökad konfusionsrisk och problem i samband med krampen finns, men också av problemfri kombination.
- **BENSODIAZEPINER** som av hävd är bannysta i ECT-sammanhang. Mer forskning på detta område torde behövas, då ångestlindring är en viktig del i den totala omvårdnaden i samband med ECT. Personligen undrar jag över förhållandet mellan bensodiazepiner givna dagen innan och barbituratet, givet strax före krampen i sömninducerande dos.
- **ANTI-KONVULSIVA** - viktigt att informera ECT-enheten, så att strömstimuleringen anpassas. Reduktion av kvällsdosen före ECT förefaller underlätta behandlingen.
- **THEOFYLLIN**, vilket sänker kramptröskeln och har varit inblandat i något av de ytterst få fall i världslitteraturen som finns där status epileptikus med fatal utgång beskrivits.

## UTVÄRDERING:

Utvärdering under seriens gång är A och O i all ECT-behandling. En övergående positiv reaktion, ibland kanske bara under någon timme efter första behandlingen, är en viktig indikation på att man är på rätt väg. Därefter kan tillståndet många gånger fluktuera under seriens gång, men betydelsen av att fullfölja behandlingen tills patienten är helt *återställd och stabil* kan ej nog understrykas. Vid typisk melankolibild bör alltid full restitution eftersträvas. För att möjliggöra utvärdering kan man med fördel ge de sista behandlingarna i serien med något längre intervall, exempelvis fredag - onsdag - måndag, gärna med möjlighet för patienten att vara hemma mellan behandlingarna.

Vid uttalat lidande hos patienten kan de inledande behandlingarna ges 3 dagar i följd. Man uppnår då ofta en snabb förbättring, men får ofta ge något fler behandlingar totalt för att nå stabilitet.

Äldre patienter med konfusionsrisk kan med fördel redan intitialt få behandlingen "fredag- onsdag - måndag".

## UPPFÖLJANDE BEHANDLING:

Tumregeln är att alla som blivit bra på ECT skall ha fortsatt medicinsk behandling riktad mot grundsjukdomen. "Enkla" depressioner kan ha god effekt av antidepressiva farmaka, vid uttalat psykotisk valör och misstanke om bipolär sjukdom väljes litium och/ eller andra stämningsstabiliserare. OBS! att överslag i hypomani under ECT-behandling antyder bipolär sjukdom. Veckorna efter behandlingen hålles en mycket tät kontakt med patienten, och tidiga recidiv möts med återupptagen behandling. Senare recidiv under pågående profylax är i flertalet fall indikation för förnyad behandling, därefter omprövning av profylaxstrategin. Underhållsbehandling med ECT bör ej glömmas bort som en möjlighet. Patienten kan då få en behandling varannan - var tredje vecka.

## 6:6 Ljusbehandling

Ljusbehandling har ännu inte vunnit allmän spridning, men på de enheter där man tillämpar och forskar kring behandlingen, som S:t Görans sjukhus i Stockholm och Universitetssjukhusen i Linköping och Lund, visar erfarenheterna på en klar effekt av behandlingsformen, 50- 80% förbättrade vid korrekt diagnos. Vissa patienter kan gå upp i hypomani, friska kontroller som behandlats har utvecklat sömnstörningar indikerande metodens kraftfullhet.

Skälet till den ringa spridningen kan tänkas vara, att effekten huvudsakligen är på en särskild form av vinterdepression, Seasonal Affective Disorder, SAD (jfr DSM IV). Dessa är i regel lindrigare än vanliga depressioner, och färre av dessa patienter söker psykiatrin. Symtombilden är också annorlunda än den vid klassiska depressioner:

- *Ökad aptit, kolhydratsug*
- *Ökat sömnbehov*
- *Viktuppgång*

Vissa likheter med björnen som skall ladda med föda inför vinterideten finns.

Behandlingen ges med en luminans av 350 cd (Candela) per kvadratmeter, vanligen under ett par timmar på morgonen. Doser och tider kan ej sägas vara slutgiltigt utprovade. Behandlingen kan ges:

- *I ett särskilt rum*
- *Med speciellt tillverkade boxar att sitta framför*
- *Med en form av "pannlampa" ritad ned mot ögonen*

Ljusinflödet mot retina anses stå för effekten, som medieras bland annat via melatonin från corpus pineale.

Intresset för ljusbehandling är växande, och kanske finns här en möjlighet för psykiatrin att nå nya grupper av patienter.

## 7. Indikationer och principer för långtidsbehandling

*"It's poor medical practice to treat a long-term disease with a short term-treatment"*

(Editorial i The Lancet 1992)

Den stora återfallsrisken, indikationer på att behandlingsbarheten minskar för varje skov och - inte minst - risken att vår behandling inducerar sjukdomens motsatta fas gör långtidsperspektivet till det kanske viktigaste - och svåraste - vid depressionsbehandling.

I engelskspråkig litteratur används begreppet "continuation treatment" för att förhindra återfall i samma episod (relapse) och "maintenance treatment" för skydd mot nya episoder (recurrence).

Använda översättningar av detta är:

continuation treatment = underhållsbehandling/fortsättningsbehandling  
maintenance treatment = episodförebyggande / förebyggande underhållsbehandling / långtidsprofylax

Eftersom *maintenance* betyder *underhåll* och "underhållsbehandling" används i två olika betydelser är risken för förväxling uppenbar. Då skillnaden mellan dessa begrepp är praktiskt viktigt, skulle jag vilja uppehålla mig vid den och föreslå:

CONTINUATION TREATMENT = STABILISERANDE ELLER UPPFÖLJANDE  
BEHANDLING  
MAINTENANCE TREATMENT = EPISODFÖREBYGGANDE ELLER LÅNGTIDS-  
(PROFYLAKTISK) BEHANDLING

## 7:1 Uppföljande behandling

Denna ges från det patienten blivit symtomfri (remission) till den tänkta tidpunkt då depressionen även utan behandling skulle varit helt utläkt (recovery). Numera anges 6 månader som normalt för denna fas, men uppfattningen att man kan behöva behandla upp emot ett år finns.

### **PREPARATVAL:**

Principen är enkel: *Att fortsätta med den behandling som fungerade i akutfasen, samma preparat och samma dos.* Om detta råder idag stor enighet.

Uppföljningen efter Anafranilinfusion är vanligen samma preparat i tablettform, men kan även vara ett SSRI-preparat eller venlafaxin. Efter ECT har man inte vägledning av akutfasen beträffande preparatval. Övervägandena blir därför mer lika dem man gör för episodförebyggande behandling (nedan).

Under uppföljningsfasen blir biverkningsmönstret allt viktigare ju längre tiden går. I akutfasen är effekten det helt överskuggande, och patienten är i allmänhet beredd att acceptera en tids fortsatt behandling med ett läkemedel som inneburit påtaglig lättnad, men med tiden blir biverkningar allt mer störande, och minnet av depressionen bleknar.

Efter ECT är en tillfrisknad patient sällan beredd att acceptera ett preparat som ger alltför besvärande biverkningar. SSRI framstår därför som förstahandsalternativ i många fall. Ofta har en ECT-serie föregåtts av ett misslyckat försök med farmakologisk behandling, kanske ett SSRI-preparat. Frågan som väcks är om ett preparat som inte räckte i akutfasen ändå kan fungera i uppföljningsfasen, eller episodförebyggande. Detta är ofullständigt känt, men förefaller fullt möjligt. Vare sig litium eller de andra stämningsstabiliserarna fungerar särskilt bra i akutfas av depression, men kan ändå ha goda episodförebyggande egenskaper.

Frågeställningen illustreras också av följande fallbeskrivning:

### **FALLBESKRIVNING:**

65 - årig kvinna som vistats de senaste 5 åren på sjukhus i bilden av en djup, psykotiskt färgad depression av klart melankolisk valör. Hon är uppfylld av skuld känslor gentemot sina barn, gör inget spontant, får bokstavligen dras upp ur sängen av personalen. Ingen av de på universitetskliniken prövade farmakologiska eller psykoterapeutiska strategierna, inklusive ett antal kombinationsbehandlingar, kan på minsta sätt påverka tillståndet. Det enda som har tydlig effekt är ECT: På denna behandling har hon blivit helt återställd, men effekten har bara varat i c:a 2 veckor, trots aktiv uppföljningsbehandling. Tillståndet såg ut att kronisera.

Efter 5 år insattes en kombination av litium, Anafranil, Tryptofan och en låg dos Fluoxetin. Litium och Anafranil styrdes med serumkoncentration. Efter en dryg månad, under vilken hennes tillstånd *inte påverkats det minsta*, påbörjades en ECT-serie. (Litium seponerades tillfälligt, och återinsattes mot slutet av serien). Hon förbättrades liksom vid tidigare ECT, och *denna gång kvarstod effekten*. Serien gjordes något längre än normalt, 13 behandlingar, och fransett ett lindrigt återfall efter någon månad, som kunde mötas med några ytterligare ECT, var hon frisk och hemma fortfarande 4 år därefter, med samma behandling.

Detta fall, som jag haft glädjen att få uppleva, illustrerar tre viktiga saker:

- 1. En behandling som inte hade den minsta effekt i akutskedet kunde fungera i uppföljnings - och episodförebyggande fas, om den kom in i tid och med adekvat dos.*
- 2. Övergående effekt av ECT indikerar en terapeutisk möjlighet.*
- 3. Man skall aldrig ge upp!*

Ytterligare en aspekt var att hon efter tillfrisknandet inte alls tedde sig "hospitaliserad", utan avvisade personalens erbjudanden om hjälp.

"Inte ska du, det klarar jag själv". Detta manar till eftertanke, och generositet mot det behov av hjälp och omsorg den deprimerade har.

En viktig uppgift under uppföljningsfasen är att, när allt det akuta dammet lagt sig, i lugn och ro gå igenom tidigare sjukhistoria, hereditet och andra faktorer som avgör indikationer för episodförebyggande behandling, samt riskfaktorer för bipolaritet.

## 7:2 Långtidsbehandling / egentlig profylax

Fullgod träffsäkerhet i indikationsställningen för episodförebyggande behandling kräver kristallkula, vilket få doktorer har tillgång till.

Vi andra bör ta hänsyn till:

- *Hereditet*
- *Antal och frekvens av tidigare episoder*
- *Svårighetsgrad och konsekvenser av de samma*
- *Behandlingsbarheten (både i akut- och stabiliseringsfas)*
- *Ålder vid insjuknande (tidig resp sen debut ger högre recidivrisk)*
- *Indikationer på bipolaritet (se detta avsnitt) vilket ytterligare ökar risken för recidiv*
- *Symtomkontroll under uppföljningsfasen*
- *Patientens inställning - efter adekvat information*

Flera tumregler för livslång behandling har formulerats genom årens lopp. Enligt WHO:

- *Mer än ett allvarligt skov.*

Greeden och medarb. 1993:

- *Vid insjuknande över 50 år: Efter första skovet.*
- *Över 40 år : Efter 2 skov.*
- *Alla med mer än 3 skov.*

I det enskilda fallet måste samtliga initialt uppräknade faktorer vägas samman. Indikation för livslång behandling kan exempelvis finnas redan efter ett skov hos en ung\* man med hereditet för bipolär sjukdom\* som insjuknar i en svår, psykotisk\* depression och där ECT-behandling ger tendens till överslag i mani\*, men som sedan mår mycket bra på litium i stabiliseringsfasen\* och är positiv till fortsatt behandling\*.

\* *indikationsfaktorer för episodförebyggande behandling, i detta fall med litium.*

### **PREPARATVAL VID LÅNGTIDSBEHANDLING:**

Den episodförebyggande behandlingen skiljer sig från uppföljningsfasen på flera avgörande punkter, med större tonvikt på:

- *Biverkningsbilden, som på sikt avgör behandlingsmotivationen (compliance).*
- *Risken för bipolaritet, vilken aktualiserar nästa grupp av farmaka, nämligen*
- *Stämningsstabiliserande läkemedel ( mood stabilizers).*

Alla preparat som fungerat i akut- respektive uppföljningsfas förefaller kunna fungera även som episodförebyggande behandling. Generella skillnader mellan preparat finns inte visade. Personligen ansluter jag mig till uppfattningen att tricyklica kan vara att föredra i akutfasen, särskilt vid djupare depressioner, men att med ökad behandlingstid ökar argumenten för SSRI-gruppen eller andra modernare, mindre biverkningsbemängda, medel. Patienter som är nöjda med sin behandling skall givetvis inte utsättas för byten i oträngt mål, men många har svårt att i längden tolerera biverkningarna av TCA. SSRI förefaller också mindre benägna att provocera mani. Inga antidepressiva läkemedel kan dock helt frikännas från denna risk, och dokumenterad bipolaritet eller flera riskfaktorer utgör argument för stämningsstabiliserande läkemedel.

