

Läkemedelsbehandling vid schizofreni – bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Verkningsmekanismer för schizofreniläkemedel

Mussie Msghina

Preparatöversikt

Leif Lindström

Antipsykotiska läkemedel och missbruk/beroende

Mats Berglund

Metodik för evaluering av behandlingseffekt

Mats Berglund

Effekt och behandlingsavbrott

Carl-Olav Stiller

Biverkningar

Leif Lindström

Översikt om neuroleptikas interaktionspotential och viktigaste farmakokinetiska egenskaper

Eva Gil Berglund

Schizofreni, mortalitet och komorbiditet

Tonny Andersen

Farmakologisk behandling av schizofreni hos barn och ungdomar

Håkan Jarbin , Anne-Liis von Knorring

Läkemedelsbehandling av patienter med schizofreni under graviditet och amning

Inger Öhman, Birgitta Norstedt Wikner

Läkemedelsbehandling av schizofreni hos äldre

Per Allard

Verkningsmekanismer för schizofreniläkemedel

Mussie Msghina

Sammanfattning

De farmakologiska egenskaperna hos ett läkemedel ger viktig information om läkemedlets verkningsmekanism, om dess potentiella biverkningar och eventuella utsättningsbesvär vid behandlingsavslut. Det finns idag inte mindre än 62 olika substanser som används som antipsykotiska läkemedel i olika delar av världen, med den gemensamma nämnaren att alla är blockerare av dopamin D₂-receptorn i hjärnan. Genom åren har dessa dopaminbaserade antipsykotiska läkemedel visat sig vara effektiva mot hallucinationer och vanföreställningar, men betydligt mindre effektiva mot schizofrenisjukdomens negativa och kognitiva symtom. Förutom blockad av dopamin D₂-receptorn är många av de nya antipsykotiska läkemedlen också verksamma på flera andra signalsubstanssystem såsom acetylcholin-, histamin-, noradrenalin- och serotoninssystemen. Det pågår stora ansträngningar att för kliniskt bruk ta fram antipsykotiska läkemedel med en annan verkningsmekanism än dopaminblockad, men än så länge utan större framgång.

Bakgrund

På senare tid har det sakta men säkert skett en betydande konvergens i användningsområden för olika psykofarmaka. Till exempel är antidepressiva läkemedel nuförtiden indicerade inte bara mot egentlig depression utan också mot ångestsjukdomar och impulsiva och kompulsiva störningar. Indikationen för antipsykotiska läkemedel har vuxit till att gälla även behandling av bipolär sjukdom, egentlig depression och ospecifika beteendestörningar. Trots denna gradvisa glidning av indikationer fortsätter vi att klassificera psykofarmaka utifrån deras ursprungliga terapiområden, som "stämningsstabiliserande", "lugnande", "antidepressiva", "antipsykotiska" och så vidare. Detta grupperingssätt ger ingen information om läkemedlens farmakologiska egenskaper och leder inte alltför sällan vilse i så måtto att en patient kan få läkemedel från flera terapiområden ("stämningsstabiliserande", "lugnande", "antidepressiva", "antipsykotiska") som alla mer eller mindre har samma farmakologiska egenskaper på flera signalsubstanssystem. De farmakologiska egenskaperna hos läkemedlen förklarar inte bara verkningsmekanismen utan också deras farmakodynamiska biverkningar och potentiella utsättningsbesvär vid medicinbyte eller avbrott i behandling. Hela denna informationsrikedom går förlorad när man grupperar läkemedlen enbart utifrån terapiområde. Det är därför viktigt att man som läkare bildar sig en uppfattning om verkningsmekanismen för de olika läkemedel man ordinerar, för att kunna använda dem (och vid behov kombinera dem) på ett optimalt sätt.

Neurokemiska modeller av schizofreni

Trots uppmuntrande framsteg på flera områden är behandlingen av psykiska sjukdomar, inklusive schizofreni, fortfarande en svår utmaning på grund av den enorma komplexiteten i hjärnfunktionerna och de enorma bristerna i vår förståelse av de genetiska, neurobiologiska och psykosociala aspekterna av psykiatrisk psykopatologi. De neurokemiska modellerna för psykosjukdomar kretsar oftast kring beskrivning av patologiska förändringar i funktionen av signalsubstanserna dopamin, glutamat/GABA, serotonin och acetylcholin. Av alla dessa förklaringsmodeller torde den glutamaterga modellen vara mest lovande för utvecklandet av nya behandlingsstrategier och har som förklaringsmodell ytterligare stärkts i och med karakteriseringen av NMDA-encefaliten: en autoimmun variant av limbisk encefalit som hos 90 % av patienterna härmar de positiva, negativa och kognitiva symtomen av schizofreni, och där etiologin har visat sig vara blockad av glutamat NMDA-receptorn via specifika autoantikroppar som går att påvisa både i serum och i cerebrospinalvätska (1). Med utgångspunkt från sådana neurokemiska modeller och hypoteser pågår ständiga försök att ta fram antipsykotiska läkemedel med olika verkningsmekanismer, dock än så länge utan större klinisk framgång (2,3).

”Det är viktigt att man som läkare bildar sig en uppfattning om verkningsmekanismen”

D₂-blockad – den gemensamma nämnaren

Enligt rapporten från WPA (4) finns idag inte mindre än 62 olika substanser världen över som används som antipsykotiska läkemedel. I Sverige har vi 18 godkända preparat samt tillgång till några licenspreparat. Det som är gemensamt för alla dessa läkemedel är att de på ett eller annat sätt blockerar dopamin D₂-receptorn i hjärnan. Den effektiva dosen av dessa läkemedel är också direkt relaterad till deras bindningsstyrka till dopamin D₂-receptorn (5). Allmänläkaren som behandlar högt blodtryck har flera olika preparat med olika verkningsmekanismer att välja mellan och kan med fördel kombinera kalciumblockare, β-blockare, ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare och vätskedrivande läkemedel för att hålla sjukdomen under kontroll. Såsom läget är nu är vi dock vid farmakologisk psykosbehandling begränsade till en enda verkningsmekanism, en verkningsmekanism som är någorlunda effektiv mot hallucinationer och vanföreställningar men betydligt mindre effektiv mot negativa och kognitiva symtom, nämligen dopamin D₂-blockad (6).

Receptorfarmakologi för några antipsykotiska läkemedel

De första antipsykotiska läkemedlen (till exempel klorpromazin och tioridazin) upptäcktes empiriskt på 1950-talet. De hade låg affinitet för dopamin D_2 -receptorn och högre affinitet för mottagarproteiner av andra signalsubstanser, till exempel histamin, noradrenalin, serotonin och acetylkolin. När man på 1960-talet formulerade dopaminhypotesen för schizofreni (7) eftersträvade man att ta fram läkemedel med en specifik verkningsmekanism, de så kallade magic bullets. Exempel på sådana substanser är haloperidol, som är mycket specifik för dopamin D_2 -receptorn upp till doser 10-faldigt högre än den nuvarande kliniska användningen. Sedan introduktionen av klozapin på 1980-talet har utvecklingen gått åt andra hållet och klozapin, liksom de flesta antipsykotiska läkemedel som introducerades på marknaden efter klozapin, tillhör den så kallade dirty drug-gruppen som är verksamma på flera signalsubstanssystem (Tabell I).

Tabell I. Receptorfarmakologi för några antipsykotiska läkemedel.

Läkemedel	Enzymsystem som läkemedlet verkar på
Haloperidol	Dopamin
Aripiprazol*	Dopamin, serotonin
Risperidon	Serotonin, dopamin, noradrenalin
Ziprasidon	Serotonin, dopamin, noradrenalin
Olanzapin	Acetylkolin, histamin, serotonin, dopamin, noradrenalin
Quetiapin	Noradrenalin, histamin, acetylkolin, serotonin, dopamin
Klozapin	Acetylkolin, histamin, noradrenalin, serotonin, dopamin

*Till skillnad från de andra läkemedlen är aripiprazol en partiell agonist och inte en full antagonist.

Några av dessa läkemedel har dessutom aktiva metaboliter där metaboliten ibland har samma verkningsmekanism som modersubstansen (till exempel hydroxyrisperidon som liksom modersubstansen risperidon är en D_2 -blockare) eller en annan verkningsmekanism än modersubstansen (till exempel metaboliten *N*-desmetylklozapin, också kallad norklozapin, som är en muskarinagonist medan klozapin är en muskarin-antagonist [8]).

Farmakodynamiska biverkningar

Inte bara verkningsmekanismen utan också de farmakodynamiska biverkningarna av dessa läkemedel går att relatera till de olika preparatens farmakologiska egenskaper (Tabell II) (9).

Blockad av histamin H_1 -receptorn leder till sedering, viktuppgång och dyslipidemi, och de läkemedel som har högre bindningsaffinitet till H_1 -receptorn, som klozapin och olanzapin, leder till större viktuppgång och mer uttalad sedering jämfört med de antipsykotiska läkemedel som inte verkar på H_1 -receptorn.

Blockad av α_1 -noradrenalinreceptorn leder till hypotension och ortostatism, varför antipsykotika verksamma på α_1 -receptorn måste trappas upp långsamt för att undvika fallrisk och svimning.

Dopamin D_2 -blockad förmedlar den antipsykotiska effekten men kan också framkalla extrapyramidala biverkningar (EPS) samt leda till dysföri, anhedoni och ökad serumprolaktinhalt. De läkemedel som har låg bindningsaffinitet till D_2 -receptorn, till exempel klozapin och quetiapin, har mindre benägenhet att framkalla EPS än till exempel haloperidol och risperidon som båda har hög bindningsaffinitet till D_2 -receptorn.

Blockad av serotonin $5-HT_{2A}$ -receptorer tros förmedla viss antipsykotisk effekt och mildra de extrapyramidala biverkningar som framkallas av dopaminblockad. Det finns också data som tyder på att blockad av $5-HT_{2C}$ kan leda till viktuppgång genom mättnadsblockad.

Acetylkolin är verksamt i både centrala och perifera nervsystemet och blockad av muskarinreceptorer leder till försämrat minne och inlärningsförmåga samt, i periferin, till urinretention, muntorrhet, förstoppning och dimsyn.

Tabell II. Farmakodynamiska biverkningar av antipsykotiska läkemedel.

Receptor	Biverkning
Histamin H_1	Sedering, viktuppgång, yrsel
Adrenerg α_1	Hypotension, ortostatism
Dopamin D_2	Extrapyramidala biverkningar (EPS), prolaktinstegring, anhedoni, dysföri
Serotonin $5-HT_{2A}$	Anti-EPS?
Serotonin $5-HT_{2C}$	Mättnadsblockad, viktuppgång
Acetylkolin (muskarinreceptorer)	Försämrat minne och kognition, muntorrhet, förstoppning, dimsyn, urinretention, anti-EPS

Sammanställt efter Gardner et al (9).

Utsättningsbesvär

Efter långvarig användning av ett antipsykotiskt läkemedel inträffar ofta adaptiva förändringar i hjärnan som kan leda till utsättningsbesvär om behandlingen av någon anledning skulle avbrytas. Utsättningsbesvären börjar i regel inom någon vecka efter utsättning av det aktuella läkemedlet och misstolkas inte sällan som försämring av grundsjukdomen. För antipsykotiska läkemedel finns en triad av utsättningsbe-

svär som är relaterade till deras receptorfarmakologi beskrivna (10). Dessa framgår av Tabell III. Ett ytterst dramatiskt sådant fall är de kolineriga och histaminerga utsättningsbesvär som uppträder inom någon vecka efter plötsligt avbrytande av klozapinbehandling, och som ibland kräver långvarig sjukhusinläggning (11).

Tabell III. Utsättningsbesvär.

Utsättningsbesvär	Symtom
Antikolinerga	Illamående, kräkning, rastlöshet, förvirring, sömnbesvär, influensaliknande symtom
Antihistaminerga	Sömlöshet, rastlöshet, akatisi
Antidopaminerga	Ökad känslighet för psykos och extrapyramidala symtom

Sammanfattningsvis är alltså antipsykotiska läkemedel en heterogen grupp med den gemensamma nämnaren att de alla i terapeutiska doser blockerar dopamin D_2 -receptorn. Antipsykotiska läkemedel är dessutom behäftade med flera farmakodynamiska och idiopatiska biverkningar samt utsättningsbesvär, där de farmakodynamiska biverkningarna och några av utsättningsbesvären går att relatera till läkemedlens receptorfarmakologi och utifrån dessa egenskaper går att förutspå. Allt detta måste tas i beaktande för att optimera behandlingsutfall samt mildra eventuella biverkningar och potentiella utsättningsbesvär, framför allt vid polyfarmaci.

Referenser

1. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091–8.
2. Shekhar et al. Selective Muscarinic Receptor Agonist Xanomeline as a Novel Treatment Approach for Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:1033–9.
3. Patil et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Medicine* 2007;13:1102–7.
4. Tandon R et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008;100:20–38.
5. Daniel R Weinberger. Schizophrenia drug says goodbye to dopamine. *Nature Medicine* 2007;13(9):1018–9.
6. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: Direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 1975;188:1217–9.
7. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963;20:140–4.
8. Weiner DM, Meltzer HY, Veinbergs I, et al. The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethylclozapine in the unique clinical effects of clozapine. *Psychopharmacology* 2004;177(1–2):207–16.
9. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ* 2005;172(13):1703–11.
10. Weiden PJ, Buckley PF. Reducing the Burden of Side Effects during Long-Term Antipsychotic Therapy: The Role of “Switching” Medications. *J Clin Psychiatry* 2007;68 [Supp 6]:14–23.



Samtliga läkemedelsrekommendationer finns på www.lakemedelsverket.se

Preparatöversikt

Leif Lindström

Sammanfattning

Antipsykotiska läkemedel utgör en viktig hörnsten vid behandling av schizofreni och andra psykos. Samtliga har en blockerande effekt på dopamin D_2 -receptorerna vilket är en förutsättning för en antipsykotisk effekt. Man brukar idag skilja på första (FGA) och andra (SGA) generationens antipsykotiska läkemedel men ingen av grupperna är homogen. FGA kännetecknas förutom av en antipsykotisk effekt även av uttalade extrapyramidala biverkningar (EPS). SGA har betydligt lägre frekvens av EPS men en ökad risk för viktökning, metabolt syndrom och typ II-diabetes. SGA har alltmer kommit att användas som förstahandsval vid behandling av schizofreni. Klozapin intar en särställning då det ofta har effekt vid så kallad terapirefraktär schizofreni.

Bakgrund

Antipsykotiska läkemedel har utgjort hörnpelaren vid behandling av schizofreni och andra psykos alltsedan de först introducerades för 60 år sedan då Delay och Deniker (1) för första gången testade substansen klorpromazin vid psykos. Det innebar en milstolpe vid behandling av svårare psykiska sjukdomar. Under 1950-talet introducerades flera nya så kallade neuroleptika (ordet betyder ”nervhämmare”) vid behandling av oroliga psykotiska patienter vilket kom att innebära ett paradigmskifte vid de stora mentalsjukhusen. I början av 1960-talet kunde den svenske farmakologen och sedermera nobelpristagaren Arvid Carlsson visa att neuroleptika sannolikt verkade genom att blockera hjärnans dopaminreceptorer, vilket gav upphov till den så kallade dopaminhypotesen vid schizofren psykos (2). Eftersom blockering av dopaminreceptorerna i främst striatum i hjärnan ger upphov till motoriska störningar, så kallade extrapyramidala biverkningar (EPS), så fanns länge en föreställning att den antipsykotiska effekten och EPS inte gick att skilja åt, vilket kom att innebära att läkemedelsindustrin i hög utsträckning kom att testa nyare potentiella antipsykotiska läkemedel utifrån deras förmåga att inducera EPS (så kallad katalepsi) hos försöksdjur genom dopaminblockad. Detta innebar en hämning i utvecklingen av nyare mera effektiva läkemedel vid schizofreni. När man under 1970-talet fann att läkemedlet klozapin kunde ha en antipsykotisk effekt utan att ge EPS infördes andra djurmodeller inom industrin för att ta fram nya antipsykotiska läkemedel.

Ordet ”neuroleptika” har alltmer kommit ur bruk och idag talar vi i stället om antipsykotiska läkemedel. Sedan nyare antipsykotiska medel började introduceras på 1990-talet kom man att tala om gamla eller ”typiska” i motsats till de nya eller ”atypiska” antipsykotiska läkemedlen och senare om *First generation antipsychotics* (FGA) respektive *Second generation antipsychotics* (SGA). Denna indelning är lite olycklig då varken FGA eller SGA är några enhetliga grupper

utan uppvisar stora skillnader även inom vardera gruppen. Men eftersom det är en idag tämligen etablerad benämning kommer i det följande de äldre preparaten att kallas för FGA och de nyare SGA för enkelhetens skull.

Första generationens antipsykotiska läkemedel (FGA)

Inom denna grupp brukar man skilja mellan hög- och lågdospreparat, vilket är en rent deskriptiv indelning eftersom högdospreparaten måste ges i doser över 50–100 mg per dygn för att ha effekt medan lågdospreparaten har en antipsykotisk effekt redan vid 5–10 mg per dygn. Högdosmedlen har också en bredare både farmakologisk och klinisk profil då de verkar på flera receptorsystem, medan lågdospreparaten är mera specifika dopaminblockerare. Till högdospreparaten räknas klorpromazin, levomepromazin, tioridazin och melperon men idag finns av dessa endast levomepromazin kvar på marknaden; de övriga är avregistrerade. Till lågdospreparaten räknas idag haloperidol, perfenazin, flupentixol och flufenazin. Gemensamt för den senare gruppen är att läkemedlen har en liten terapeutisk bredd, det vill säga den antipsykotiska dosen ligger nära den dos som ger EPS.

”Ordet neuroleptika har alltmer ersatts av begreppet antipsykotiska läkemedel”

Levomepromazin har en tämligen modest antipsykotisk effekt men är kraftigt sederande och har därför också en viss ångestdämpande och antiaggressiv effekt. Det är idag ovanligt att levomepromazin används ensamt vid underhållsbehandling vid schizofreni utan läkemedlet används mest som en tilläggsmedicinering i akut psykotisk fas och som sedativum till natten. Många patienter upplever att levomepromazin gör dem trötta och ”avtrubbade”.

Zuklopentixol är mitt emellan hög- och lågdospreparat med en ganska stor spännvidd beträffande doseringen, där ganska höga doser, 50–150 mg per dag, kan ges vid akut psykos med kraftig oro och agitation. Vid långtidsbehandling bör betydligt lägre doser ges på grund av den kraftiga sedationen och känslan av avtrubbning hos patienten. Finns i injektionsform som endast ges i akutsituationer med kraftig oro och agitation, i regel i samband med bältesläggning. Depotberedning används som underhållsbehandling, men här måste en noggrann dositering ske för att undvika den sederande och avtrubbande effekten som preparatet ofta ger. Det ger ofta en kognitiv nedsättning som påverkar patientens vardag negativt.

Haloperidol är kanske det mest typiska av de ”typiska” antipsykotiska läkemedlen och något av referenssubstans när det gäller studier då man jämför gamla med nyare antipsyko-

tiska medel. Haloperidol har en kraftig dopaminblockerande effekt i hjärnan och redan vid doser på 4–6 mg/dygn uppnås en occupancy på cirka 80 % av dopaminreceptorerna i striatum (4) vilket innebär att risken att inducera EPS är stor. Preparatet är effektivt vid behandling av akut psykos men vid underhållsbehandling är dositering av största vikt för att undvika EPS. Risken för utveckling av tardiv dyskinesi är tämligen hög vid långtidsbehandling.