*Att vid känd eller starkt misstänkt bipolaritet ge långtidsbehandling med enbart antidepressiva är ett konstfel som kan få ödesdigra konsekvenser!*

## **STÄMNINGSSTABILISERARE (MOOD STABILIZERS ):**

Till dessa räknas litium och antiepileptika, fr.a. karbamazepin (Tegretol, Hermolepsin), valproat (Ergenyl, Absenor) och i viss mån clonazepam (Iktorivil).

I amerikanska rekommendationer nämns idag valproat före karbamazepin.

Litium har fortfarande en självskriven plats även vid unipolär sjukdom, men de uppmuntrande resultaten av långtidsstudier på SSRI har gjort att dessa betonas alltmer. Den uppmärksamhet som numera riktas mot de sexuella biverkningarna av SSRI kan dock tänkas återföra litium till rampljuset. Övriga stämningsstabiliserare används huvudsakligen vid bipolär sjukdom och blir idag endast aktuella i komplicerade unipolära fall. Till dessa räknas fr.a. rapid cyclers, d.v.s de som har fler än 4 episoder per år, ofta trots profylax med litium och/eller antidepressiva. Tillägg av exempelvis karbamazepin till litium kan här få dramatisk effekt. Preparaten presenteras närmare i det bipolära avsnittet.

### **EXEMPEL PÅ STRATEGIER:**

- PATIENT SOM I AKUT- OCH UPPFÖLJNINGSFAS BEHANDLATS MED ETT SSRI PREPARAT OCH MÅR BRA, FLERA INDIKATIONER FÖR LÅNGTIDSPROFYLAX FÖRELIGGER: Fortsatt behandling med samma dos. Vid påtaglig risk för bipolär sjukdom: Överväg litium ( insättes parallellt, SSRI utsättes gradvis, så tidigt som möjligt vid påtaglig bipolaritetsrisk).

- MOTSV. PAT MED BESVÄRANDE SEX. BIVERKNINGAR:

Överväg litium. Om comorbiditet med ångestsyndrom: Byte inom SSRI-gruppen kan prövas, liksom tillägg av mianserin eller buspiron. Nefazodon eller moklobemid är alternativ. Andra strategier är "drug holiday", Yohimbin, vilket dock i sig kan vara anxiogent. Trial and error...

- PAT SOM I AKUT- OCH UPPFÖLJNINGSFAS BEHANDLATS MED TCA, MÅR BRA OCH KÄNNER SIG TRYGG MED BEHANDLINGEN, TYCKER ATT MUNTORRHETEN ÄR

ETT MINDRE PROBLEM: Fortsätt om inte riskfaktorer för bipolaritet föreligger. I så fall: Överväxling till litium (jfr ovan).

● MOTSV PATIENT MEN STÅR INTE UT MED MUNTORRHETEN LÄNGRE:

Om inte tydliga riskfaktorer för bipolaritet: Byte till SSRI, i andra hand litium, som givetvis är förstahandsval vid sådan risk.

### *7:3 Strategier vid återfall*

Återfall efter utsatt profylax innebär ofta att den tidigare strategien kan återupptas, om inte symtombilden fördjupats. Återfall trots fortsatt behandling enligt ovan skisserade riktlinjer (samma preparat och dos som fungerade akut) innebär ofta ett ökat sjukdomsdjup, vilket kan innebära exempelvis att man går från SSRI till TCA eller överväger ECT. Varje framgångsrik ECT-serie innebär ställningstagande till förnyad strategi för att förhindra återfall. Ett exempel:

#### **FALLBESKRIVNING:**

En man med djup hämningsmelankoli behandlas framgångsrikt med ECT. Uppföljning sker med Saroten. Han störs av biverkningar, håller ned dosen och återinsjuknar. Åter bra på ECT. Efter ett par sådana skov tillägg av litium. Fortsatt biverkningskänslighet, dosdiskussion. Nytt återfall. Saroten byts mot Aurorix, som fungerar under en tid. Nytt återfall, ny ECT-serie. Efter detta ersätts den antidepressiva medicineringsen med Tegretol, fortfarande i kombination med litium. Nu besvärsfri sedan flera år.

## B. Diagnostik och behandling av bipolära syndrom.

### 1. Inledande synpunkter

Den bipolära sjukdomen är en ofta allvarligare sjukdomsform med högre recidivfrekvens, större risk för allvarliga sociala konsekvenser såsom skilsmässa och större suicidrisk än den unipolära formen. Lyckligtvis är den ovanligare. Långtidsperspektivet är ännu viktigare än för den unipolära formen, och kompliceras av det faktum att effektiv behandling av depression riskerar att utlösa mani, i värsta fall accelerera svängningarna och inducera s.k. rapid cycling (begreppet definierat som mer än 4 cykler per år). Vid känd eller misstänkt bipolär sjukdom måste därför behandlingen inriktas på denna, och tonvikten ligger här på stämningstabiliserande läkemedel

### 2. Preparatöversikt

- behandling av bipolära syndrom:

Vid behandling av bipolära syndrom kan, beroende av fas, antidepressiva, stämningstabiliserande medel, neuroleptika och bensodiazepiner vara aktuella. Såväl antidepressiva som neuroleptika riskerar att inducera den motsatta fasen och i förlängningen rapid cycling. Den helt centrala gruppen blir därför stämningstabiliserarna, vilka samtliga också har antimaniska (men svagare antidepressiva) egenskaper. Nedan kommer dessa att beskrivas mer ingående, följt av en översiktlig diskussion om neuroleptika och bensodiazepiner. Antidepressiva läkemedel är diskuterade tidigare och tas inte upp här.

## STÄMNINGSSTABILISERANDE LÄKEMEDEL

De mest väldokumenterade medlen är litium, karbamazepin och valproat. Litium har av hävd, säkerligen till följd av Mogens Schous epokgörande arbete, en särställning bland dessa i Norden. I American Psychiatric Association Practice Guidelines från 1994, nämns de tre på mer jämställd nivå än vi är vana vid.

### LITIUM

Prototypen för stämningsstabiliserarna, med ytterst väldokumenterad effekt vid såväl recidiverande unipolär som bipolär sjukdom. Långtidsbiverkningar i form av hämning av thyreoideafunktionen samt påverkan på njurtubulis reabsorptionsförmåga är välkända. Däremot talar aktuella data mot att litium i terapeutiska doser påverkar den glomerulära filtrationsförmågan. En ökad arytmirisk hos litiumbehandlade patienter har också diskuterats. Subjektiva biverkningar vid moderna (kanske ibland för låga) behandlingsdoser är ovanliga, men inkluderar illamående, lätt tremor och diarré. Förvärrad psoriasis kan vara mycket besvärande. Teratogena effekter har diskuterats, men risken framstår idag som mindre än man tidigare befarat.

### BEREDNINGSFORMER:

Litium är mycket billigt, vilket bidrar till att endast en beredningsform finns kommersiellt tillgänglig i Sverige:

- *LITAREX. Delbar, ganska stor slow-releasetablett. Innehåller 6 mmol litium. Fungerar oftast bra, men behov av alternativ finns.*

Följande litiumberedningar går lätt att få på licens, endast kortfattad motivering krävs då det inte finns några egentliga skäl *mot* preparaten. Dessa beredningar har enligt min mening klar plats i arsenalen:

- *LITHIONIT. Tills nyligen registrerat i Sverige. En mindre, betydligt mer lättvald tablett, vilket kan vara nog så viktigt för vissa patienter. 6 mmol Li, slow release, ej delbar.*

- *LITIUMKARBONAT, vilket innehåller 8,1 mmol i icke slow-releaseform. Absorberas snabbt från tarmen med en peak i S-konc efter c:a 1 1/2 tim. Ger klart mindre diarrébesvär än de övriga två, något som på ett avgörande sätt kan påverka behandlingsmotivationen.*

En personlig variant som jag tillämpat sedan 7-8 år tillbaka är, att om patienten får diarré av Litarex, byta en del av dosen vid varje dostillfälle mot Litiumkarbonat. Eftersom maximal S-koncentration infaller vid olika tidpunkt (3-4 tim för Litarex mot 1-1 1/2 för Li-karbonat) undviks höga koncentrationstoppar, samtidigt som diarrébesvären oftast försvinner. Med kännedom om litiuminnehållet i mmol är omräkningen lätt. Exempel:

Litarex 2 tabl på morgonen 2 tabl på kvällen (Totalt  $4 \times 6 = 24$  mmol) kan bytas mot

Litarex 1 tabl på morgonen och 1 på kvällen ( $6+6=12$  mmol) i kombination med Li -karb 1/2 på morgonen och 1 på kvällen ( $4+8=12$  mmol).

Försvinner inte besvären kan successivt allt större del av dosen föras över till karbonatformen, samtidigt kanske också försiktig dosminskning.

- *LITIUMCITRATLÖSNING kan vara räddningen för patienter som har svårt att svälja tabletter. Fyller också sin plats vid akutbehandling, där man vill vara säker på att ordinerad dos verkligen motsvarar det patienten får i sig.*

Komponeras ex tempore enligt följande:

Lithii citras	5,6 g
Mucilago gummi acaciae ATL-K	10 g
Aqua menthae pip. ATL-K	ad 100 ml

10 ml av denna beredning ger 6mmol motsvarande en tablett Litarex.

## **PROVTAGNING UNDER LITIUMBEHANDLING:**

Litium skiljer sig från andra läkemedel genom att ha en mycket smal terapeutisk bredd (redan dubbel normalt terapeutisk dos kan vara klart toxisk) men också genom att vara mycket lättanalyserat i serum.

*Det absolut viktigaste provet vid litiummedicinering är S-Li. Genom frikostig användning av detta kan behandlingen optimeras och risken för biverkningar minimeras. Steady-state på en given dos uppnås c:a 5 dgr efter dosändring. S-Li bör analyseras:*

- *VARJE VECKA UNDER INSÄTTNINGSFASEN, VID AKUTBEHANDLING AV MANI MED HÖGA DOSER 2 GGR/V. OBS att distributionen av litium vid akut mani är annorlunda än normalt, och den maniske patienten får lägre S-Li på en given dos (se vidare nedan).*
- *VAR 3:E MÅNAD I STEADY STATE. Detta är ett riktvärde, och för "pålitliga", njurfriska patienter kan 2 ggr/år mycket väl vara tillräckligt. Oftare på svärmotiverade patienter eller vid kraftigt nedsatt glomerulär funktion. OBS att S-Li i sig är en god indikation på den glomerulära funktionen: Stabila serumnivåer med samma dos indikerar oförändrad filtrationsförmåga. Denna sjunker dock normalt långsamt med åren, och litiumdosen kan då behöva reduceras.*
- *EFTER IN- ELLER UTSÄTTNING AV MEDICINER SOM INTERAGERAR MED LITIUM, som antiflogistika, tiaziddiuretika och ACE-hämmare.*
- *VID VARJE MISSTANKE OM INTOXIKATION.*
- *VID SYMPTOMGENOMBROTT - kanske var den aktuella dosen för låg.*
- *FRIKOSTIGT ENLIGT PATIENTENS ÖNSKEMÅL.*

S-nivån skall vara mellan 0,4 och 1.0 mmol/l vid underhållsbehandling. Att en patient har exempelvis 0,6 är på intet sätt en garanti för att denna patient har en optimal litiumbehandling - kanske just han/hon kräver

0,9 för att ha fullgod effekt, eller tvärtom pga biverkningskänslighet inte tolererar nivåer över 0,4. Litiums kinetik är linjär, och förändringar i serumnivån är därför lätta att förutsäga vid dosändringar. Exempel:

En patient har S-Li 0,8 mmol/l på Litarex 2 x 2, dvs 4 tabletter/d. Varje tablett bidrar då med 0,2 mmol/l, och en minskning till 3 tabl/d kommer att ge S-Li 0,6 mmol/l.

Vid akutbehandling av mani skall nivån vanligen vara runt 1.0. Maniska patienter tolererar höga litiumdoser förvånansvärt väl, i kontrast till deras känslighet för extrapyramidala effekter av neuroleptika. Observera att S-nivån måste följas noga, med medvetenhet om att serumnivåerna kan stiga i takt med tillfrisknandet, vilket gör att ytterligare dossänkning utöver den från akut- till normal underhållsdos kan behöva göras. Här gäller alltså inte den ovan skisserade enkla matematiken, utan täta prover behövs fram tills dess stabila nivåer uppnåtts.

### **NJURFUNKTIONSPROVER:**

1-2 ggr per år kontrolleras S-kreatinin, samtidigt med S-Li. Dessa mått ger tillsammans ett hyggligt mått på förändringar i den glomerulära funktionen (jfr ovan). Test på glomerulär funktion som kreatinin-, iohexol- eller Cr-EDTA clearance tas endast om snabbt stigande litium- och kreatininnivåer indikerar försämring. Orsak till försämring bör utredas, och litium inte okritiskt "anklagas". Patienter med diabetes och hypertoni ägnas särskild uppmärksamhet.