Perfenazin har en god antipsykotisk effekt och används i regel i doser om 8–16 mg per dygn. Det ger en något lägre frekvens av EPS än haloperidol, ger inte heller samma kraftiga dopaminblockad och lämpar sig vid underhållsbehandling av schizofreni. Tyvärr kommer den perorala beredningen att avregistreras medan depotformen även fortsättningsvis kommer att vara tillgänglig, detta efter stora protester från psykiaterkåren vid hot om nedläggning av tillverkningen. Depotformen finns som dekanooat och enantat, där dekanooatet är det vanligast använda då effekten är mera långvarig.

Flupentixol har en god antipsykotisk effekt utan att ge påtaglig sedering. Ges i doser mellan 4 och 6 mg vid underhållsbehandling. Högre doser har inte visat sig ge någon ytterligare antipsykotisk effekt utan ökar risken för EPS. Viss försiktighet bör iakttagas vid behandling av agitation eftersom flupentixol i stort saknar sederande effekt. Finns även i depotberedning. Risken för EPS bör alltid uppmärksammas vid längre tids behandling.

Flufenazin finns endast i depotform (dekanooat) och har en kraftigt dopaminergt blockerande effekt (> 80 % occupancy vid antipsykotiska doser), vilket ger stor risk för EPS och tardiv dyskinesi vid längre tids behandling. Preparatet har idag tämligen begränsad användning jämfört med övriga FGA.

Andra generationens antipsykotiska läkemedel (SGA)

SGA är en grupp läkemedel som introducerades i början av 1990-talet och som snabbt fick en stor spridning och popularitet då de lanserades som fria från EPS, vilket inte var helt sant eftersom förekomsten av EPS i regel är en dosfråga. De kom att mer och mer konkurrera ut den äldre generationen antipsykotiska läkemedel trots ofta mycket stora prisskillnader till FGA:s fördel. SGA är ingen enhetlig grupp läkemedel utan skiljer sig avsevärt åt inbördes beträffande klinisk effekt, biverkningsprofil och följsamhet i behandlingen (adherence). Gemensamt är dock att SGA i stor utsträckning blockerar även serotoninerg aktivitet vilket antas bidra till den låga förekomsten av EPS och samtidigt till en indirekt dopaminfrisättning i frontala delar av hjärnan, vilket förbättrar de kognitiva funktionerna.

Risperidon introducerades i början av 1990-talet som ett av de första preparaten tillhörande SGA, även om det råder viss tveksamhet om medlet ska räknas dit på grund av den relativt kraftiga dopaminreceptorblockaden. Initialt rekommenderades tämligen höga doser (8–16 mg/dygn) vilket gav en hög frekvens av EPS, något som medfört att man idag sällan ger högre doser än 8 mg med bibehållen god antipsykotisk effekt. Tidiga studier av risperidon gav vissa hållpunkter för att patienternas kognition förbättrades och inte försämrades som vid behandling med FGA. Det har

också visats att risperidon har effekt på såväl positiva som negativa symtom vid schizofreni men en nackdel är den ganska påtagliga prolaktinstegringen som inte sällan leder till sexuella biverkningar, speciellt hos yngre män. Risperidon finns som depotberedning, vilken fått en utbredd användning.

Paliperidon är den aktiva 9-hydroxymetaboliten av risperidon och ges i något högre dos än moderssubstanten. Det är tveksamt om paliperidon har några fördelar framför risperidon, ur effekt- eller biverkningssynpunkt. Även paliperidon finns i depotform, som har fördelen att den kan ges med fyra veckors intervall och dessutom injiceras i överarmen.

”SGA introducerades i början av 1990-talet”

Olanzapin är det preparat som mest liknar klozapin då det gäller receptorprofil, men som ändå saknar klozapinets effekt vid terapirefraktär schizofreni. Olanzapin har en god antipsykotisk effekt och förbättrar såväl positiva som negativa symtom och kom att få en utbredd användning, delvis beroende på en mycket aktiv marknadsföring från företagets sida. En bidragande orsak till preparatets popularitet torde också vara den goda följsamheten i behandlingen som patienterna uppvisar. I den berömda CATIE-studien från 2005 (3) visade olanzapinet lägst antal avbrott i behandlingen på grund av bristande effekt eller biverkningar. Samma goda effekt visade olanzapinet i den europeiska multicenterstudie (EUFEST) (4) där man behandlade nysjuknade schizofrena patienter med dels haloperidol och dels med något av fyra preparat från SGA-gruppen, där olanzapin föll bäst ut. En stor nackdel med preparatet är viktuppgång, som är vanligt förekommande, och därmed också risk för utveckling av metabolt syndrom och typ II-diabetes. Även olanzapin finns i depotberedning, som har en god antipsykotisk effekt men nackdelen att den kan ge så kallat *postinjection syndrome* med främst kraftig sedering, vilket innebär att patienten måste hållas under uppsikt i tre timmar efter injektionen.

Ziprasidon har en något annorlunda farmakologisk profil än övriga SGA-preparat. Det har en god antipsykotisk effekt vid rätt dosering; vid introduktionen rekommenderades alltför låga doser. Fördelen med ziprasidon är att det varken ger EPS, prolaktinstegring eller viktuppgång. Den tidigare misstanken om förlängd QTc-tid har inte kunnat verifieras i senare studier. Nackdelen är att läkemedlet måste ges två gånger per dag och tillsammans med föda.

Quetiapin är också ett ”bredspektrum-antipsykotikum” som binder till ett flertal receptorpopulationer och som förutom sin antipsykotiska effekt även är verksamt vid depressiv fas av bipolär sjukdom. Det har en kort halveringstid och en hög dissociation från dopamin D2-receptorerna, men kan trots detta ges en gång per dag, företrädesvis till kvällen. Det har effekt på såväl positiva som negativa symtom och saknar i stort EPS. En nackdel är viktökning och risk för metabolt syndrom.

Sertindol räknas också som en SGA men har inte fått någon större användning på grund av kardiella biverkningar i form av risk för QTc-förlängning. Medlet rekommenderas inte som ett förstahandsval vid behandling av schizofreni.

Aripiprazol skiljer sig från övriga SGA i såväl sin receptor-farmakologiska profil som till klinisk effekt. Aripiprazol är en partiell dopaminreceptoragonist/-antagonist som saknar sedativ effekt då den inte binder särskilt väl till alfa-adrenerga, histaminerga eller kolinergera receptorer. Preparatet har god effekt vid såväl positiva schizofrena symtom som vid akut mani och ger inte viktökning, utan snarare viktminskning hos patienter som ökat mycket i vikt av andra antipsykotiska läkemedel. Aripiprazol har därför blivit ett populärt ”addon”-preparat. Det kan ge EPS, främst i form av akatysi.

Klozapin var det första SGA-preparatet som kom, redan på 1970-talet, men det drogs in över hela världen 1975 efter åtta dödsfall i agranulocytos i Finland. Efter noggrann monitorering av vita blodkroppar de första 18 veckorna efter insättning kunde det registreras i Sverige och många andra länder i slutet av 1980-talet. Klozapin har profilerat sig som ett effektivt preparat vid så kallad terapirefraktär schizofreni, det vill säga till patienter som inte svarat adekvat på annan antipsykotisk behandling. Nackdelen med klozapin är, förutom att det kräver regelbunden monitorering av vita blodkroppar, även viktökning, risk för metabolt syndrom och typ II-diabetes. Klozapin ger inte EPS.

Preparatval

All behandling med antipsykotiska läkemedel ska utgå från individens symtom och deras svårighetsgrad. Man skiljer mellan akut- och underhållsbehandling. Vid akutbehandling kan biverkningar accepteras som inte kan accepteras vid längre tids behandling. De flesta patienter med schizofreni kräver mycket lång, ofta livslång behandling med antipsykotiska läkemedel. Vid akutbehandling där det föreligger huvudsakligen positiva symtom i form av vanföreställningar, hallucinationer, tankestörningar och motorisk oro kan FGA med fördel användas, där man ofta utnyttjar preparatets biverkningar i form av sedation och kognitiv avtrubning och inte så mycket den direkt antipsykotiska effekten, som kommer senare. Preparat som rekommenderas är haloperidol och zuklopentixol, ofta i injektionsform och inte sällan mot patientens vilja varför LPT måste föreligga. Ett ofta använt preparat är zuklopentixolacetat (Cisordinol Acutard) som har en snabb effekt främst vid motorisk oro och aggressivitet. Man måste vara uppmärksam på risken för akut dystoni som för patienten kan vara plågsam och skrämmande, något som kan göra individen negativt inställd till all medicinering i framtiden. Preparatet bör dock förbehållas akuta situationer där det är viktigt med en snabbt insättande effekt, till exempel om patienten är psykotisk, agiterad och avvisar peroral medicinering. Om möjligt bör man även i en akut situation erbjuda antipsykotiska läkemedel i samförstånd med patienten enligt delat beslutsfattande. Om ytterligare sedering behövs kan tillägg av sedativa/anxiolytika övervägas. Vid underhållsbehandling bör däremot ett SGA väljas, eftersom de flesta preparat i denna grupp har mindre uttalade EPS och har bättre effekt mot såväl negativa symtom som kognitiva

störningar. Det finns evidens för att risperidon, olanzapin, klozapin och i viss mån även aripiprazol samtliga har en bättre effekt än FGA mot såväl positiva som negativa symtom. Aripiprazol, olanzapin eller risperidon bör därför vara förstahandsval vid nydebuterad schizofreni. Klozapin bör sparas tills man försökt två andra preparat utan framgång.

”Om möjligt bör man även i en akut situation erbjuda antipsykotiska läkemedel i samförstånd med patienten”

Om däremot en patient med schizofreni behandlats under lång tid (många år) med ett preparat ur FGA-gruppen kan det vara svårt att byta till ett SGA (se CATIE-studien!). Det går väl att kombinera två antipsykotiska läkemedel, men de bör då ha något olika farmakologisk profil. Att kombinera tre antipsykotiska preparat förekommer inte sällan i den kliniska verkligheten, men en sådan kombinationsbehandling bör alltid övervägas och motiveras noggrant, och endast användas i undantagsfall. Man bör då hellre överväga att i stället inleda behandling med klozapin. Tyvärr finns fortfarande en tveksamhet hos många psykiatriker till att använda klozapin vilket får till följd att en effektiv behandling fördröjs onödigt länge. SGA kan också med fördel kombineras med stämningsstabiliserare (litium, valproat, lamotrigin) när det föreligger en schizoaffektiv sjukdom. Sannolikt föreligger en underföreskrivning av antidepressiva medel vid underhållsbehandling med antipsykotiska läkemedel. Vid kombination av SGA och bensodiazepiner vid svår ångest bör man vara uppmärksam på risken för andningsdepression och död (7).

Referenser

1. Delay J, Deniker P. Le traitements de psychoses par une methode neurolytique derivee prolongee et continue. CR Congr Méd Alién Neurol (France) 1952;50:497-502.
2. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacol Toxicol 1963;20:140-4.
3. Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. The clinical antipsychotic trial of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. Schizophr Res 2005;80:9-18.
4. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder; an open randomized clinical trial. Lancet 2008;371:1085-97.
5. Farde L, Nordström AL, Halldin C, et al. PET-studies of dopamine receptors in relation to antipsychotic drug treatment. Clin Neuropharmacol 1992;15(suppl.1):468-9.
6. Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, et al. Agranulocytosis during treatment with clozapine. Eur J Clin Pharmacol 1977;11:193-8.
7. Tiitonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, et al. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2012;69:476-83.

Antipsykotiska läkemedel och missbruk/beroende

Mats Berglund

Sammanfattning

Frågeställningar: Finns det skillnad i behandlingseffekt hos personer med schizofreni och samtidigt missbruk/beroende, som behandlas med andra generationens anti-psykotika (SGA) jämfört med första generationens anti-psykotika (FGA) vad gäller missbruk, behandling med depåberedning och psykiska symtom?

Litteratursökning: En systematisk översikt av Wobrock inkluderades, liksom de effectiveness-studier som identifierats från CATIE, CUtLASS och EUFEST där individer med missbruk/beroende inkluderats. Vidare inkluderades en långtidsstudie av patienter med schizofreni och missbruk/beroende.

Översikt studier: Wobrock fann att tre av fem studier visade bättre effekt av SGA än av FGA på missbruk. Två studier med totalt 252 individer jämförde effekten av SGA depå jämfört med FGA depå eller peroral medicinering. SGA-gruppen uppvisade mindre alkohol- och droganvändande. I effectiveness-studierna förelåg inga skillnader mellan SGA och FGA vad gällde psykiska symtom. I studien av långtidsförloppet hade patienter som behandlats med klozapin ett betydligt bättre förlopp vad gällde alkohol/droger än de som inte behandlats med klozapin.

Evidensgraderade resultat: Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att SGA ger bättre effekt än FGA hos personer med schizofreni och med samtidigt drogsug (craving) eller droganvändande (⊕ ⊕ □ □).

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och samtidigt missbruk minskar alkohol- och droganvändande mer efter injektion med depåberedning av risperidon jämfört med peroralt risperidon eller injektion med depåberedning av FGA (⊕ ⊕ □ □).

Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och samtidigt missbruk svarar lika bra på SGA (klozapin inte studerat) som på perfenazin och haloperidol vad gäller minskning av psykiska symtom (⊕ ⊕ ⊕ □).

Frågeställningar

- Finns det skillnad i behandlingseffekt på missbruk hos personer med schizofreni och samtidigt missbruk/beroende som behandlas med SGA jämfört med FGA?
- Finns det skillnader i behandlingseffekt hos personer med schizofreni och samtidigt missbruk/beroende som behandlas med depåberedning av SGA jämfört med depåberedning av FGA/peroral medicinering?
- Finns det skillnader i behandlingseffekt på psykiska symtom hos personer med schizofreni och samtidigt missbruk/beroende som behandlas med SGA jämfört med FGA?

Inklusions- och exklusionskriterier

Population: Personer 17 år eller äldre med schizofreni, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10, och samtidigt missbruk/beroende.

Intervention: SGA jämfört med FGA, injektion med depåberedning av SGA jämfört med annan antipsykotisk medicin.

Utfall: Förändring av missbrukstillståndet (missbruk, drogsug). Förändring av psykostillståndet (symtomskattning, livskvalitet, avbrott, intagning på psykiatrisk klinik).

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 246 abstrakt. Fyra systematiska översikter lästes i fulltext (1–4). Alla bedömdes vara av hög kvalitet. Wobrock och medarbetare inkluderade också kombinationsbehandling med läkemedel mot drogsug och anti-depressiva läkemedel (3). Därför valde vi att enbart inkludera denna systematiska översikt. Någon skillnad i slutsatser fanns inte mellan de olika översikterna. Primärstudier som publicerats efter sökningen av systematiska översikter inkluderades, liksom de effectiveness-studier som identifierats från CATIE, CUtLASS och EUFEST där individer med missbruk/beroende inkluderades i motsats till de flesta andra RCT-studier av schizofreni (3). Vidare inkluderades en långtidsstudie av patienter med schizofreni och missbruk/beroende som redovisades i kapitel 3.11 och där effekten av läkemedelsbehandlingen redovisades i kapitel 3.13.

Beskrivning av studier och resultat

Översikt studier

Wobrock och medarbetare redovisade elva RCT-studier av läkemedelsbehandling av patienter med schizofreni och missbruk/beroende (3). Samtliga studier var små och möjliggjorde inte en jämförelse mellan SGA och FGA vad gäller reduktion av psykiska symtom. Däremot bedömdes det möjligt att analysera förändringar av missbruksmönster och drogsug. Tre av fem studier visade bättre effekt av SGA än av FGA. Dessa redovisas nedan. Två studier med totalt 252 individer jämförde effekten av SGA depå med FGA depå eller peroral medicinering. SGA-gruppen uppvisade mindre alkohol- och droganvändande. För att jämföra SGA- mot FGA-effekten vad gällde psykiska symtom använde vi de studier som ingick i effectiveness-gruppen där patienter med missbruk/beroende hade inkluderats. Vi använde sekundäranalys av gruppen med missbruk/beroende.

Effekt missbruk SGA mot FGA

Berk och medarbetare jämförde olanzapin och haloperidol i en dubbelblind randomiserad studie (n = 30; 4 veckor) (5). Läkemedlens effekter var likvärdiga, men olanzapin medförde mindre extrapyramidala symtom.

Sayers och medarbetare jämförde olanzapin och haloperidol i en dubbelblind studie av patienter med dubbeldiagnos (n = 24; 26 veckor) (6). Vad gäller effekt på beroendesymtomen minskade användandet av kokain mer av olanzapin än av haloperidol, samtidigt som graden av drogsug ökade.

Smelson och medarbetare jämförde olanzapin med haloperidol i en randomiserad dubbelblindstudie vid behandling av personer med schizofreni och samtidigt kokainberoende (n = 31; 6 veckor) (7). De fann ett minskat drogsug i olanzapingruppen.

Brown och medarbetare studerade effekten av att randomiserat byta FGA till quetiapin (n = 24; 12 veckor) (8). Quetiapingruppen hade lägre drogsug men oförändrat drog-användande jämfört med FGA-gruppen.

Berk och medarbetare fann inga skillnader i en randomiserad studie mellan risperidon och haloperidol vid behandling av psykos utlösta av cannabis (n=30, 4 veckor) (9).

Depåberedning SGA mot depåberedning FGA eller peroral medicinering

Rubio och medarbetare genomförde en öppen randomiserad studie av depåberedning med risperidon jämfört med depåberedning av zuklopentixol (FGA) (n = 115; 24 veckor) (10). Bedömnarna var blindade och fann signifikant lägre droganvändande och längre tid till första återfallet i gruppen behandlad med SGA. PANSS förbättrades mer i SGA- än i FGA-gruppen. SGA-gruppen hade också färre extrapyramidala symtom och bättre följsamhet i behandlingen.

Rosenheck och medarbetare studerade 369 schizofrena patienter från USA (11). Patienterna erhöll 25–50 mg av injektion med depå av risperidon varannan vecka eller fick peroral medicinering enligt läkares rekommendation. Patienterna följdes upp under två år. Det var inga skillnader mellan dem som blev inlagda i de två grupperna (depå 39 %, peroral medicinering 45 %). Övriga effektmått visade inte heller någon skillnad. Av patienterna hade 37 % aktuella alkohol- eller drogproblem. I en särskild analys jämfördes dessa grupper vad gällde användandet av droger i relation till typ av medicinering. Signifikanta förbättringar av Addiction Severity Index (ASI) (alkohol subscale) och Drug Attitude Inventory skedde i gruppen med depåmedicinering i förhållande till gruppen med peroral medicinering.

Effekt psykiska symtom SGA mot FGA CATIE och beroendetillstånd

Effectiveness-studierna inkluderade alla patienter med missbruk i motsats till de flesta tidigare randomiserade kontrollerade studierna. I CATIE, som är den största av dessa studier, använde ungefär 60 % av patienterna alkohol och/eller droger (12). Kriterierna för diagnos på pågående missbruk/beroende uppfylldes av 37 %. Bland dem med beroendediagnos använde 87 % enbart alkohol, 44 % marijuana och 36 % kokain (13). Det förelåg inga skillnader i effekt av FGA respektive SGA hos individer som använde droger (14).

CUtLASS och beroendetillstånd

Det finns få analyser om beroendetillstånd i CUtLASS och ingen som analyserar skillnader mellan FGA- och SGA-läkemedel hos patienter med beroendetillstånd (kapitel 3.10).

EUFEST och beroendetillstånd

Få delstudier är konklusiva när det gäller FGA- och SGA-preparat vid beroendetillstånd. I en studie slås självmordsbeteende och beroendetillstånd ihop. Den gruppen hade lägre avbrottsfrekvens än övriga vid behandling med SGA-läkemedel, medan inga skillnader fanns vid behandling med haloperidol (15). I en annan studie jämfördes avbrott mellan beroendepatienter och övriga utan att säkra skillnader förelåg (16).