Den tubulära funktionen, d.v.s njurarnas koncentrationsförmåga, kan kontrolleras med Minirintest. Falskt för låga värden är legio, ofta pga bristande vätskekears. Anamnes beträffande urinmängder är kanske viktigare. Dessa ökar normalt med litiumbehandling. Det är tveksamt om kliniskt relevant tubulär dysfunktion kan föreligga utan allvarlig polyuri, och värdet av rutinmässigt minirintest börjar allt mer ifrågasättas.

## **VAD GÖRA VID INDIKATION PÅ SVIKTANDE NJURFUNKTION?**

Tyvärr är det nog inte alltför ovanligt att patienter upplever årtal av lidande, sjukhusinläggelser, skilsmässa eller andra konsekvenser av sin sjukdom därför att litium satts ut till följd av några lab.mässiga avvikelser i njurfunktionen. Avvikelse i rutinmässiga lab. prover måste alltid ställas i relation till allvaret i den sjukdom som behandlas. Det är ytterst sällsynt att litium måste sättas ut till följd av njurskada, recidiv i grundsjukdomen är däremot regel vid utsättning om indikationen varit tydlig. Indikationer på att patienter med affektiv sjukdom utvecklar en högre frekvens avvikelser i njurfunktionsprover finns (alltså oavsett litiumbehandling). Diabetes och hypertoni kan som nämnts vara viktiga kausala faktorer, och behandlingen av dessa tillstånd kan behöva optimeras. Det viktigaste torde vara att undvika intoxication till följd av minskat litiumclearance. Noggrann monitorering av S-Li och försiktighet med doser!

## **THYREOIDEAFUNKTIONSPROVER:**

Om jag i det föregående ville tona ned behovet av särskilda njurfunktions-test jämfört med sedvanlig praxis, gäller det motsatta för thyreoideafunktionsprover. Nedsatt thyreoideafunktion är rel. vanlig vid litiumbehandling (upp emot 20%, vanligast bland kvinnor och ofta reversibel vid utsättning). Visserligen behöver behandlingen ytterst sällan avbrytas pga detta, men adekvat substitution är viktig. T o m subklinisk hypothyreos har associerats till bristande effekt av litiumprofylax, även diskuterats kunna utlösa rapid cycling. Noggrann kontroll av thyreoideastatus och adekvat substitution kan alltså vara viktiga delar av en optimerad litiumbehandling. Fallbeskrivningar där depressionspatienter med levaxinsubstituerad hypothyreos förbättrats vid tillägg av T 3 (Liothyronin) finns. Analys av thyreoideafunktionen bör därför omfatta såväl TSH som T3 och T4. Bristande effekt av behandlingen kan föranleda potentieringsförsök med thyreoideahormon även hos euthyreoida patienter. Litiumutlöst hypothyreos är vanligast från 6 - 18 månader efter behandlingens insättande. Under de första 2 åren bör thyreoideastatus analyseras var 3:e månad, därefter 2 ggr/år.

## **DIABETES OCH HYPERTONI:**

Riktad provtagning avseende diabetes och kontroll av blodtryck rekommenderas, då dessa tillstånd såsom tidigare påpekats genom sin njurpåverkan interfererar med litiumbehandlingen.

### **PSORIASIS:**

Att anamnestiskt efterfråga psoriasis och vid besök inspektera ev. sådana förändringar är viktigt. Vid känd psoriasis bör andra alternativ prövas före litium om sjukdomsbilden tillåter. Här blir det frågan om en avvägning mellan svårighetsgraden av resp. tillstånd, hur mycket litium försämrar hudsjukdomen, och effekten av alternativen.

### **ÖVRIG PROVTAGNING:**

EKG analyseras ofta före litiuminsättande. Det framstår som en inkonsekvens att läkemedel med betydligt tydligare dokumenterad kardiell påverkan ofta insätts utan att hjärtstatus ens fysikaliskt undersökts. Med "litiumprover" följer också ofta ett antal andra "bra att ha-analyser" vars värde i förhållande till den specifika behandlingen ofta inte tål särskilt närgången granskning. Förenklade rutiner torde också betyda en avdramatisering av behandlingen, likaväl som minskade kostnader och tidsåtgång.

### **VALPROAT**

Valproat (Ergenyl, Absenor) har dokumenterad antimanisk effekt och kan också fungera profylaktiskt vid bipolär sjukdom, kanske också i vissa unipolära fall med täta skov. Särskilt effekten vid akut mani ter sig lovande, och Pope o. medarb kunde 1991 visa tydlig effekt redan 1-4 dagar efter att adekvat serumkoncentration (50-100 mg/l) uppnåtts. Listan på möjliga biverkningar är lång och inkluderar subjektiva dosrelaterade besvär som sedation, ospec. magbesvär och viktökning samt - sällsynt - allvarlig påverkan på leverfunktion och blodbild. I den refererade studien vid akut mani var dock biverkningar sällsynta, i nivå med placebo. Indikationen är ej godkänd i Sverige, däremot i Finland. IAPAs Guidelines framstår valproat som ett självklart alternativ eller komplement till litium.

## **PROVTAGNING VID VALPROATBEHANDLING:**

Fall av fatal hepatotoxicitet finns beskriven i sällsynta fall vid antikonvulsiv användning, barn eller vuxna med polyfarmaci i frekvens 1-2 fall per 100 000. Inga vuxna fall med monoterapi finns rapporterade. Kontroll av leverstatus, koagulationsstatus och blodstatus rekommenderas i samband med behandling. Dessa prov har dock litet prediktivt värde, och väsentligare torde vara att patient, läkare och övrig vårdpersonal är uppmärksamma på möjligheten av denna typ av påverkan, och reagerar på symtom.

Analys rekommenderas dock före eller i början av behandlingen, och därefter 1-2 gånger under det första behandlingsåret, lämpligen i samband med analys av S-valproat. Den terapeutiska bredden av valproat är betydligt större än för litium, och rutinmässigt behöver därefter inte S-nivån följas. Möjligheten till interaktion med andra farmaka måste dock beaktas, och medel som binder starkt till CYP 2D6, som paroxetin och fluoxetin, höjer nivån av valproat, som i sin tur kan höja nivån av tricyklica. Enzyminduceraren karbamazepin sänker nivån vid kombinationsbehandling. Tillägg av andra medel kan alltså motivera förnyad serumkoncentrationsbestämning.

## **DOSERING AV VALPROAT:**

Doseringen är i högsta grad individuell, och bör styras utifrån rapporterade biverkningar med S-koncentrationsbestämning som vägledning. Ergenyl enterotabletter 300 mg minskar de gastrointestinala biverkningarna. Normal initialdos är 300 mg x 2 - 3 , med höjning med 1 tablett varannan till var 4:e dag. Vid manibehandling kan s.k "oral loading" användas. Riktlinjen är här 20 mg/kg kroppsvikt/dag, vilket till en 70 kg person innebär 1200 - 1500 mg (4 - 5 tabletter) per dag.

## **KARBAMAZEPIN (KBZ)**

lakttagelser om positiva psykiska effekter vid användning av karbamazepin (Tegretol, Hermolepsin) mot epilepsi ledde fram till att japanska forskare prövade och beskrev effekt vid affektiva tillstånd i början av 70-talet. Intresset har därefter stadigt vuxit, och karbamazepin har idag en självskriven plats ensamt eller som tillägg till litium vid behandling av akut mani, profylaktiskt vid bipolär sjukdom eller enstaka fall av snabbt recidiverande unipolära depressioner. Liksom valproat dock ej registrerat i Sverige på dessa indikationer. Strukturellt besläktat med tricykliska antidepressiva, förstärkande på serotonerg funktion. Används även vid impulskontrollstörningar, aggressionsutbrott. Subjektiva biverkningar förefaller något vanligare än för valproat, och dosrelaterade sådana är yrsel, trötthet och ataxi, vilket dock oftast kan undvikas genom försiktig dosupptrappning och serumkoncentrationsmätning. Allvarliga biverkningar inkluderar allergiska reaktioner, blodbils- och leverpåverkan.

### **PROVTAGNING VID KBZ-BEHANDLING:**

Liksom för valproat är värdet av monitorering i syfte att förebygga blodbils- eller leverpåverkan av klinisk valör tveksamt. Klinisk observans är viktigare. Leverstatus och blodbild före eller i början av behandlingen rekommenderas dock. Serumkoncentrations-bestämning bör göras, och dosen styras av denna i förhållande till kliniskt status. OBS att kbz inducerar Cytokrom P450-systemet, och därmed bland annat sin egen metabolism. Stabil S-konc. uppnås därför inte förrän efter c:a 3 veckors behandling. Tillägg av karbamazepin kan sänka koncentrationerna av andra läkemedel, såsom antidepressiva och neuroleptika.

### **DOSERINGSFÖRFARANDE:**

Vid profylaktisk behandling är *start low, go slow*, en bra regel. Beroende på tillståndets art trappas dosen under några dagar till en vecka upp till 200 mg x 3-4, vilket kan vara en lämplig dos att avvakta klinisk effekt och steady state på, före serumkoncentrations-bestämning och slutjus-

tering. Vid otillräcklig effekt kan dosen gradvis behöva ökas, ibland även över rekommenderat intervall, styrt av biverkningar. "*Push as high as possible*".

#### **VAL MELLAN STÄMNINGSSTABILISERARNA, KOMBINATIONER:**

Litium är det mest väldokumenterade preparatet, och förstahandsval vid typisk man-depressiv sjukdom. Rapid cycling, blandad symtomatologi och atypiska drag associeras till effekt av såväl kbz som valproat. Subjektiva biverkningar förefaller mildare med valproat än kbz. Beskrivningar av patienter som svarat på det ena men inte det andra finns, och i refraktära eller recidiverande fall bör såväl byten inbördes som kombinationer, i första hand med litium, övervägas. Väljer man att kombinera kbz med valproat måste interaktionsrisken beaktas: Kbz-dosen hålls låg eftersom halten höjs av valproat, som i sin tur kan behöva höjas (jfr ovan).

#### **NEUROLEPTIKA**

Neuroleptika används av hävd vid manibehandling, ofta i höga doser på grund av de ofta akuta symtom patienterna uppvisar. Ibland bottnar användningen i differentialdiagnostiska svårigheter - patienten uppfattas som psykotisk och behandlas därför med antipsykotiska läkemedel, även om den grundläggande störningen utgörs av grundstämning-förskjutningen. Maniska patienter är ofta mycket känsliga för neuroleptikas biverkningar, och medlen har dämpande men dålig stämningregulariserande effekt, och kan utlösa depression. Mogens Schou har träffande citerat en manisk patients upplevelse av neuroleptikabehandling: "Det var som om gas och broms var nedtryckta samtidigt". Detta till skillnad från litium, som till slut lyckades "vrída av tändningsnyckeln".

Litteraturen på området är idag samstämmig: *Neuroleptika skall användas i så liten omfattning som möjligt vid periodiska affektiva psykoser*. Vid mani endast initialt i väntan på effekt av de stämningstabiliserande medlen. Här fyller de dock en viktig funktion, liksom vid en agiterad psykotisk depression i väntan på effekt av ECT.

Nedan exempel på några av de i sammanhanget viktigaste medlen:

HALOPERIDOL (Haldol) är ett pålitligt dämpande medel till akut agiterade patienter. 5- 10 mg i m ger ofta mycket god effekt. Man bör dock vara observant på extrapyramidala effekter - den maniker som upplevt en akut dystoni i början av behandlingen blir svår att motivera till fortsatt medicinering.

ZUKLOPENTIXOL: Cisordinol-Acutard, en beredningsform som absorberas gradvis inom loppet av 2 - 4 timmar och har kvarstående effekt 2 -3 dygn, blir närmast idealisk för att täcka behovet av dämpning av akuta symptom och aggressivitet i väntan på effekt av annan behandling. Vid akut agiterade tillstånd behöver det dock kompletteras med något mer snabbverkande, i praxis ofta Haldol, men teoretiskt mer tilltalande zuklopentixol i vattenlöslig form, eller ett bensodiazepin. Lorazepam framstår som intressant (nedan).

KLOZAPIN (Leponex) intar något av en särställning bland neuroleptika i det att data indikerar effekt vid svårbehandlad bipolär sjukdom kanske främst med övervikt för mani.

Själv har jag haft en kvinna som efter 2 års sjukhusvård i en atypisk, antytt psykotiskt färgad depression, som inte svarade överhuvud taget på sedvanliga antidepressiva eller ECT, kunde skrivas ut och återgå i arbete efter behandling med Leponex. Vid ett senare recidiv gavs även tillägg av litium och återintagning kunde förhindras.

Vid behov av kombination av klozapin med antikonvulsiva (antingen som antiepileptika eller stämningstabiliserare) förefaller valproat vara att föredra framför karbamazepin pga mindre risk för synergistisk bennmärgsdepression eller interaktion genom enzyminduktion. (Det senare gäller även för fenytoin). Kombinationen valproat - clozapin har studerats Zarate et al och befanns fungera väl, enda tydliga biverkan sedation.

## **BENSODIAZEPINER:**

Bensodiazepiner har en roll både som ångstdämpande medel vid depression och som dämpande vid akut agiterade tillstånd. Genom deras antikonvulsiva egenskaper har effekter jämförbara med kbz och valproat diskuterats även i långtidsperspektivet, men varken litteraturen eller den kliniska erfarenheten är här särskilt övertygande. Preparaten inom gruppen är inbördes mer lika än olika. Nedanstående preparat är särskilt studerade vid bipolär sjukdom:

KLONAZEPAM (Iktorivil) , registerat i Sverige på indikationen epilepsi, har långsamt insättande effekt, liten "kick", lång halveringstid. Genom sin mjuka profil ett värdefullt komplement till litium framförallt vid måttliga manier. Stor individuell doskänslighet, vid mani behövs ofta 4 - 10 mg eller därutöver. Behövs mer än 10 mg per dygn bör förmodligen andra alternativ övervägas!

LORAZEPAM (Temesta) har genom sitt snabba tillslag och korta halveringstid ökad missbruksrisk, och namnet har därför dålig klang i Sverige. Dessa egenskaper kan dock vara värdefulla i en akutsituation, exempelvis som komplement till Cisordinol-Acutard. I APA:s Guidelines påpekas att lorazepam, till skillnad från andra bensodiazepiner, absorberas väl vid intramuskulär injektion. Denna beredningsform finns inte tillgänglig annat än på licens. 2 mg lorazepam har jämförts med 5 mg haloperidol vid akut aggressivitet och agitation och befunnits ha likvärdig effekt men mindre biverkningar - låter som väl värt att pröva! Vidare finns en "munlöslig" tablett med snabb absorption vilken kan vara ett alternativ till de i akutsituationen allt för våldtäktsassocierade rektiolerna.

## 3. Diagnostik och behandling av depression vid bipolär sjukdom.

### 3:1 Diagnostik

Den enda säkra indelning vi kan göra beträffande deprimerade patienter avseende unipolär eller bipolär sjukdom är:

1. DE SOM TIDIGARE HAFT ETT ELLER FLERA MANISKA SKOV.
2. DE SOM ÄNNU INTE HAFT NÅGOT MANISKT SKOV.

Denna indelning bör alltid finnas i bakhuvudet vid behandling av deprimerade patienter. Vad gäller den första gruppen, är det uppenbart att ett bipolärt syndrom föreligger. Majoriteten av bipolära patienter debuterar dock med depressiva skov, och vi kommer därför att finna en stor andel bipolära patienter i kategori 2. Säker identifikation av vilka som kommer att utveckla ett bipolärt syndrom kan inte göras utan tillgång till den tidigare omtalade kristallkulan. Följande riskfaktorer vid (hittills) unipolär depression bör beaktas:

- *Låg debutålder.*
- *Hereditet för bipolär sjukdom.*
- *Kvinnligt kön (män debuterar oftare med mani).*
- *Ovanligt snabb effekt av antidepressiva farmaka eller ECT.*
- *Tendens till hypomani vid beh. med farmaka eller ECT ("Aldrig mått så bra").*
- *Många sjukdomsskov. C:a hälften av alla som haft fler än 5 skov av depression utvecklar bipolär sjukdom, endast en minoritet av dem som haft 10 skov är fortfarande unipolära.*
- *Möjligen kan kreativitet/konstnärlighet och yrkesmässig framgång hos patienten eller släktingar utgöra en riskfaktor.*

### *3:2 Akutbehandling*

Vid känd eller starkt misstänkt bipolaritet bör behandlingen inriktas mot denna, innan annan antidepressiv behandling - förutom ECT - ges. En patient som upplevt maniska eller trivsamt hypomana perioder tidigare kanske då inte varit motiverad för litiumprofylax, men upplever en annan motivation under depression. Ett stämningsstabiliserande medel, oftast litium, insättes som första åtgärd. Ofta kan detta vara tillräckligt, och om symtomen inte är alltför uttalade bör man avvakta effekt av denna behandling. Ofta måste dock även antidepressiva tilläggas. Tricyklica bör hanteras med stor försiktighet, och valet står därför ofta mellan SSRI och ECT beroende av symtombild. Känd bipolaritet är ett argument för ECT även vid relativt måttligt depressionsdjup. Väljes detta insättes litium lämpligen mot slutet av serien.

### *3:3 Stabiliserande behandling*

Antidepressiv behandling bör ges under kortast möjliga tid vid känt eller starkt misstänkt bipolärt syndrom, och den stämningsstabiliserande behandlingen får ta vid. Praktiskt innebär detta behandlingstider på 2 - 4 månader, istället för minst 6 månader som rekommenderas vid unipolära tillstånd. Tidigare utsättning vid indikation på överslag i mani.

### *3:4 Långtidsprofylax*

Ett diagnostiserat bipolärt syndrom är nästan alltid i praktiken indikation för långtidsprofylax med ett stämningsstabiliserande medel, av hävd litium. Valproat resp karbamazepin bör övervägas som tillägg i de fall som svarar otillfredställande på enbart litium (ssk rapid cyclers) eller som alternativ i dessa fall, eller där patienten besväras av litiums biverkningsprofil.

### *3:5 Strategier vid återfall trots pågående profylax*

Återfall trots pågående profylax bör mötas dels med behandling riktad mot det aktuella depressiva/maniska skovet, dels omprövning/optimering av profylaxstrategin.

Om patienten återinsjuknar vid pågående behandling med någon av stämningsstabiliserarna, är en lämplig första åtgärd att bestämma S-nivån av preparatet, för att veta vilken dos som *inte* fungerade. Därefter justeras dosen uppåt i en strävan att hitta den högsta dos patienten kan tolerera med hänsyn till biverkningar och rimlighet beträffande serumnivåer. Exempelvis vet man att vissa patienter behöver ha S-Li nivåer över 0,8 mmol/l för att ha tillräcklig effekt, medan andra kan klara sig på 0,4. Motsvarande gäller sannolikt för de andra stämningsstabiliserarna.

Vid allvarliga recidiv i depression är ofta ECT förstahandsbehandling för att bryta det aktuella skovet. Under seriens gång får man göra överväganden rörande förändrad profylax. Tillägg av kbz till litium efter en ECT-serie är i min erfarenhet en strategi som visat sig framgångsrik i flera fall, karaktäriserade av täta skov, psykotisk valör och snabbt insjuknande.

### *3:6 Strategier vid återfall efter utsatt fungerande profylax*

Jfr 3:2 ovan. Återinsättande av stämningsstabiliseraren + något antidepressivum under begränsad tid i lätta fall. Vid mer uttalad symtombild ECT + återinsatt profylax.

## 4. Diagnostik och behandling av maniska syndrom

### 4:1 Diagnostik

I det urtypiska fallet är manin ytterligt lätttdiagnosticerad. Patienten talar oavbrutet, associerar fritt, har svårt att hålla tråden, tål inga motsägelser. I ett dagsaktuellt fall fick jag veta både vad anhöriga körde för bilmärke och när de var födda, medan varje försök från min sida att yttra mig möttes med "håll käften och lyssna på mig istället!".

Manin kan dock välla betydande diagnostiska svårigheter. Om Du som läsare har erfarenhet av psykiatri har du förmodligen upplevt något i stil med detta:

- *Patienten som tedde sig helt adekvat vid det planerade återbesöket men som inkom på vårdintyg mindre än en vecka därefter.*
- *Patienten som inkom med vårdintyg men uppträdde samarbetsvilligt och adekvat, varför vårdintyget inte godkändes. Antingen gick patienten hem för att återkomma kort därefter med nytt vårdintyg och ännu mer slutkärda anhöriga, eller också lades han/hon in enligt HSL och Du blev tillkallad som jour kl 04.00 för att ta ställning till konvertering eftersom patienten fått nog av avdelningen och ville gå hem.*

I min erfarenhet är vi försiktiga vid graderingen av mani, använder ofta "hypomani" för att beteckna patientens tillstånd. Detta leder inte sällan till underskattning av manins svårighetsgrad, konsekvenser och behandlingsbehov. Begreppet "mani" reserveras för de uppenbara fallen, som det initialt tecknade. Dessa är dock att se som extremfall, och diagnosen mani kan mycket väl ställas utan dessa uppenbara statusfynd. Tvärtom är det vanligt att manikern förmår samla sig vid ett läkarsamtal, samtidigt som vidlyftigheten och omdömeslösheten kommer till tydligt uttryck i

andra sammanhang. En bra distinktion mellan mani och hypomani är följande:

## **"Gränsen mellan hypomani och mani går vid den sociala kompetensen"**

I klartext betyder detta att de flesta som blir aktuella på våra mottagningar för någon form av konsekvens av sin förstämning lider av ett maniskt syndrom.

Den maniske söker mycket sällan själv, utan blir aktuell genom anhöriga, arbetskamrater eller kanske polisen. Diagnosen kan misstänkas om patienten

- *Inkommer med en dramatisk förhistoria, till vilken han/hon har fullständig och detaljerad förklaring, och inte på minsta sätt kan förstå omgivningens oro.*
- *Aktualiseras på något svärgreppade grunder, men ägnar större delen av tiden åt att berätta om olika oföretter han/hon har utsatts för.*
- *Redan i väntrummet uppfattas som "otrevlig och stöddig", receptionisten kommer och berättar att hon blivit helt inkompetensförklarad.*
- *Får Dig som undersökare att känna dig osäker - Du börjar söka efter lämpliga ordval för att inte kränka, och lämpliga tillfällen att komma in i samtalet utan att störa allt för mycket, får "ta sats" flera gånger för att lyckas säga det Du tänkt.*

Att ställa diagnosen mani endast utifrån status vid ett enda samtal är, förutom i det nämnda extremfallet, svårt eller omöjligt.

Diagnosen utesluts på intet sätt av ett grovt sett normalt psykstatus. Uppgifter från omgivningen blir av yttersta vikt.

Stöd för diagnosen är:

- *Hereditet för affektiv sjukdom.*
- *Tidigare depressiva eller hypomana/maniska perioder.*
- *Minskat sömnbehov, något som patienten ofta själv kan ange.*
- *Tydlig skillnad mot normalt fungerande, vilket patienten dock själv ofta bestämt förnekar: "Jag har alltid varit en glad skit" eller "Om Du bara kände mig, jag är en kreativ och intensiv människa även annars, ring och fråga den-och-den".*
- *Svårighet tåla motsägelse och frustration, vilket måste testas i intervjusituationen. Kanske är denna brist på lyhördhet ett av de tydligaste statusstecken.*
- *Associationsflöde av "Katten på rättan - rättan på repet" - karaktär, d. v. s. det sist sagda leder in på något nytt som leder till något nytt som... "Livet är en kamp. Kampen är en häst...." Ofta leder detta till att man som svar på ställda frågor får ingående beskrivningar av förhållanden som bara har avlägset samband med det aktuella.*
- *Nedvärdering av anhöriga och/eller intervjuaren. Vill gärna tala med en expert.*
- *Att det hunnit hända mycket runt personen på kort tid.*

Patienten uppfyller vanligen de kriterier som finns uppställda i DSM IV. En skillnad mot depressionsdiagnostiken är att man inte kan fråga manikern om han har "förhöjd självkänsla", eller ett "överdrivet engagemang i lustbetonade aktiviteter som kan ha pinsamma konsekvenser". Diagnosen måste istället bygga på indirekta belägg, därav den stora vikt som måste fästas vid omgivningens beskrivning och - även diskreta - fynd i status. En bra tumregel, travesterad från en gammal devis om alkoholdiagnostik, lyder:

**"Närhelst man misstänker mani - så föreligger mani."**

**DIFFERENTIALDIAGNOSTISKT** blir, vid förekomst av psykotiska symtom, framförallt avgränsningen mot schizofreniform psykos viktig. Den förhöjda aktivitetsnivån och de genomgående megalomana dragen i vanföreställningarna, i kombination med ovannämnda vägledningsfaktorer, ger oftast svar. Såsom påpekas i DSM IV måste man också gå bakåt i tiden och se vad som kom först - grundstämningförskjutningen eller de psykotiska symtomen. Schizofreniform psykos är en diagnos som förutsätter att psykotiska symtom förelegat utan grundstämningförskjutning. Insjuknandet vid den affektiva psykosen är också oftast mycket mer akut än vid det som sedermera utvecklas till en schizofreni.

#### *4:2 Etiska och juridiska aspekter*

Förekomst av maniska symtom innebär att patienten lider av en allvarligare form av affektiv sjukdom än vid enbart depressiva symtom i anamnesen. Långtidsprognosen präglas såsom tidigare påpekats av högre recidivfrekvens, mortalitet, skilsmässofrekvens, missbruk, socialt förfall. Patienten kan på kort tid ådra sig stora skulder, utsätta sitt äktenskap för bestående skada, eller göra sig omöjlig på arbetsplatsen och bland vänner. Förutom suicidrisken, den yttersta risken vid depressiva tillstånd, är konsekvenserna av en depression inte på långt när så omfattande. Omgivningens förståelse för den deprimerades lidande är också av ett helt annat slag än för manikerns självhävdelse och okänslighet.