Långtidsförloppet vid schizofreni och samtidigt missbruk/beroende

Drake har rapporterat om långtidsförloppet hos personer som både har schizofreni och en beroendediagnos (17). Efter tre år hade 36/151 patienter erhållit klozapin på sedvanliga kliniska indikationer. Patienter med alkoholberoende hade 13 dagar med alkoholkonsumtion när de stod på klozapin jämfört med 54 dagar då de inte stod på klozapin. Vid slutet av studien var 79 % av patienterna som behandlats med klozapin missbruksfria, men bara 34 % av dem som inte behandlats med klozapin. Resultaten för patienter med beroende av droger var också positiva, men denna grupp var mindre och slutsatserna därför mer osäkra.

Patienterna förbättrades successivt under 10-årsperioden vad gällde symtom, användande av alkohol och droger, institutionalisering, funktionstillstånd och livskvalitet. 63 % hade aktivt uppnått missbruksfrihet.

Brunette och medarbetare rapporterade från samma studie om förloppet hos dem som behandlats med klozapin och dem som inte behandlats med klozapin (18). Av metodologiska skäl valde man att studera förloppet efter den första missbruksfria halvårsperioden för att hålla kontroll över motivation och andra förväxlingsfaktorer (*confounders*). Patienter som behandlades med klozapin under sitt första missbruksfria halvår, hade betydligt mindre risk att återfalla under det följande året än missbruksfria patienter som behandlades med andra antipsykotika (8 % mot 40 %). Författarna konkluderade att klozapin kunde övervägas för behandling av personer med schizofreni och samtidigt beroendediagnos för att undvika återfall i missbruk.

Evidensgraderade resultat

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att andra generationens antipsykotika (SGA) ger bättre effekt än första generationens antipsykotika (FGA) hos personer med schizofreni och med samtidigt drogsug (craving) eller droganvändande (⊕ ⊕ □ □).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och samtidigt missbruk minskar alkohol- och droganvändande mer efter injektion med depåberedning av risperidon jämfört med peroral risperidon eller injektion med depåberedning av FGA (⊕ ⊕ □ □).

Tabell I. Behandlingseffekt hos personer med schizofreni och samtidigt missbruk/beroende som behandlas med antipsykotika.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
Missbruk effekt perorala studier SGA mot FGA	RCT 139 (5) Ej blindade	SGA > FGA 3 av 5 studier effekt på drogsug (craving) eller droganvändande	⊕ ⊕ □ □ -2 kvalitet
Missbruk effekt injektion med depåberedning av SGA jämfört med peroral medicinering eller injektion med depåberedning av FGA	RCT 252 (2)	Injektion risperidon > injektion zuklopentixol Injektion risperidon > peroral medicin (sekundäranalys) Mindre alkohol- och droganvändande	⊕ ⊕ □ □ -1 precision -1 kvalitet
Effekt SGA mot FGA CATIE, EUFEST	RCT 697 (2)	SGA = FGA (perfenazin/haloperidol) Mindre psykiska symtom	⊕ ⊕ ⊕ □ -1 kvalitet

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och samtidigt missbruk svarar lika bra på SGA (klozapin inte studerat) som på perfenazin och haloperidol vad gäller minskning av psykiska symtom (⊕ ⊕ ⊕ □).

Diskussion

I den systematiska översikten, som inkluderar elva randomiserade kontrollerade studier (de flesta små) samt ett antal öppna studier, visar SGA bättre effektivitet (aripiprazol, klozapin, olanzapin, quetiapin eller risperidon i olika studier) vad gäller psykopatologi, minskat alkoholsug och minskad användning av alkohol och droger jämfört med FGA. De empiriska bevisen för att SGA är bättre än FGA, baserade på randomiserade kontrollerade studier, är dock svaga.

I effectiveness-studierna inkluderades patienter med missbruk/beroende. Huvuddelen av dessa artiklar utgörs av sekundäranalys där effekter på patienter med och utan missbruk/beroende kan analyseras. Mest intressant är Perkins och medarbetares studie som visade att det sämre förloppet hos dem med missbruk/beroende kunde förklaras av en direkt påverkan på behandlingsfölsamhet för läkemedlet, medan direkta effekter på behandlingsavbrott på grund av missbruk inte kunde beläggas (19). Några skillnader mellan effekterna av SGA och FGA på psykotiska symtom kunde inte dokumenteras i subanalyser av patienter med pågående missbruk/beroende. Däremot fanns sådana skillnader bland patienter utan missbruk/beroende.

Två studier visade möjligheter att påverka behandlingsfölsamheten med depåberedningar av läkemedlet hos personer med missbruk/beroende. Rubio och medarbetare kunde visa att injektion med depåberedning av risperidon var bättre än motsvarande FGA, med längre tid till första återfall, större förbättringar av psykiatriska symtom, mindre extrapyramidala symtom och bättre behandlingsfölsamhet (10). Rosenheck

och medarbetare fann att deras depåberedning hade signifikant positiv effekt på missbruket jämfört med peroral medicinering, men ingen säker effekt på de psykiatriska symtomen (11). Då injektion med depåberedning av antipsykotika antas förbättra behandlingsfölsamhet, och då det sämre förloppet hos personer med missbruk/beroende har visats ha samband med låg behandlingsfölsamhet, är detta resultat logiskt.

Den presenterade långtidsstudiens resultat med goda effekter av klozapin är viktiga, men inte konklusiva, beroende på avsaknad av randomisering eller systematiskt urval av populationen.

Kunskapen om eventuella interaktioner mellan missbrukspreparat och antipsykotiska läkemedel är mycket ofullständig. Dock vet man att ecstasy är en stark CYP2D6-hämmare och kan leda till ökade koncentrationer av läkemedel som metaboliseras av detta enzym (20).

Referenser

1. San L, Arranz B, Martinez-Raga J. Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders. *Eur Addict Res* 2007;13:230-43.
2. Tiet QQ, Mausbach B. Treatments for patients with dual diagnosis: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:513-6.
3. Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder - reviewing the evidence and clinical recommendations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1375-85.
4. Lubman DI, King JA, Castle DJ. Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2010;22:191-201.
5. Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 99;14:177-80.
6. Sayers SL, Campbell EC, Kondrich J, et al. Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. *J Nerv Ment Dis* 2005;193:379-86.
7. Smelson DA, Ziedonis D, Williams J, et al. The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:9-12.
8. Brown ES, Nejtck VA, Perantie DC, et al. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:384-8.

9. Berk M, Brook S, Nur F. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;14:177–80.
10. Rubio G, Martinez I, Ponce G, et al. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J Psychiatry* 2006;51:531–9.
11. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, et al. Long acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* 2011;364:842–51.
12. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, et al. Substance use in persons with schizophrenia: baseline prevalence and correlates from the NIMH CATIE study. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:164–72.
13. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, et al. Substance use and psychosocial functioning in schizophrenia among new enrollees in the NIMH CATIE study. *Psychiatr Serv* 2006;57:1110–6.
14. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, et al. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. *Schizophr Res* 2008;100:39–52.
15. Boter H, Derks EM, Fleischhacker WW, et al. Generalizability of the results of efficacy trials in first-episode schizophrenia: comparisons between subgroups of participants of the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *J Clin Psychiatry* 2010; 71:58–65.
16. Gaebel W, Riesbeck M, von Wilmsdorff M, et al. Drug attitude as predictor for effectiveness in first-episode schizophrenia: Results of an open randomized trial (EUFEST). *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:310–6.
17. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, et al. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000;26:441–9.
18. Brunette MF, Drake RE, Xie H, et al. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull* 2006;32:637–43.
19. Perkins DO, Gu H, Weiden PJ, et al. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:106–13.
20. Yang J, Jamei M, Heydari A, et al. Implications of mechanism-based inhibition of CYP2D6 for the pharmacokinetics and toxicity of MDMA. *J Psychopharmacol*. 2006 Nov;20(6):842–9.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2013 finns på www.lakemedelsverket.se

Metodik för evaluering av behandlingseffekt

Mats Berglund

Sammanfattning

Litteratursökning och granskningsprocess: Litteratursökningen utfördes tillsammans med informations-specialist från SBU. Granskningsprocessen genomfördes av två oberoende bedömare.

Systematisk översikt: Den systematiska genomgången av läkemedelsbehandling är i huvudsak baserad på tidigare publicerade systematiska översikter. *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* i USA har utvecklat en modell som SBU har använt i denna rapport. Om det för frågeställningarna finns relevanta översikter av hög kvalitet bestäms om den bästa av de senaste publicerade ska användas eller om mer än en översikt behöver beaktas.

Bedömning av vetenskapligt underlag: GRADE användes. Bedömningen utgår från studiernas design. Evidensstyrkan påverkas av studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data eller risk för publikationsbias. Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer.

Behandlingsutfall: Behandlingsstudierna vid schizofreni utmärks av ett stort bortfall som försvårar den statistiska bearbetningen. I jämförelsen mellan andra (SGA) och första (FGA) generationens läkemedel har endast dubbelblinda studier inkluderats då dessa skiljer sig från andra typer av RCT-studier.

Effectiveness-studier: Dessa studier analyseras i särskilt kapitel. De karakteriseras av vida inklusionskriterier och långa uppföljningstider där upplägget ska vara så likt den kliniska situationen som möjligt.

Skalor: I de flesta RCT-studierna har *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* använts för att mäta förändring av symptom.

Jämförelse med andra systematiska översikter: Resultaten av jämförelsen mellan SGA och FGA validerades mot NICE riktlinjer och en översikt från Oregon University, båda från 2010. Vår översikt och metaanalys innehöll betydligt fler studier än de andra. Vad gäller effektstorlekarna mellan SGA och FGA överensstämde dessa påfallande väl mellan de olika översikterna.

Litteratursökning

Litteratursökning utfördes i databaserna PubMed, CINAHL, Embase, PsycInfo, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Reviews, HTA, DARE, Campbell Collaboration, HEED och NHSEED. Sökstrategierna konstruerades utifrån de övergripande frågeställningarna. Litteratursökningen utfördes tillsammans med informationsspecialister från SBU. Ytterligare studier har sökts via de vetenskapliga artiklarnas referenslistor samt i översiktsartiklar. Sista uppdaterade sökningen gjordes i maj 2011.

Granskningsprocess

De vetenskapliga artiklarnas sammanfattningar lästes och granskades av två bedömare oberoende av varandra. Målet var att identifiera studier som var relevanta för frågeställningarna. Resultaten från de oberoende granskarna jämfördes, och artiklar vilka identifierades som "möjligen relevanta" av en eller båda granskarna beställdes i fulltext. Båda bedömarna granskade artiklarna i fulltext, oberoende av varandra, för att inkludera dem som befanns relevanta. De studier som någon av granskarna bedömde uppfylla, eller möjligen uppfylla, inklusionskriterierna togs med till den slutliga granskningen.

Granskningen omfattade värdering av studiernas relevans för projektets frågeställningar och metodologiska kvalitet – studiedesign, intern validitet (rimligt skydd mot systematiska fel), analys av resultat, statistisk styrka och generaliserbarhet. För att tillförsäkra enhetlig, transparent och reproducerbar bedömning med begränsade subjektiva inslag användes granskningsmallar, specifika för olika studieupplägg och frågeställningar, se SBU:s metodbok (1). Efter bedömning gavs varje enskild studie ett mått på metodologisk kvalitet (hög, medelhög, låg). Slutligen sammanställdes viktiga fakta från de inkluderade studierna i tabellform.

Systematiska översikter

Det vetenskapliga underlaget i Kapitel 3.1 – 3.10, vilka redovisar den systematiska genomgången av läkemedelsbehandling, är i huvudsak baserat på tidigare publicerade systematiska översikter. Under de senaste 15 åren har antalet publicerade systematiska översikter och metaanalyser ökat kraftigt (2). Att basera nya översikter på befintliga översikter är ett område under utveckling. AHRQ i USA har i sin metodbok redovisat en modell som SBU har använt i denna rapport (3). I huvuddrag innebär arbetssättet att publicerade översikter identifieras genom litteratursökning. I första hand bedöms om översikterna är relevanta för frågeställningen. Därefter värderas kvaliteten med hjälp av en validerad mall för kvalitetsbedömning av systematiska översikter (4–6).

Om det för frågeställningarna finns relevanta översikter av hög kvalitet, bestäms om den bästa av de senaste publicerade ska användas, eller om fler än en översikt behöver beaktas för att besvara varje enskild fråga. Urvalet har baserats på översikternas relevans, kvalitet och fullständighet samt transparens i rapportering. De utvalda översikterna har i regel följande karaktäristika: inkludering av opublicerade studier, separat analys av dubbelblinda studier, inga språkrestriktioner, metaanalyser med sensitivitetsanalys och metaregression samt publicering i ledande vetenskapliga tidskrifter.

I princip har endast systematiska översikter med randomiserade studier inkluderats då dessa har högst evidensvärde. RCT-studier fanns i regel för de olika formulerade frågorna. Efter det att de olika systematiska översikterna

bestämts, har primärstudier inom området som publicerats efter den systematiska översiktens genomförande, identifierats och presenterats.

Ett avsteg har gjorts. Ungefär samtidigt som vi inledde vårt arbete, publicerade Tiihonen och medarbetare en stor kohortstudie som inkluderade schizofrena patienter (n = 66 000) som följdes under elva år (7). Dödsfallen relaterades till användandet av antipsykotisk medicinering. Patienter som behandlats med klozapin hade en lägre frekvens av total dödlighet liksom dödlighet i självmord.

SBU initierade därför en registerstudie om död och suicidalt beteende hos personer med schizofreni relaterade till typ av använt läkemedel. Denna studie ingår också i rapporten.

”De senaste 15 åren har antalet publicerade systematiska översikter och metaanalyser ökat kraftigt”

Bedömning av vetenskapligt underlag

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss frågeställning på ett tillförlitligt sätt. Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss frågeställning på ett tillförlitligt sätt.

SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE (8). För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som till exempel studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data eller risk för publikationsbias. Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Generellt ställs högre kvalitetskrav på studier som visar ”lika stor” (*non-inferiority*) effekt av testade interventioner. Studier som från början är designade för att testa överlägsenhet (*superiority*) är ofta inte tillräckligt stora eller av tillräckligt god kvalitet för att även testa likhet (*non-inferiority*). Eftersom slutsatser om *non-inferiority* således blir påtagligt osäkrare än slutsatser om överlägsenhet har avdrag i regel gjorts med minst ett kvalitetspoäng.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- Starkt vetenskapligt underlag (⊕ ⊕ ⊕ ⊕). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕ ⊕ ⊕ □). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

- Begränsat vetenskapligt underlag (⊕ ⊕ □ □). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕ □ □ □). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsäggande, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Behandlingsutfall

Många personer med schizofreni avbryter behandlingen tidigt. Bortfallet är ofta 40–60 % under det första året, vilket innebär svårigheter när behandlingseffekterna ska beräknas. *Intention to treat*-principen används vid beräkning av effekterna. Det innebär att alla patienter som randomiserats och inlett terapi ska ingå i beräkningarna.

För att beskriva förändringar av symtom vid behandling användes i tidigare studier principen om *last observation carried forward*. Det innebär att den sista observationen som gjorts innan patienten avbrutit behandlingen används som slutvärde av behandlingens effekt. Detta är förknippat med flera felkällor. I studier från senare år används en annan beräkningsform baserad på så kallad *mixed model*-analys, där både det sista värdet och den generella utvecklingen under behandlingen ingår.

Den aktuella översikten inkluderade, vad gäller jämförelsen mellan SGA och FGA, enbart dubbelblinda studier. Det har visats att enkelt blindade eller icke-blindade studier ger större skillnader mellan SGA- och FGA-preparaten än dubbelblindade (9). Här skiljer sig SBU-översikten från många andra systematiska översikter och metaanalyser som också inkluderar icke-dubbelblinda studier (alla Cochrane-översikter och många andra).

Samtliga SGA-preparat utvärderades mot placebo. Den genomsnittliga effektstorleken var 0,51. Frekvensen förbättrade var 41 % med SGA mot 24 % med placebo och NNT var 6. I tidigare studier har effekten varit betydligt större. Cole rapporterade 1968 (10) om en stor studie av fenotiazin. Antalet patienter som svarade på behandling var 61 % jämfört med 22 % i placebogruppen och NNT var 2. Hälften av dessa patienter var nyinsjuknade, i motsats till senare placebostudier där huvudsakligen patienter i en kronisk fas av sjukdomen ingår. I Coles studie var medelåldern 28 år medan den var 38 år i de senare studierna. Det är känt att patienter som inte har kommit in i kronisk fas har bättre effekt av antipsykotika än patienter i kronisk fas.

Effectiveness-studier

Effectiveness-studier, eller behandling med antipsykotika i allmänt bruk i sjukvården, har haft en särskild roll inom utvärderingen av behandlingseffekter vid schizofreni även om metodiken används generellt inom medicinen. Bakgrunden är följande: Många av de tidigare positiva resultaten för SGA jämfört med FGA var baserade på korttidsstudier som var sponsrade av läkemedelsindustrin och där patienterna var kraftigt selekterade, bortfallet högt och resultaten i huvudsak var baserade på symtomskattningar.

Dilemmat mellan å ena sidan kraftigt ökade kostnader för de nya medicinerna och å andra sidan avsaknad av tillfredsställande evidens för deras större effektivitet, gjorde att flera initiativ togs för en ny typ av praktiskt kliniska studier under den senare delen av 1990-talet. Dessa studier skulle inte sponsras av läkemedelsindustrin. De karakteriseras av vida inklusionskriterier och långa uppföljningstider, där upplägget skulle vara så likt den kliniska situationen som möjligt i en rigoröst randomiserad design. Avsikten var att studera effekterna av läkemedlen i en klinisk verklighet och med representativa patientpopulationer. Ibland används termen effectiveness-studier medan de tidigare studierna har rubricerats som efficacy-studier. Resultaten av dessa studier redovisas i ett särskilt kapitel. Tre studier är inkluderade i den aktuella översikten: CATIE, CUtLASS och EUFEST.

Skalor

Att bedöma effekten av ett läkemedel kräver att strukturerade bedömningsinstrument används.

Två ofta använda bedömningsinstrument vid kliniska prövningar vid schizofreni är *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (11) och *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (12). De flesta studierna i vår rapport har använt PANSS och detta instrument presenteras därför utförligare.

PANSS är en skattningsskala som används mycket i världen vid bedömning av schizofreni och schizofren symtomatologi. Den finns både i en strukturerad form och i en semistrukturerad form. En strukturerad bedömning ger bättre interbedömarreliabilitet.

PANSS mäter totalsymtom samt positiva respektive negativa symtom. PANSS består av 30 frågor. Varje fråga poängsätts från 1 till 7, där 1 betyder att symtomet inte förekommer och 7 betyder att symtomet inte kan bli allvarligare. Skattningen går till så att man ber patienten berätta om sig själv och sin situation. Därefter går man över till att ställa sina strukturerade frågor. Sju av frågorna i PANSS belyser förekomst av positiva schizofrena symtom. Exempel på positiva schizofrena symtom är hallucinationer och vanföreställningar. Sju frågor belyser förekomst av negativa symtom, som till exempel känslolavflackning, minskad initiativförmåga och tillbakadragenhet. Sexton frågor är av allmän karaktär och belyser depressivitet, ångest och kroppsliga vanföreställningar. En PANSS-skattning tar ungefär en timme. Utbildning krävs för att genomföra skattningen. Skalan har använts i de flesta studier, och förändringar av totala symtom är i regel det primära effektmåttet. Skillnaderna mellan medelvärdena av de två behandlingsgrupperna (*mean differences*), används i flera av de redovisade metaanalyserna. Ett annat mått är 50 % reduktion av det totala individuella initiala PANSS-värdet.