Detta gör, att misstänkt mani måste handläggas som ett akut sjukdomstillstånd. Handläggningen skall ligga på specialistnivå, men kollegor från andra specialiteter som kommer i kontakt med maniska patienter behöver ofta ingripa, och kan avgörande påverka utvecklingen genom att överremittera patienten eller utfärda ett vårdintyg i rätt tid.

All överremittering skall ske akut och samma dag. Insjuknandet kan ibland vara mycket snabbt, och skillnaden mellan att patienten fortfarande har sådan insikt att han/hon kan medverka till frivillig behandling eller måste tas in med tvång kan vara enstaka dagars fördröjning. På dessa dagar kan också mycket ha hunnit hända.

I definitionen på det maniska syndromet ligger en bristande sjukdomsinsikt. Det är förunderligt att uppleva, hur annars kloka människor, kanske t o m med tidigare erfarenhet av maniska skov och i efterhand insikt om dessa, under pågående mani är helt oförmögna att rätt värdera sitt tillstånd. Detta gör att **tvångsvård** ofta måste tillgripas. Mani är ett av de tillstånd där sådan vård är som mest befogad, samtidigt som den ofta är svår att tydligt motivera. Den schizofrene, som under sin sjukdom hör röster och har uppenbara bisarra vanföreställningar, är inte svår att beskriva som vårdbehövande enligt LPT. Det maniska syndromet kan vara svårt att fånga i ord, och manikern kan ofta mycket väl "förklara" varje händelse som skulle styrka "anklagelsen" att vara manisk. Typiskt är att varje "anklagelsepunkt" inte är särskilt anmärkningsvärd i sig, utan det är *summan* av allt som utspelat sig på senare tid som styrker diagnosen (jfr ovan). Manikerns uppbragdhet över läkarens diagnosförslag och inkompetensförklaring av densamme kan också inge en oro och osäkerhet, en rädsla att i oträngt mål kränka och "ställa till det". I två färskta fall har vårdintygsskrivande läkare efter en tid hört av sig och själv ifrågasatt sin bedömning, trots att den i bägge fallen var helt korrekt.

Patienten uppfyller oftast kriterierna för vård enligt LPT: *Allvarlig psykisk störning, oundgängligt behov av helgdygnsvård på sjukvårdsinrättning, avvisande inställning till vård.* Däremot uppfyller maniker sällan de formella kraven för konvertering, i det att patienten sällan kan befaras skada sig själv eller någon annan. Ekonomisk vidlyftighet eller promiskuöst beteende är inte en farosituation i lagens bemärkelse!

En konsekvens av detta är att man bör tänka sig för innan en maniker med sviktande sjukdomsinsikt lägges in enligt HSL. Ofta hör man att LPT inte kunde tillämpas, eftersom patienten accepterade att kvarstanna, kanske efter lång övertalning. I dessa situationer har jourhavande vanligen prioriterat smidighet, och undvikit konkreta diskussioner om diagnos och behandling. Att acceptera vård är mer än att kunna tänka sig att kvarstanna på avdelningen några dygn för att "vila upp sig"! En manisk man som jag för flera år sedan försökte sköta enligt HSL lyckades under pågående vård inleda ett förhållande med en oerfaren kvinnlig

skötare, något som fick katastrofala följder för henne och sedermera ledde till att hans äktenskap upplöstes.

LPT §17: I fråga om behandlingen under vårdtiden skall samråd äga rum med patienten *när det kan ske....med närstående när det är lämpligt....*anpassas till vad som krävs för att *uppnå syftet med tvångsvården* enl 2 §. (Att bli i stånd att frivilligt medverka till vård).

Förutom att den medverkar till fördjupning av de mänskliga tragedier som följer i manins spår strider en passiv hållning, som inte befrämjar tillfrisknande och sjukdomsinsikt, mot LPT:s intentioner. Detta är enligt min mening viktigt att betona, då vissa formuleringar i LPT också kan uppfattas som argument för att inte ge en insiktiktslös maniker adekvat behandling.

#### *4:3 Allmänt om behandling av manier*

Forskningen och publikationerna om manibehandling är bara en bråkdel av det som görs på depressionsområdet. Detta belyser de stora svårigheter som detta fält innebär. Placebokontroll och standardiserade betingelser är inte lätta att kombinera med omhändertagandet av en akut manisk patient. Vi står alltså inför ett tillstånd som i sig är så svårbehandlat, att det nästan är omöjligt att studera olika behandlingsformer med sedvanlig vetenskaplig metodik. De speciella svårigheterna vid behandling av mani kan sammanfattas:

- *Diagnostik och bestämning av tillståndets svårighetsgrad utgår från vår egen bedömning, som vanligen är rakt motsatt patientens egen uppfattning.*
- *Patienten kommer under stor del av behandlingen att ha en helt annan uppfattning om vilka åtgärder som är nödvändiga, och varför. Dessutom kommer gärna Din kompetens att ifrågasättas, och hot om anmälning - eller andra åtgärder - är vanliga.*

- *De preparat som har bäst specifik effekt på det maniska tillståndet har fördröjd effekt, och dämpar inte de akuta symtomen. Dessutom är de endast tillgängliga peroralt.*
- *De medel som finns tillgängliga i injektionsform och som har akut effekt på symtomen dämpar just symtomen, men botar inte det bakomliggande syndromet.*
- *ECT, som framstår som den bästa behandlingen av akuta manier, har genom åren ifrågasatts på ett sätt som inte står i proportion till dess medicinska effekter. Ett resultat av detta har blivit stor försiktighet att använda denna behandling med tvång, för att inte förstärka "Gökboeffekten".*
- *En manisk patient kan ställa till mycket på en vårdavdelning, inte minst trigga igång oro hos andra sårbara patienter. Benägenheten bland vårdpersonalen att överge en välkänd behandlingsform som ändå ger symptomkontroll (t.ex. höga doser Haldol) till förmån för något okänt är av förklarliga skäl inte särskilt stor.*

Resultatet blir ofta, att insatta åtgärder kommer till korta emot kraften i det maniska syndromet. Förhandlingar om vilken medicin och vilka restriktioner som kan accepteras leder till medicinskt helt otillräckliga doser och vanskliga permissioner samtidigt som patienten utsätts för ytterligare konsekvenser av sjukdomen.

### **NÅGRA FÄRSKA KLINISKA EXEMPEL:**

- *Patienten inkommer tydligt manisk, med vårdintyg, och intagningsbeslut fattas enligt LPT §6. Han är dock lugn och ordnad under dagen, helt avisande till medicinering, och vi beslutar avvakta med tvångsåtgärder. På kvällen aviserar personalen att patienten "varvar upp". Jag åker in som bakjour och lyckas få honom att acceptera att påbörja medicinering med Litarex 2 tabl och Iktorivil 2 mg. Denna kombination ordineras x 3 till nästa dag, och en behandling är inledd. Nästa morgon barrikaderar sig patienten i rökrummet, slungar ett bord genom fönstret och avviker.*
- *En gift kvinna som vårdas enligt LPT för akut mani får intensiv behandling med neuroleptika*

*och snabbt upptrappande litiumdos, är tydligt medicinpåverkad. 3:e natten på sjukhus har hon sexuellt umgänge med en medpatient, trots gängse övervakningsrutiner på en låst intagningsavdelning.*

I bägge dessa fall, som i sig handlagts korrekt, hade dessa komplikationer och ytterligare kränkningar av patienten sannolikt kunnat undvikas. I det första fallet genom kraftfullare medicinering direkt vid inkomsten, i det andra genom intensifierad övervakning just med tanke på denna kända komplikation. Raden av erfarenheter av detta slag föder behov av klara riktlinjer för behandling av dessa tillstånd. Svarigheten att genomföra kontrollerade studier gör att riktlinjer till stor del måste baseras på mer eller mindre systematiserade kliniska iakttagelser och dyrköpt erfarenhet. På basis av det sistnämnda samt litteraturstudier skulle jag nedan vilja ge några förslag till strategier:

#### *4:4 Strategi och preparatval i akutfasen. ECT.*

**"Akut mani är ett urakut tillstånd som kräver psykiatrisk intensivvård"**

På varje klinik bör en genomarbetad strategi för omhändertagande finnas, så att inte värdefull tid går förlorad. På två dagar utan adekvat omhändertagande kan manikern ställa till mer elände för sig själv än på flera år i normaltillstånd. En behandlingsstrategi bör vara formulerad redan vid intagningen. Patienten måste konfronteras med bedömning och behandlingsförslag före en eventuell inläggning. Vid bristande sjukdomsinsikt, avvisande hållning till adekvat behandling eller dokumenterad impulsdrivenhet bör vårdintyg utfärdas.

Enstaka fall av tidigt aktualiserad (hypo)mani med sjukdomsinsikt kan vårdas i öppen vård. Det förutsätter akut insättande av litium, gärna kompletterat med Iktorivil. Exempel på dosering: Dag 1 Litarex 2x2, Iktorivil 2 mg t.n. Höjning efter ett par dagar till Litarex 3x2 och eventuellt

Iktorivil 2mg 1+0+2. Dagliga kontakter och S-Li 1-2 ggr per vecka. Inga förprover behövs. Valproattillägg kan övervägas.

Mani med bristfällig sjukdomsinsikt förutsätter sjukhusvård, vanligen med stöd av LPT.

Försök att balansera på gränsen gagnar sällan patienten (jfr tidigare exempel). Intagningsbeslut enl LPT § 6 bör fattas i omedelbar anlutning till inläggningen, och behandling inledas snarast därefter. De krav man kan ställa på behandlingen är:

*1. Patienten skall få en behandling som enligt tillgänglig vetenskap och beprövad erfarenhet leder till en så snabb normalisering som möjligt.*

*2. Ytterligare negativa sociala konsekvenser och kränkande erfarenheter till följd av sjukdomen bör minimeras.*

*3. Tvångsåtgärder skall vidtas vid så få tillfällen som möjligt.*

HUVUDALTERNATIVEN VID BEHANDLING AV AKUT MANI ÄR

1. Medicinering

2. ECT

Utöver detta en vårdstrategi som minimerar yttre intryck och skapar en trygg och fast ram, med sikte på att minimera konsekvenserna av sjukdomen.

## PREPARATVAL:

Medicinering vid akut mani innebär oftast en avvägd polyfarmaci. Inget enskilt preparat motsvarar alla krav som ställs på en antimanisk behandling. Behandlingens grundval är dock ett stämningsstabiliserande medel, vanligen litium. Detta bör insättas omedelbart, provtagning får ske i lugnt skede, möjligen med undantag av S-krea, som ger vägledning beträffande den glomerulära funktionen. Beroende på kroppsstorlek, ålder och doktors asteni kan begynnelsesdosen vara mellan Litarex 2 x 2 och 4 x 2 (2 x 3 är en bra kompromiss!). S-konc byggs upp gradvis, och en högre dos kan vanligen väljas utan risk. På 3:e dagens morgon tas ett S-Li med akutsvar, och fortsatt dosering bestäms med vägledning av detta. OBS! att steady state ännu inte är uppnådd. S-Li bestäms i akutskedet 2 ggr per vecka och bör ligga strax över 1,0 .

OBS! att försök till minirintest och clearanceundersökningar som innebär urinsamling kan ge förskräckande värden hos en ständigt vattendrickande och sällan pålitligt urinprovlämnande maniker. Den eventuella information sådana test kan ge har inget att tillföra i akutsituationen, och felvärden riskerar att fördröja behandlingen. Påverkan på den tubulära funktionen är en långsiktig process, och eventuell nedsatt filtrationsförmåga kan visserligen innebära ökad risk för litiumintoxikation, en risk som dock undanröjs genom noggrann monitorering av S-Li.

Litium kommer inte ha nämnvärd effekt förrän efter minst 3-4 dgr. Behandlingen måste därför vanligen inledas med ett neuroleptikum. Här skulle jag vilja hävda en kanske kontroversiell ståndpunkt, utifrån erfarenheter som den ovan beskrivna, och det är att *om patienten är uttalat uppvarvad inte vänta med behandling tills patienten visat aggressiva tendenser utan påbörja neuroleptikamedicinering snarast efter att intagningsbeslut är fattat.*

Skälen till detta är flera. Den maniska patienten hyser ofta, någonstans på djupet, en rädsla för sitt tillstånd och sitt beteende, trots allt hävdande av motsatsen. En tydlig markering av att behandling kommer att genomföras blir en trygghet. En tvångssituation som uppstår till följd av aggressivt

beteende från patienten riskerar att uppfattas som ett straff, och kraftfullare tvång kan bli nödvändigt om situationen hunnit bli tillspetsad. Tidigt påbörjad neuroleptikamedicinering ger också ofta den symtomkontroll som krävs för att patienten skall acceptera peroral behandling.