Remissionsskattningsskalan är en annan och ofta använd skattningsskala för schizofren symtomatologi (13). Den bygger på PANSS och innehåller åtta ”items”. Tre dimensioner av psykopatologi identifierades: den negativa, den desorganiserade och psykotisism-dimensionen. Dessa tre kombineras med DSM-IV:s fem kriterier för schizofrenidiagnos. De åtta symtomen var vanföreställningar, ovanligt tankeinhåll, hallucinationer, konceptuell desorganisation, manerlighet, avtrubbade affekter, social tillbakadragenhet och

bristande spontanitet. För att en patient ska vara i remission får hon eller han inte ha högre värde än 3 poäng på något av de åtta symtomen under minst sex månader. Användning av remissionsskattningsskalan kräver utbildning innan den börjar användas.

Mäter vi rätt variabler?

Vi har analyserat förändring av psykotiska symtom, avbrytande av behandling, livskvalitet och biverkningar i tillgängliga studier. Vi har också studerat suicidalt beteende och psykiska symtom. Däremot har vi inte rapporterat om kognitiva förändringar i den systematiska delen av rapporten på grund av att antalet RCT-studier är litet.

”Att bedöma effekten av ett läkemedel kräver att strukturerade bedömningsinstrument används”

Jämförelse med andra systematiska översikter

Vi validerade våra resultat av jämförelsen mellan SGA och FGA mot två andra systematiska översikter, som publicerades efter det att arbetet med vår översikt hade påbörjats och vårt val av systematiska översikter hade genomförts. Dessa översikter var NICE riktlinjer om schizofreni som publicerades år 2010 (14) och *Atypical Antipsychotic Drugs* som publicerades av Oregon University år 2010 (15).

NICE riktlinjer för schizofreni publicerades år 2010 i en uppdaterad version. Metaanalytisk metodik användes om möjligt. Studierna delades upp i antipsykotisk behandling initialt, under akut episod, som farmakologisk återfallsprevention och vid behandlingsresistens. Dessutom redovisades studier om depåmedicinering samt effectiveness-studier (CATIE och CUTLASS). Separata analyser gjordes för de olika grupperna.

I Leucht och medarbetares analys, som SBU-resultaten är baserade på, analyserades initialt alla studier som jämförde SGA mot FGA samtidigt. Inflytande av olika karakteristika studeras sedan med statistiska metoder som metaregressioner och sensitivitetsanalys (9).

I SBU:s genomgång av SGA mot FGA finns fyra SGA med bättre effekt än FGA vad gäller PANSS total, nämligen amisulprid, klozapin, olanzapin och risperidon. I NICE-rapporten finns stöd för att klozapin har bättre effekt än FGA. Antalet studier är mycket större i SBU:s genomgång än i NICE. Effektvärden är påfallande överensstämmande mellan SBU och NICE för olanzapin (-0,28 respektive -0,28) och risperidon (-0,13 respektive -0,11), men också bra överensstämmande för amisulprid (-0,31 respektive -0,19) och klozapin (-0,52 respektive 0,43).

Oregon University publicerade sin uppdatering av Atypical Antipsychotic Drugs i juli år 2010. De konkluderade på följande sätt: Klozapin och olanzapin ger färre avbrott i behandling med läkemedel upp till två år, även om skillnaderna mellan olika SGA vad gäller korttidseffekten inte är stor. Klozapinbehandling har lägre suicidfrequens och lägre förekomst av suicidalt beteende hos patienter med hög suicidrisk, men leder oftare till avbrott på grund av biverkningar än övriga preparat. Överensstämmelsen mellan resultaten från Oregon University och SBU är god.

Referenser

1. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Version 2012-02-01. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012. 221 s.
2. Booth A, Clarke M, Ghersi D, et al. An international registry of systematic-review protocols. *Lancet* 2011;377:108-9.
3. White CM, Ip S, McPheeters M, et al. Using existing systematic reviews to replace de novo processes in conducting Comparative Effectiveness Reviews. In: Agency for Healthcare Research and Quality. *Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews* [posted September 2009]. Rockville, MD. Available at: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/healthInfo.cfm?infotype=rr&ProcessID=60>.
4. Shea BJ, Bouter LM, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One* 2007;2:e1350.
5. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
6. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1013-20.
7. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a populationbased cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
9. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
10. Cole J. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1964;10:246-61.
11. von Knorring L, Lindstrom E. The Swedish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. Construct validity and interrater reliability. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:463-8.
12. Overall J, Gorham, DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-12.
13. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-9.
14. NICE. Guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. National Clinical Guideline Number 82. pages 1-494. National Collaborating Centre for Mental Health. The British Psychological Society, Leicester UK and The Royal College of Psychiatrists, London UK; 2010.
15. McDonagh M, Peterson K, Carson S, et al. Drug class review: Atypical antipsychotic drugs: Final update 3 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2010 Jul.



Samtliga läkemedelsrekommendationer finns på www.lakemedelsverket.se

Effekt och behandlingsavbrott

Carl-Olav Stiller

Sammanfattning

Behandling med andra generationens antipsykotiska läkemedel vid schizofreni resulterar i en minskning av symtom som skattas med PANSS. Skillnaden jämfört med placebo är i regel statistiskt signifikant. För vissa preparat är andelen patienter som får minst 50 % reduktion i PANSS större i gruppen som erhöll antipsykotiska läkemedel än i placebogrupperna.

Andelen patienter som fick en minst 50-procentig reduktion i PANSS var signifikant högre bland dem som erhöll amisulprid, klozapin, olanzapin och risperidon jämfört med gruppen som behandlades med första generationens antipsykotiska läkemedel. Skillnaderna inom gruppen andra generationens antipsykotiska läkemedel avseende effekt är relativt små och den kliniska betydelsen är oklar.

Relativt många patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel avbryter sin behandling. Patienter med schizofreni som behandlas med placebo avbryter behandlingen i större utsträckning än patienter som får antipsykotiska läkemedel.

Effekt

Syftet med läkemedelsbehandling vid schizofreni är att uppnå en minskning av symtomen i det akuta skedet samt att förhindra återfall på lång sikt. För att kunna ta ställning till vilket läkemedel som har den bästa effekten och minst biverkningar är det viktigt att man studerar samma typ av patienter. Detta görs bäst inom ramen för randomiserade och dubbelblinda studier, där varken den behandlande läkaren eller patienten är medveten om vilket preparat som har getts. Ju större studierna är, desto mindre blir risken för att skillnaderna mellan grupperna skulle bero på slumpen. Eftersom behandling med läkemedel vid schizofreni pågår under lång tid borde man kunna förvänta sig flera omfattande långtidsstudier.

De flesta studierna är dock relativt korta, inte minst de med placebo som kontroll. Det saknas i princip tillräckligt omfattande randomiserade studier som har pågått i mer än två år som jämfört effekt och biverkningar av olika antipsykotiska läkemedel (1). De flesta studier jämför endast två preparat mot varandra. Ett fåtal oberoende studier har jämfört flera olika antipsykotiska läkemedel mot varandra, såsom EUFEST-(2) och CATIE-(3) studierna.

Det vanligaste huvudeffektåtgångsmåttet (*primary endpoint*) i randomiserade kontrollerade studier på patienter med schizofreni är *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS).

För att kunna översätta resultaten ifrån kliniska prövningar och metaanalyser redovisas resultaten i form av NNT (*number needed to treat*), som i detta fall anger hur många patienter som måste behandlas för att en patient ska få en

minst 50-procentig minskning i PANSS. Om det saknas uppgifter som kan översättas till NNT redovisas ett effekt-skattningsmått som kallas *Hedges g* eller viktade skillnader i PANSS.

Effekt av antipsykotiska läkemedel jämfört med placebo

Minskningen avseende PANSS är större hos patienter som behandlas med antipsykotika än med placebo. Skillnaden är som regel statistiskt signifikant. För vissa läkemedel (amisulprid, aripiprazol, haloperidol, olanzapin, risperidon och ziprasidon) föreligger det även en skillnad i andelen patienter som får en minst 50-procentig PANSS-reduktion. Detta ses inte för quetiapin, sertindol och zotepin. I fallet klozapin finns endast en liten studie. Studierna är inte homogena vare sig i omfattning eller duration, vilket illustreras av att andelen patienter som *inte* får en klinisk effekt i placebo-gruppen varierar mellan 66 och 89 %, jämfört med 44–83 % av patienterna som erhållit antipsykotiska läkemedel (4).

För detaljerade uppgifter om skillnader i PANSS, konfidensintervall och effektstorlek mätt med *Hedges g* hänvisas till SBU-översikten (1).

Effekt av andra generationens antipsykotiska läkemedel jämfört med första generationens antipsykotiska läkemedel

Med reservation för att gruppen första generationens antipsykotiska (FGA) läkemedel inte är en homogen grupp, så kan man ur metaanalyser extrahera NNT för hur många patienter som måste behandlas med andra generationens antipsykotiska läkemedel (SGA) istället för med FGA, för att ytterligare en patient ska få en mer än 50-procentig minskning i PANSS.

Effektskillnaden i PANSS mellan FGA, mätt med *Hedges g*, ligger på 0,13 för risperidon, 0,28 för olanzapin, 0,31 för amisulprid och 0,52 för klozapin (5). Som tumregel för tolkningen av *Hedges g* brukar 0,2 anges motsvara en liten effekt, 0,5 en medelstor effekt och 0,8 en stor effekt.

Effektjämförelse mellan olika preparat inom gruppen andra generationens antipsykotika

Metaanalysen som låg till grund för denna del av SBU-rapporten (6) presenterar tyvärr inte data i form av andelen patienter som fick en minst 50-procentig minskning i PANSS. Men *Hedges g* för effektskillnader ligger mellan 0,11 och 0,29, vilket kan tolkas som obetydliga till små effektskillnader.