Om patienten utan tvekan accepterar peroral medicinering kan exempelvis Cisordinol 10 mg x 2 eller Haldol 4 mg x 2 ges. Vid minsta tveksamhet kring "compliance", och om doktorn måste tillkallas för att "motivera", är en inledande behandling med Cisordinol-Acutard 1 (-2) ml i m att föredra. Durationen av denna injektion motsvarar ofta behovet i akutskedet. Denna beredningsform associeras ofta till tvång, men en tvångssituation uppstår först om patienten inte kan fås att acceptera den ordinerade behandlingen. Tänker man efter är det ju många gånger injektioner tillgrips utan tvång: B-vitaminer,  $\gamma$ -globulin, antibiotika, depåneuroleptika... Det är bättre att ordinera denna beredning, och vara beredd att genomföra ordinationen med tvång *om det är nödvändigt* än att utlämna patienten till konsekvenserna av sin mani!

Vid akut agitation är inte tillslaget av Cisordinol-Acutard tillräckligt snabbt. Komplettering med vattenlösligt Cisordinol 10 mg eller Haldol 5-10 mg i m är ofta nödvändigt. Tillägg av bensodiazepiner är ofta gynnsamt, och rent farmakologiskt har rektala beredningar god effekt. Personligen har jag mycket svårt att förlika mig med denna administrationsform, som i akutsituationen får alltför mycket karakären av våldtäkt för att jag skall kunna tycka att det är riktigt försvarbart. Här förefaller lorazepam såsom nämnts erbjuda ett intressant alternativ. Kanske detta i adekvata doser kan räcka som komplettering till Cisordinol-Acutard - erfarenhet efterlyses!

Har neuroleptika givits bör personalen instrueras om noggrann observans beträffande extrapyramidala symtom, även under natten, och "vid behovs" ordinationer på såväl injektion Akineton 5 mg och tabletter Akineton 2 mg / Disipal 50 mg skrivs in i cardex. Här är en akutdos av neuroleptika given, och vi har en annan situation än vid dositrering i samband med schizofrenibehandling. Ovanstående bör ge tydlig symtomkontroll redan under de första dyggen,

även om det man initialt ser mest är en dämpning av uttrycksmöjligheterna, med det maniska varvet snurrande under ytan ("gas och broms samtidigt"). Peroral neuroleptika kan behövas under de första veckorna, och insättes från dag 3 om Cisordinol-Acutard givits vid inläggningen, exempelvis Cisordinol 10 mg x 2.

Tillägg av Iktorivil i första hand till natten kan innebära en välbehövlig sedering, men den specifika antimaniska effekten är något omdiskuterad. Relativt höga doser, 6 -10 mg per dygn, kan behövas.

Om inte litiums antimaniska effekt blivit tydlig inom c:a 2 veckor kan tillägg av karbamazepin eller valproat övervägas. Kombinationen av litium med endera av dessa medel förefaller vara effektivare än var och en för sig, och detta är en strategi som har större sannolikhet att specifikt normalisera stämningsläget än fortsatt neuroleptikatillägg, som på det här stadiet mest indikerar att behandlingen inte varit framgångsrik.

Om patienten av någon välgrundad orsak motsätter sig just litium, eller kontraindikation mot detta föreligger, kan valproat eller karbamazepin utgöra alternativ i den initiala handläggningen. Särskilt erfarenheterna av valproatbehandling vid akut mani förefaller mycket lovande.

#### ECT- BEHANDLING VID MANISKA TILLSTÅND:

Kan inte patienten motiveras till behandling med peroral stämningsstabiliserande medel trots upprepad information är detta i sig ett tecken på allvaret i sjukdomsbilden. I dessa fall bör man, istället för upprepade symtomatiska tvångsinjektioner med neuroleptika, genomföra ECT-behandling. En vecka av tydlig manisk symtomatologi och medicinvägran är skäl att överväga ECT, som vid uttalad symtombild och vägran av all behandling bör övervägas redan tidigare, ibland initialt (jfr nedan).

Av tillgänglig litteratur framstår ECT som den egentligen bästa behandlingen av akuta manier. Full restitution efter 6 - 10 behandlingar är regeln, och

cirka 80% av de fall som visat sig refraktära mot medikamentell behandling tillfrisknar på ECT. I en dubbelblind jämförande studie mellan ECT och litium fann Small och medarb 1988 tydligt bättre effekt av ECT. APA (American Psychiatric Association ) fastslår i sina Guidelines från 1994, liksom Svenska Psykiatriska Föreningen 1997, ECT:s väldokumenterade effekt vid akuta manier.

Trots dessa data är ECT inte allmänt accepterat vid manibehandling, vilket sammanhänger med den olust de flesta kliniker känner inför att ge denna behandling med tvång.

Kanske är det så, att betydelsen av filmen Gökboet i detta sammanhang inte kan överskattas. Ger vi ECT vid depression kan vi alltid förklara, att behandlingen används för att få igång en svårt hämmad och deprimerad patient. Men det var just den manifforma upptågsrikedomen och bångstyrigheten hos McMurphy som ECT i filmen användes för att krossa eller bestraffa.

Associationen av ECT till repressiv psykiatri, våld och straff, och den tidvis starka opinionen mot behandlingen har gjort att man generellt är mycket restriktiv med att ge ECT mot patientens vilja, något som ofta är nödvändigt vid mani. Följande fallbeskrivning illustrerar dock det värde behandlingen kan ha:

### **FALLBESKRIVNING:**

En gift, välutbildad, drygt 30-årig nybliven mamma inkommer en torsdag på vårdintyg utfärdat av gynekolog 2 veckor efter förlossningen. Paret hade sökt pga att barnet tappade i vikt - amningen fungerade dåligt och mamman hade svårt att acceptera tillägg. Barnläkaren reagerade på hennes beteende, vågade inte lämna barnet i hennes vård, och genomdrev - inte helt utan motstånd - att vårdintyg utfärdades. Patienten var typiskt och uttalat manisk då hon kom till psykiatriska kliniken vid lunchtid. Hon talade oupphörligt, varje försök från omgivningen att säga något uppfattade hon som att man avbröt. Kraftig aggressiv laddning. Allt gick ut på att hon var "frisk och oförstörd". ECT är etablerat som förstahandsbehandling vid post partumpsykoser, och denna

association i kombination med det helt överskuggande behovet att få en nybliven mamma frisk och i stånd att ta hand om sitt barn så fort som möjligt gjorde att man fattade beslut om akut ECT samma dag. Genom detta förfarande skulle hon hinna få 2 behandlingar, och därmed förhoppningsvis begynnande förbättring, redan före helgen, som annars riskerade att bli helt kaotisk. Det gick inte att motivera henne till någon form av behandling, och inför första behandlingen fick narkosläkaren komma och för-söva henne på rummet, och man fick hålla henne för att detta skulle bli möjligt. Behandlingen gavs bilateralt, vilket rekommenderas vid manier. Redan efter första behandlingen sågs en klar nedtoning av de maniska symtomen. Nästa morgon krävdes 45 min övertalning och för-sövning skedde på rummet, men man behövde inte hålla henne. Under helgen mätte hon betydligt bättre, kunde ha besök av maken och barnet. Ytterligare behandlingar gavs helt utan tvång eller extraordinära åtgärder. Anmärkningsvärt är att hon inte under något skede av behandlingen, efter de första 2 sejourerna, var negativ till denna. Däremot tyckte hon inte hon behövde vara på sjukhus. Efter 1 1/2 vecka var hon i stort sett helt återställd, och gick på dagpermission andra helgen efter inkomsten. Fick upprepad information och motivation beträffande amningen av barnmorska, och kunde efter hand acceptera att lägga ned denna och påbörja litiummedicinering.

Jag har aldrig tidigare upplevt ett så påtagligt *tillfrisknande* vid mani. Ofta upplevs patienten, särskilt vid neuroleptikabehandling och litiumvägran, som samtidigt sjuk och övermedicinerad. Detta är olustigt att se för behandlaren, och man kan föreställa sig hur det känns för anhöriga. I detta fall behövde ingen medicinering ges i akutskedet, hon var genom hela behandlingen glad och pigg, och inga tvångsåtgärder utöver den första ECT-behandlingen behövde tillgripas. Trots bilateral teknik sågs endast ringa minnesstörningar. Tillfrisknandet skedde jämnt över hela symtomspektrat: Överaktiviteten minskade, sömnen kom tillbaka, hon började kunna lyssna och ta argument, acceptera att vi såg henne som sjuk och slutligen själv inse detta och ta ställning för fortsatt behandling. För att återknyta till Mogens Schous liknelse: *Hon släppte på gasen, lättade kopplingen, tryckte mjukt på bromspedalen för att slutligen stanna och vrida av tändningen.*

Samstämmig litteratur slår fast, att den överlägsenhet ECT har vid djupa

psykotiska depressioner och vid post partum psykosor med förvirringsinslag (ett tillstånd tydligt besläktat med mani) gäller även vid klassisk mani, med eller utan vanföreställningsinslag. Bilateral teknik rekommenderas. Fattar man beslut om ECT-behandling bör man vara beredd att ge de första 2(-3) behandlingarna varje dag, för att undvika upprepat tvång. Ges exempelvis första behandlingen en fredag kan man påräkna samma svårigheter igen vid behandling måndag morgon. Det är också en fördel att de första 1(-2) behandlingarna ges på akuttid, då man inte har andra patienter på ECT.

#### 4:5 Uppföljande behandling

Akutfasen pågår till full symtomrestitution. *Sjukdomsinsikt* är förmodligen det säkraste tecknet på fullt tillfrisknande - även om patientens beteende på avdelningen normaliserats kan man räkna med problem vid permissioner och ev. utskrivning så länge inte sjukdomsinsikten finns.

Akutbehandling av mani skall alltid följas upp med stämningsstabiliserande medel. Första tiden efter en utskrivning kan ett mycket intensivt arbete få läggas ned på att detta skall fungera. Dessa ansträngningar är dock väl motiverade om man därigenom lyckas förhindra recidiv.

Återfallsrisken efter ett maniskt skov är i livsperspektiv närmare 100%, och *ett* maniskt skov kan mycket väl motivera livslång behandling. Få patienter är dock beredda att acceptera detta perspektiv. Ett sätt att formulera det på är att behandlingen bör fortgå *så länge att patienten och hans/hennes omgivning orkar ta ett recidiv*. Ofta behövs lång tid för att återupprätta förtroendet i omgivningen för den som gjort bort sig på olika sätt under en mani, och ett andra insjuknande under denna tid kan vara det som gör att arbetsgivare, vänner eller partner ger upp. Utifrån detta perspektiv bör behandlingen fortgå minst ett, gärna två år, och därefter nedtrappas mycket långsamt, förutsatt att patienten inte under denna tid kunnat motiveras till fortsatt behandling. Lindriga affektiva svängningar under pågående litiumprofylax utgör indikation att fortsätta.

Under uppföljningsfasen måste noggrannhet ägnas patientens subjektiva

upplevelse av medicineringen, och doser justeras för att minimera biverkningar, något som har stor betydelse för behandlingsmotivationen. Exempelvis kan byte av en del av litiumdosen till karbonatformen vara avgörande för om patienten trivs med behandlingen eller ej. Byte av stämningsstabiliserande medel inom gruppen kan också vara motiverat.

En tätare uppföljning än vad läkaren ensam kan erbjuda är motiverad i de flesta fall. Att ha genomlevt en sjukdomsperiod under vilken man inte känt igen sig själv och i efterhand bli medveten om allt man ställt till med, innebär en svår kris. Utan adekvat omhändertagande blir reaktionen ofta ett förnekande: "Något tillfälligt, berodde av de-och-de omständigheterna", och man vill undvika allt som påminner om sjukdomsperioden, inklusive uppföljande medicinering.

Trots litium brukar måttliga depressiva symtom kunna uppträda i efterföljandet. Ibland associeras dessa till behandlingen, och detta ligger sannolikt bakom bilden av litium som läggande en grå hinna över tillvaron. I allmänhet räcker det med att hjälpa patienten stå ut med denna period. Antidepressiva skall användas med yttersta försiktighet så som tidigare diskuterats, och bör helst undvikas.

Under uppföljningsfasen behövs en tämligen tät stödjande kontakt, med sikte på att avdramatisera sjukdomsperioden, hjälpa patienten acceptera sin sjukdom och hantera de problem som uppkommit. Ett intresse från psykiatrins sida för även till synes triviala vardagsproblem har stor betydelse för behandlingsalliansen, och kan vara avgörande för om patienten fullföljer behandlingen. Det har visats att litiums teoretiska effekt (*efficacy*) generellt sett är dubbelt den man får i praktiken (*effectiveness*). Olika aspekter på behandlingsmotivationen torde här vara av avgörande betydelse, och *sättet* behandlingen genomförs på blir alltså lika viktigt som läkemedlet i sig.

I allmänhet innebär uppföljningsfasen en successiv rensning av tilläggsmedicinering (ev rester av neuroleptika, tillagda stabiliserare, sömnme-

diciner). Är basmedicineringen litium bör nivån hållas i övre delen av referensintervallet, men inte så högt som i akutfasen.

#### 4:6 Långtidsbehandling / profylax

Gränsen mellan uppföljande / stabiliserande behandling och långtidsbehandling/egentlig profylax går traditionellt där utsatt medicinering innebär risk för återfall i samma episod eller insjuknande i en ny. Liksom vid depressionsbehandling går denna gräns vid 6-12 månader, och behandling efter en mani bör alltid fortgå under denna tidsrymd. Därefter bör ett nytt ställningstagande göras - vilka konsekvenser skulle ett återinsjuknande få? Såsom ovan diskuterats bör behandlingen oftast pågå under 1-2 år, då återinsjuknande inom denna tidsrymd ofta får svåra sekundära följder. Patienterna är ofta beredda att acceptera detta resonemang, även om perspektivet "livslång behandling" på detta stadium är alltför avskräckande. Ställningstagandet till egentlig långtidsbehandling kan därför uppskjutas till efter 1-2 års uppföljande behandling.

Denna princip innebär i viss mån en polemik mot den gamla sanningen, att litiuminsättning innebär ett ställningstagande till livslång behandling. Enligt detta tänkande ställs enligt min mening kraven på indikationsställning alltför högt, och patienten riskerar flera, ibland ödesdigra, insjuknanden innan behandling kommer till stånd. Att behandla ett första maniskt skov med enbart neuroleptika med hänvisning till att kriterierna för livslång litiumprofylax ännu inte är uppfyllda kan inte längre anses vara lege artis.

*Behandling med stämningstabiliserande medel, i praktiken oftast litium, skall alltså enligt detta resonemang påbörjas snarast efter det att ett maniskt skov är diagnostiserat, och pågå under 1-2 år före ställningstagande till långtidsprofylax.*

Mot detta kan invändas, att utsättande av effektiv profylax med åtföljande recidiv har associerats till sämre effekt när väl behandlingen återupptas.

Härddras detta skulle man inte kunna sätta in litium utan att livslång behandling är klart indicerad och bedömes kunna genomföras. Litteraturen är långt ifrån entydig på detta område, och i de flesta sammanhang framhålles, att litium inte förefaller påverka det underliggande sjukdomsförloppet. En möjlig förklaring till den ovan refererade iakttagelsen kan vara, att försämring i grundsjukdomen ofta i sig leder till avbrott i terapin. Studerar man en grupp patienter, som efter år av fungerande behandling avbrutit denna, kommer studierna att inrymma denna kategori patienter. I min egen erfarenhet finns dock åtskilliga patienter som under perioder medicinerat med litium, slutat med behandlingen, återfallit och återupptagit den med, efter att alla effekter av recidivet avklingat, lika god effekt som förut. Att några års stabiliserande behandling tidigt i sjukdomsförloppet i sig skulle innebära risk för sämre effekt längre fram framstår enligt min bedömning som osannolikt. Tvärtom pekar åtskilliga data på att recidiv i sig är negativa för förloppet, och att tidig profylax är viktig. Den tidigt insatta stabiliserande behandlingen rymmer också en patientutbildande aspekt: Den som efter ett maniskt skov haft en fungerande litiumprofylax i 2 år, och fått adekvat information om sin sjukdom, blir sannolikt lättare att motivera till egentlig långtidsbehandling efter ett utsättningsförsök med åtföljande recidiv än den som inte gjort denna erfarenhet.

Indikationsställningen för långtidsbehandling är diskuterad i depressionsavsnittet. (Punkt 7:2 sid 40). Förekomst av maniska skov ökar i sig kraftigt recidivrisk jämfört med unipolär sjukdom, och i kombination med att maniska skov ofta innebär en kraftig belastning på patientens sociala situation, ökar argumenten för tidigt insatt långtidsbehandling. Ett eller två maniska skov kan vara tydligt indikation för profylax, och vi skulle kunna formulera målsättningen med vårt arbete så här:

### **Ingen patient skall behöva uppleva mer än 2-3 maniska skov**

Kunde vi uppnå detta skulle oerhörda vinster kunna göras. Är det möjligt?  
*4:7. Strategier vid återfall trots pågående profylax.*

Genombrott av maniska (eller depressiva, jfr 3:5 s 58) symtom skall som första åtgärd föranleda

- *Analys av S-koncentration. Var dosen för låg? Complianceproblem? Provtagningen får dock ej fördröja dosjustering mer än till nästa morgon.*
- *Höjning av dosen till den högsta nivå man utifrån tillgängliga S-koncentrationer kan förvänta sig att patienten tolererar: T.ex om pat står på Litarex 2 + 2 och brukar ha S-konc runt 0,6 bör man kunna ge 3 + 3 eller 3 + 4 utan problem. En variant som en del kliniker har god erfarenhet av är att dubbla den aktuella dosen i 3 dgr, därefter en mer normal doshöjning enligt ovan.*
- *Utifrån erfarenheter av tidigare insjuknanden ställningstagande till sjukhusvård, även vid diskreta symtom. Ofta brukar dock den pågående behandlingen mildra syndromet, så att poliklinisk behandling kan vara möjlig. Sådan kräver dock möjlighet att erbjuda patienten kontakt flera gånger per vecka, i initialskedet gärna dagligen.*
- *Övrig behandling såsom tidigare diskuterats, beroende av tillståndets svårighetsgrad.*

#### *4:8 Strategier vid återfall i mani efter utsatt fungerande profylax*

Sådana insjuknanden kan vara dramatiska, man har inte här den mildrande effekten av en pågående - om än otillräcklig - profylax. Alla symtom som kan associeras till återinsjuknande skall tolkas utifrån denna risk. Att exempelvis ge enbart sömnmedel till den som tidigare behandlats med litium pga bipolär sjukdom och nu, 3 månader efter utsatt litiumprofylax, söker för sömnsvärigheter och verkar stressad "med många järn i elden" är ett konstfel, även om inga som helst maniska symtom i övrigt kunnat identifieras vid intervjun.

Tidig identifikation av symtom på återinsjuknande är centralt. Varje utsättningsförsök bör föregås av noggrann information om detta, och

sömnsvårigheter/ nedsatt sömnbehov hör till kardinalsymtomen. Patienterna bör instrueras att behålla en mindre mängd tabletter hemma, och omedelbart - även om de inte samma dag kunnat få tag i sin läkare - återuppta behandlingen i den gamla dosen.

Vid kontakt med patienten i detta skede kan stort arbete behöva läggas ned på att gemensamt identifiera det hotande återfallet, och behovet av snabbt inledd behandling. Principen dubbla gamla profylaxdosen i 3 dgr, och därefter en något uppjusterad dos kan sannolikt tillämpas i de flesta fall. S-Li 1-2 ggr/v, även om inte steady-state nåtts. Ofta behöver ett neuroleptikum/ bensodiazepin eller en andra stämningsstabiliserare adderas såsom vid annan akut mani.

Skäl till sjukhusvård kan uppstå snabbare än vid insjuknande under pågående profylax, och man bör vara frikostig med inläggning, även vid beskedliga symtom. Observera att ett allt för tvärsäkert ställningstagande från patientens sida att sömnsvårigheterna (el motsv) *inte* är tecken på något återfall mycket väl kan indikera motsatsen! Ofta finns dock i tidigt skede en bevarad sjukdomsinsikt, och känner patienten oro för insjuknande bör detta tas på stort allvar.

*Ett* recidiv efter utsatt litiumprofylax är indikation för mångårig/livs-lång behandling.

## 5. Diagnostik och behandling av cykloid psykos

### 5:1 Diagnostik

Den cykloida psykosen utmärks av en blandning av symtom från olika delar av det psykiatriska spektrat, och snabba växlingar dem emellan. Här finns maniska och depressiva symtom, ibland med övervikt för det ena eller det andra, typiskt med snabba växlingar inom episoden. Därutöver vanföreställningar och hallucinationer såsom vid schizofren sjukdom. Synhallucinos framstår som vanligare än vid schizofreni. Konfusionssymtom är typiskt för diagnosen.

Begreppet cykloid psykos är allmänt accepterat i Skandinavien. Internationellt har dock en mängd termer föreslagits. Den mest talande är enligt min mening det tyska "Angst- Glück psychose", som träffande beskriver den typiska symtombilden. I anglosachsisk diagnostradition finns inte begreppet, utan här blir klassifikationen utifrån den affektiva grundstörningen: Depressiv eller manisk psykos med stämningkongruenta /inkongruenta psykotiska drag (både ICD-10 och DSM-IV). Här finns även begreppet "Blandad form" vilket kanske bäst fångar symtombilden. I ICD-10 finns också "Akuta och övergående psykotiska symtom". Under denna rubrik återfinns begreppet "Cykloid psykos", dock utan att det periodiska förloppet framhålls. Om schizofrena drag blir mer framträdande övergår tillståndet till att benämnas schizoaffektiv psykos i bägge systemen.

Kliniskt är det helt centrala att identifiera de affektiva dragen i en psykotisk bild och styra behandlingen utifrån dessa. Felaktig initial diagnos kan avgörande förlänga och fördjupa patientens lidande. Identifikationen av de affektiva dragen kan i närvaro av omfattande vanföreställningar, hallucinationer och andra psykotiska symtom vara mycket svår:

När jag för något år sedan gick en kurs i DSM-III-diagnostik presenterades ett autentiskt fall på video. Det rörde sig om en ung man med psykosinsjuknande. Anamnestiska data

var fylliga, och vår uppgift var att i fyra grupper med hjälp av DSM:s beslutsträd och definitioner komma fram till en diagnos. Alla kursdeltagarna var specialistkompetenta psykiatriker. Två av grupperna kom fram till diagnosen schizofreniform psykos, två till psykotisk depression. Detta visade sig också motsvara verkligheten - när patienten hade sökt hade denna diskussion uppstått, och han bedömdes initialt som lidande av en begynnande schizofreni, en diagnos som senare fick omvärderas då den bipolära sjukdomen blev uppenbar.

Svårigheterna i distinktionen mellan det cykloida syndromet och annan bipolär affektiv sjukdom har mindre praktisk betydelse eftersom behandlingen såväl akut som i långtidsperspektiv blir densamma.

FÖLJANDE TALAR I EN OKLAR PSYKOSBILD FÖR AFFEKTIV SJUKDOM/ CYCLOID PSYKOS:

- *HEREDITET FÖR SÅDAN SJUKDOM. I typfallet förekomst av slående likartad bild hos nära släktingar, men även mer ospecifika tecken på stämningslägesförskjutningar bör beaktas. Liksom vid annan bipolär sjukdom kanske kreativitet och konstnärlighet hos patienten eller släktingar kan utgöra en riskfaktor.*
- *TIDIGARE PSYKOTISKA EPISODER AV LIKARTAD KARAKTÄR, FRÅN VILKA PATIENTEN HELT TILLFRISKNAT OCH VARIT SYMTOMFRI UTAN NEUROLEPTIKA UNDER LÅNGRE TID.*
- *ÅTERINSJUKNANDE TROTS FORTSATT NEUROLEPTIKABEHANDLING EFTER ETT TIDIGARE, OKLART SKOV. Är grundstämningsförskjutningen det centrala utgör neuroleptika otillräckligt skydd, särskilt mot depressiv förstämning.*
- *AKUT ELLER URAKUT INSJUKNANDE, OFTA I ANSLUTNING TILL YTTRE PÅFRESTNING ELLER PARTUS. Det är vanligt att dessa patienter några gånger fått diagnosen reaktiv psykos innan det periodiska förloppet blivit tydligt.*
- *STORMANDE SJUKDOMSBILD OCH, I DE FALL DÄR DE MANISKA DRAGEN ÖVERVÄGER, EN UTTALAD REAKTIVITET PÅ YTTRE STIMULI. Typiskt är ett intensivt och symbolladdat*

*upplevande av färger, former och musik. Nedsatt upplevande och reaktivitet vid depressiv övervikt.*

- *PERPLEXITET ELLER FULMINANTA KONFUSIONSSYMTOM. Viktigt. Förekommer ej vid schizofreni.*
- *SNABBA VÄXLINGAR I SYMTOMBILDEN FRÅN DAG TILL DAG.*

Ofta kan man se att i de depressiva fallen mer typiska depressionssymtom föregått insjuknandet. Den manifornt psykotiske har ofta upplevt en tid av starka affekter, idérikedom, religiösa tankar eller förälskelse.

## **DIFFERENTIALDIAGNOSER:**

Tillståndets mångskiftande karaktär gör att differentialdiagnoserna spänner över ett stort spektrum. De viktigaste är:

- *SCHIZOFRENA / SCHIZOFRENIFORMA psykoser. Framträdande grundstämningförskjutning, förstärkt reaktivitet på yttre stimuli, snabbt svängande och intensiva affekter, konfusionssymtom och hereditet är vägledande i det differentialdiagnostiska arbetet. Ibland tar detta mycket lång tid, och först efter några år, när det periodiska förloppet framträtt, kan diagnosen ställas med säkerhet.*

Det intensiva och labila känsloläge som ofta föregår insjuknandet kan öka benägenheten för drogmissbruk, och misstanke kan uppstå rörande:

- *MISSBRUKSUTLÖSTA PSYKOSER.*

Framträdande konfusionssymtom gör att man differentialdiagnostiskt måste överväga:

- *ORGANISKA KONFUSIONSTILLSTÅND. Förvirringssymtom i frånvaro av påverkan på psykomotoriskt tempo eller andra affektiva drag är ett observandum, och bör föranleda akuta utredningsinsatser, oftast DT! EEG bör göras med tanke på temporallobsepilepsi. Även toxiska reaktioner kan övervägas.*

## 5:2 Akutbehandling

Akut styrs behandlingen av de symtom som är mest framträdande. Behandlingsprinciperna blir såsom vid psykotisk depression eller mani av psykotisk dimension, och jag hänvisar tillbaka till de avsnitten.

### SAMMANFATTNINGSVIS:

- *Neuroleptika tidigt och kortvarigt, om nödvändigt.*
- *ECT är den helt överlägsna behandlingen av tillståndet som sådant, och bör alltid övervägas. Framträdande konfusionssymtom stärker indikationen. Akut ECT utanför ordinarie behandlingsdagar behövs ofta, och i svåra fall kan de första 2-3 behandlingarna behöva ges varje dag, för att uppnå en snabb lindring. Bilateral teknik rekommenderas. Stämningsstabiliserande medel (Li och / eller karbamazepin / valproat) insättes mot slutet av serien.*
- *Kan ECT av någon orsak ej användas kan kombinationer av neuroleptika och, i tydligt depressiva fall, antidepressiva med stämningsstabiliserare övervägas, men detta är att se som andrahandsalternativ.*

## 5:3 Uppföljande behandling.

Här blir övervägandena desamma som vid manibehandling (avsnitt 4:5, sid 73). Tyngdpunkten ligger på de stämningsstabiliserande medlen. Litium är fortfarande förstahandsalternativet, men den psykotiska dimensionen utgör, särskilt vid indikation på rapid cycling (mer än 4 cykler per år), skäl att överväga karbamazepin eller valproat, gärna i kombination med litium. Liksom vid manibehandling bör uppföljningsfasen pågå minst ett år före ställningstagande till egentlig långtidsprofylax. Den förlorade verklighetsförankringen under den psykotiska fasen kan öka behovet av psykologisk bearbetning av det skedda.

## 5:4 Långtidsbehandling.

Recidivriskerna är höga liksom vid annan bipolär sjukdom, och man bör beakta de riskfaktorer som finns diskuterade tidigare (depressionsavsnittet; 7:2, sid 40 och mani-behandling; 4:6, sid 75). Den psykotiska dimensionen ger extra tyngd åt behovet av profylaktisk behandling, och livslång profylax bör övervägas i alla fall med mer än två / tre sjukdomsepisoder.

## 5:5 Strategier vid återfall.

Jfr denna rubrik under maniaavsnittet. Jag vill här endast återigen framhålla värdet av att pröva tillägg av karbamazepin / valproat till en otillräckligt fungerande litiumprofylax.

### **FALLBESKRIVNING:**

En medelålders kvinna insjuknar gång efter gång i en svår psykotisk bild, där hon är mycket svärkontaktad, konfusorisk, åltande och vankande, ses ofta sitta och gnida sin mage, som hon upplever att det är något allvarligt fel med. Tidigare har hon fått diagnoserna Retardatio mentalis levis et Schizophrenia. Omprövning av diagnosen betonar det depressiva i bilden, och hon insätts på tricycliska antidepressiva med tveksamt resultat. Ett försök med ECT leder dock till prompt tillfrisknande. Hon recidiverar trots uppföljande behandling med TCA. Efter en ny ECT-serie insätts litium, vilket dock inte fungerar, inte heller i kombination med TCA. Vid nästa recidiv (efter ECT) tillägg av karbamazepin till litium, och därefter håller hon sig besvärsfri i 3 - 4 år, från att tidigare recidiverat 4 - 5 gånger årligen. Av okänd orsak insjuknar hon därefter på nytt, och en malign utveckling av upprepade, svåra recidiv ses, och ECT får tillgripas vid upprepade tillfällen. Efter att hon kunnat förmås att dubblera karbamazepindosen har hon dock återfått sin tidigare stabilitet.

# ***Diet- och läkemedelsföreskrifter för patienter som behandlas med irreversibla MAO-hämmare***

Publicerad med tillstånd av överläkare Bengt Artén, Mölndals sjukhus.  
Kan med fördel kopieras och lämnas till patienter.

## *Förbjudna födoämnen och drycker*

1. All ost och alla födoämnen med ost.  
(avser ej skämsost eller cottage cheese.)
2. Jäst och jästextrakt samt "köttextrakt". Buljong gjord på tärningar kan intas i måttlig mängd.
3. All mat och dryck som är jäst, skämd eller på annat sätt för gammal.  
All mat och dryck skall vara färsk eller nytinad.
4. Kött, fisk och korv som lagrats eller torkats under längre tid, innefattar t ex inlagd sill och äkta salami. Innefattar ej rökt lax. Torkat kött och skinka kan intas i mindre mängd.
5. Surkål (Sauerkraut) och andra syrade grönsaker.
6. Sojasås, sojapasta och jästa produkter av sojaböner. Sojamjöl och mindre mängd sojasås är riskfritt.
7. Italienska favaböner (är bredare än 0,5 tum).
8. Öl, även alkoholfritt öl. Hembrygda viner (okänd tyraminhalt).
9. Tryptofan (kan ingå i naturmediciner), äggvitekoncentrat och "muskelbyggarmedel".

### **ALKOHOL:**

Effekten av alkohol kan förstärkas av MAO-hämmare och alkohol bör drickas endast i mindre mängd.

### *Förbjudna läkemedel med risk för blodtryckshöjning:*

1. Sympatomimetika, speciellt vissa indirekt verkande sådana. Dessa ingår i avsvällande näsdroppar, i vissa ögondroppar, i vissa hostmediciner, i vissa astmamediciner, i vissa blodtryckshöjande medel samt i avsvällande mediciner mot snuva.  
(Betareceptorstimulerande medel är riskfria. Adrenalin och noradrenalin kan ges på sjukhus).
2. Centralstimulerande medel såsom amfetamin, kokain och derivat av dessa samt Ecstasy.
3. Antiparkinsonmedel innehållande L-dopa, bromocriptine, amantidin och benzeramid.
4. Vissa blodtryckssänkande medel såsom alfametyldopa, clonidin.  
Den blodtryckssänkande effekten av tiazidpreparat kan förstärkas.

### *Förbjudna läkemedel med risk för serotonin syndrom:*

1. De flesta antidepressiva, inklusive tryptofan.
2. Alla syntetiska morfinliknande medel (bl a petidin, dextropropoxyfen och pentazocin).
3. Syntetiska hostdämpande medel, speciellt dextrometorfan.
4. De flesta "nyare" narkosmedel för intravenöst bruk.
5. Buspiron - använd istället "äldre" bensodiazepiner.
6. Migränmedlet Sumatriptan. Ergotamin är riskfritt (Anervan, Cafergot).
7. Andra MAO-hämmare.

## *Läkemedel med risk för förstärkt effekt*

Morfin (och heroin). Morfin är dock förstahandsval vid behov av kraftig smärtlindring, ges i reducerad dos och under övervakning. Kodein och etyfin (etylmorfin) är riskfria i normal dos.

Barbiturater: Fenemal (används vid epilepsi) och barbiturater för intravenöst bruk vid narkos är riskfria, viss dosreduktion.

## *Riskfria läkemedel*

Preparat innehållande enbart acetylsalicylsyra, paracetamol och s k NSAID är riskfria. Likaså är tillsatser av koffein eller kodein i värttabletter riskfritt. Även etylmorfin och noskapin i hostmediciner är riskfritt liksom slemlösande mediciner innehållande enbart bromhexin.

OBS! Alla avsvällande näsdroppar och avsvällande tabletter mot snuva är förbjudna.

Astmamedel mot enbart betastimulerare, t ex Isoprenalin och Bricanyl är riskfria men dosreduktion kan rekommenderas.

Alla laxermedel och mjukgörande medel är riskfria. Syraneutraliserande medel är riskfria. Diarrémedlet Imodium är riskfritt.

Alla antibiotika är riskfria.

Valproat och karbamazepin har aldrig rapporterats ge komplikationer och är riskfria.

Alla lokalbedövningsmedel utom kokain är riskfria. Lokalbedövningsmedel med adrenalintillsats bör undvikas. Lokalbedövningsmedel med tillsats av vasopressin (oktapressin) är riskfria.

Undvik helt all annan medicinering utan att först rådgöra med behandlande psykiater, detta innefattar även receptfria läkemedel.

Dietlistan ingår i Bengt Arténs mycket läsvärda artikel "Classical MAOIs in Psychiatry - Promises and Problems. A clinical review". *To be published.*

## *Litteraturförslag*

**Grundläggande för svenska förhållanden är givetvis de riktlinjer som finns utarbetade av Svenska Psykiatriska Föreningen och Läkemedelsverket:**

\* Svenska Psykiatriska föreningen och Spris: Kliniska riktlinjer för utredning och behandling av Förstämningssjukdomar. Svensk Psykiatri nr 1/1997 (kan rekvideras från Spris förlag).

\* Läkemedelsverket: Workshop - Farmakoterapi vid depression. Information från Läkemedelsverket årg 6 nr 5 dec 1995.

**En fyllig bakgrund och en möjlighet för den intresserade att jämföra med amerikanska förhållanden fås i American Psychiatric Association Practice Guidelines:**

\* Practice Guideline for Major Depressive Disorder in Adults. American Psychiatric Association 1993.

\* Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder. Am. J. Psychiatry 151:12, December 1994 Supplement

Den intresserade kan kontakta Lundbeck läkemedel angående dessa.

**Novo Nordisk AB tillhandahåller en utmärkt serie om fem böcker på Wileys förlag, Perspectives in Psychiatry. Särskilt denna har jag funnit mycket användbar:**

\* Montgomery, Rouillon (Ed): Long-term Treatment of Depression. Perspectives in Psychiatry vol 3, Wiley & Sons, Chichester 1992

## **Den som vill ha en introduktion i användningen av kognitiv psykoterapi rekommenderas:**

\* Arthur Freeman, James Pretzner m.fl: Kognitiv psykoterapi i klinisk tillämpning (Pilgrim press) som kan erhållas från Roche AB.

\* Carlo Perris: Kognitiv terapi i teori och praktik (Natur och kultur, 1992, rev utg 1996).

## **Den som önskar fördjupa sig i användningen av antikonvulsiva inom psykiatri rekommenderas boken:**

\* Anticonvulsants in Psychiatry, Ed. Modigh, Robak, Vestergaard. Wrightson Biomedical Publishing LTD, Petersfield 1994.

Denna kan erhållas från Ciba läkemedel, numera Novartis Sverige AB.

## **En tunn, lättillgänglig men ändå faktaspäckad översikt av det bipolära fältet som jag varmt vill rekommendera är:**

\* Stuart A. Montgomery, Giovanni B Cassano: Management of Bipolar Disorder Martin Dunitz 1996.

I denna finns också en utmärkt referenslista, där flertalet av de referenser jag använt mig av i det bipolära avsnittet finns med. Den intresserade kan kontakta Sanofi Winthrop läkemedel AB.

Den som är intresserad av klopazins användning vid affektiv sjukdom, rekommenderas en kontakt med Sandoz AB (numera Novartis Sverige AB).

Jag vill i sammanhanget varmt tacka ovannämnda företag för tjänstvilligt tillhandahållande av litteratur och hjälp med Medline-sökningar. Samtliga företag har lovat att i mån av möjlighet tillhandahålla nämnda referenser till den intresserade läsaren.

# **Lundbeck –**

## **ledande inom det psykiatriska området**

H. Lundbeck AB är ett stiftelseägt och forskningsintensivt läkemedelsföretag vars vinster återinvesteras i ny forskning. Några aktieägarintressen existerar inte i Lundbeck. Däremot står vetenskapliga och medicinska värden högt i kurs. Vår satsning på utbildning och information har resulterat i utgivningen av flera skrifter inom det psykiatriska fältet.

Lundbecks tidigare utgivna skrifter är bl a:

**SEROTONINOMSÄTTNING OCH PSYKISK SJUKDOM**  
(J Wälinder, A Carlsson, CG Gottfries, L Träskman-Bendz, I Skoog)

**FAKTA OCH MYTER OM SSRI**  
(J Wälinder, A Carlsson, CG Gottfries, AL von Knorring, B Mårtensson)

**DEPRESSION OCH DEMENS HOS ÄLDRE**  
(G Bucht, A Berggren, CG Gottfries, L Moses)

**CYTKROM P450 SYSTEMET OCH ANTIDEPRESSIVA**  
(K Brösen)

**SEROTONIN OCH PSYKISK SJUKDOM**  
(CG Gottfries, H Ågren, E Eriksson, L Farde, S Bejerot, M Humble)

**DEPRESSION HOS ÄLDRE**  
(CG Gottfries)

Box 23, 250 53 Helsingborg  
Tel 042-25 43 00. Fax 042-20 17 19