	Antal studier (patientantal)	NNT för 50 % minskning i PANSS (95 % konfidensintervall)
amisulprid	10 (924)	6 (4–10)
klozapin	19 (1 914)	7 (5–13)
olanzapin	15 (3 887)	11 (7–24)
risperidon	27 (3 328)	15 (9–36)
aripiprazol,	5 (2 094)	Icke signifikant
quetiapin	9 (2 006)	Icke signifikant
sertindol	3 (1 190)	Icke signifikant
ziprasidon	3 (644)	Icke signifikant
zotepin	11 (991)	Icke signifikant

Det föreligger några statistiskt signifikanta skillnader i effekt mätt med PANSS, och meta-analysen som refereras i SBU-rapporten redovisar skillnader i PANSS total som viktade medelvärden (*weighted mean difference*; WMD). Klozapin minskade PANSS mer än zotepin (WMD 6,0), olanzapin var bättre än aripiprazol (WMD 5,0), risperidon (WMD 1,9), quetiapin (WMD 3,7) och ziprasidon (WMD 8,3). Risperidon var bättre än quetiapin (WMD 3,2) och även bättre än ziprasidon (WMD 4,4). Om dessa skillnader är kliniskt relevanta är inte säkert, med tanke på att PANSS är en skala mellan 30 och 220.

”Syftet med behandlingen är att uppnå en minskning av symtomen samt att förhindra återfall”

Behandlingsavbrott vid behandling med andra generationens antipsykotika jämfört med placebo

Eftersom läkemedelsbehandling vid schizofreni brukar pågå under mycket lång tid är det viktigt att ta reda på vilka preparat som fördras bäst och där patienterna väljer att fortsätta behandlingen. Personer med schizofreni som behandlas med quetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol och paliperidon har signifikant färre behandlingsavbrott oberoende av orsak, jämfört med placebo (4,7). Således kan man anta att fördelarna med behandlingen överväger biverkningarna, i alla fall på kort sikt, eftersom de flesta studierna mot placebo var relativt korta. Risken för behandlingsavbrott i gruppen SGA varierade mellan 29 % för risperidon och amisulprid och 54 % för sertindol. Behandlingsavbrott i placebogruppen varierade mellan 40 och 100 %. Den stora skillnaden i behandlingsavbrott i placeboarmarna kan tyda på att studierna av skillnad mellan de olika SGA och placebo inte direkt kan jämföras på grund av olikheter i studielängd eller studiebehandlingar.

Tvärtemot vad man kanske anade, är behandlingsavbrott på grund av biverkningar lika vanliga hos dem som behandlas med olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol, amisulprid, sertindol och zotepin som hos dem som behandlas med placebo.

Som tecken på nyttan med antipsykotiska läkemedel observerades färre behandlingsavbrott, på grund av otillräcklig medicinsk effekt jämfört med placebo, för olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol, amisulprid, sertindol och zotepin. NNT för att förhindra ett behandlingsavbrott på grund av otillräcklig effekt varierade mellan 4 för risperidon och 11 för aripiprazol.

Behandlingsavbrott vid behandling med andra generationens antipsykotika jämfört med första generationens antipsykotika

Med reservation för att SGA inte är någon enhetlig grupp så redovisas en signifikant lägre risk för behandlingsavbrott för olanzapin, amisulprid och risperidon jämfört med FGA, oberoende av dos. Vid exklusion av de studier som använde sig av onödigt höga doser av FGA så är det endast skillnaden mot olanzapin som är statistiskt signifikant (7). Risken för behandlingsavbrott med quetiapin, aripiprazol, klozapin och ziprasidon är av samma storleksordning som för FGA. För aripiprazol och amisulprid saknas studier där dessa läkemedel jämförs med normaldos av FGA.

Cochrane-översikten över paliperidon listar inga studier som jämför paliperidon med FGA (8). Även litteratursökning avseende randomiserade kliniska prövningar av paliperidon var utan resultat.

FGA bör dock inte betraktas som en enhetlig grupp, eftersom risken för behandlingsavbrott med olanzapin var lägre än med haloperidol, men jämförbar med flufenazin eller perfenazin.

Skillnader i behandlingsavbrott inom gruppen andra generationens antipsykotika

Risken för behandlingsavbrott på grund av otillräcklig effekt är likartad för flera SGA, såsom amisulprid, aripiprazol, sertindol, ziprasidon, risperidon, quetiapin och paliperidon.

Olanzapin, klozapin och möjligen även amisulprid skiljer sig något från denna grupp, då risken för behandlingsavbrott på grund av otillräcklig effekt är lägre än för quetiapin, risperidon och ziprasidon.

Den relativa risken för behandlingsavbrott är dock inte helt lätt att översätta till klinisk vardag. Man bör komma ihåg att de ingående studierna inte nödvändigtvis har inkluderat exakt samma typ av patienter och att även andra studiebetingelser, som dosval, dositering och studielängd, kan ha påverkat utfallet. Den ideala situationen är en så kallad *head-to-head*-jämförelse där patienterna i samma studie randomiseras till de olika preparaten. Endast ett fåtal studier har jämfört fler än två preparat mot varandra. Den så kallade CATIE-studien hade ett sådant upplägg. Fynden från CATIE-studien (3), som pågick under 18 månader, stödjer resultaten från Leucht och medarbetare (6), som visar att olanzapin medförde färre behandlingsavbrott på grund av otillräcklig effekt än risperidon, quetiapin eller ziprasidon. Således är inte SGA en homogen grupp avseende behandlingsavbrott, och varje preparat måste granskas separat.

Behovet av flera omfattande randomiserade studier som jämför olika antipsykotiska läkemedel mot varandra är uppenbart för att kunna få en uppfattning om vilka preparat som minskar risken för behandlingsavbrott på grund av otillräcklig effekt.

Referenser

1. Schizofreni Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation En systematisk litteraturoversikt. November 2012. SBU Rapport nr: 213 • ISBN 978-91-85413-50-8 • ISSN 1400-1403
2. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008 Mar 29;371(9618):1085-97.
3. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209-23.
4. Leucht S, Arbter D, Engel RR et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2009 Apr;14(4):429-47.
5. Leucht S, Corves C, Arbter D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31–41
6. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009 Feb;166(2):152-63.
7. Rabinowitz J, Levine SZ, Barkai O et al. Dropout rates in randomized clinical trials of antipsychotics: a meta-analysis comparing first- and second-generation drugs and an examination of the role of trial design features. *Schizophr Bull*. 2009 Jul;35(4):775-88.
8. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6:CD008296.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2013 finns på www.lakemedelsverket.se

Biverkningar

Leif Lindström

Sammanfattning

Antipsykotiska läkemedel brukar indelas i första (FGA) respektive andra (SGA) generationens antipsykotiska läkemedel. Deras biverkningsmönster skiljer sig åt vilket har praktiska kliniska konsekvenser. FGA kännetecknas av förhållandevis hög grad av så kallade extrapyramidala biverkningar (EPS) i form av parkinsonism med stelhet, skakningar och bradykinesi samt akatysi, akut dystoni och efter längre tids behandling tardiv dyskinesi (ofrivilliga mun- och käkrörelser). SGA har relativt låg frekvens av EPS men ger i stället ökad risk för betydande viktökning som på sikt kan utvecklas till ett så kallat metabolt syndrom med nedsatt insulinkänslighet, vilket kan leda till typ II-diabetes och komplikationer från hjärta och kärl. Klozapin kan i ovanliga fall ge upphov till agranulocytos varför regelbunden monitorering av neutrofila leukocyter är nödvändig.

Samtliga läkemedel med antipsykotisk effekt har biverkningar i större eller mindre utsträckning, vilka ofta begränsar deras användning och utgör ett stort problem när det gäller följsamheten i behandlingen (adherence). För en person som har nedsatt eller helt saknar sjukdomsinsikt och som inte kan förstå varför han/hon ska ta ett läkemedel kan även måttliga biverkningar leda till oönskade avbrott i behandlingen.

Biverkningarna kan ofta härledas till vilken receptortyp som påverkas av läkemedlet och ju ”bredare” ett preparat är i sin receptorprofil, desto brokigare biverkningspektrum ser man. Om vi ser på FGA så har de så kallade högdospreparaten ett delvis annat biverkningspektrum än till exempel haloperidol, som huvudsakligen blockerar dopaminreceptorerna. Levomepromazin och zuklopentixol är de enda högdos-FGA vi har kvar på marknaden. Båda kännetecknas av hög grad av sedation, vilket kan vara positivt vid akutbehandling av agitation, oro och ångest men en stor nackdel vid underhållsbehandling då somnolens, koncentrationssvårigheter och tröghet i tankeförmågan inskränker även vardagliga aktiviteter. Andra biverkningar är kardiell påverkan med takykardi, palpitationer och postural hypotension samt gastrointestinala biverkningar med muntorrhet och förstoppning.

Olika grad av extrapyramidala symtom (EPS) ses vid behandling med samtliga neuroleptika som tillhör FGA-gruppen, beroende på den dopaminerga receptorblockaden. EPS brukar indelas i

- akut dystoni* som uppstår inom kort tid efter administrationen (oftast efter injektion) och som kan upplevas som både skrämmande och smärtsam,
- parkinsonism* med stelhet, skakningar och minskade medrörelser i armar och hasande gång,

- akatysi*, främst i benen, som upplevs som en inre oro och svårigheter att stå eller sitta stilla men som också kan misstolkas som ökad ångest och oro och är kanske den mest plågsamma biverkningen för patienten, samt
- tardiv dyskinesi* (TD) som kan uppstå relativt sent i behandlingen, därav namnet. Den kännetecknas av ofrivilliga rörelser, främst i tungan och käkpartiet, och kan uppfattas som tuggande rörelser. TD kan i enstaka fall omfatta hela bålen med skruvande rörelser av armarna. Det är viktigt att vara uppmärksam på tidiga tecken på tardiv dyskinesi då den kan bli irreversibel om den får kvarstå för länge. Tidiga tecken kan vara diskreta tungprotrusioner eller sidorörelser av underkäken, som lätt kan uppfattas som tics. Vid begynnande TD ska medicinbyte ske till en svagare dopaminblockerare. Behandling med antikolinerga medel förvärrar snarare tillståndet.

Den dopaminblockerande effekten kan också leda till ökad prolaktininsöndring, vilket kan leda till galaktorré hos både män och kvinnor samt amenorré hos kvinnor och erektilstörning hos män. Den kognitiva avtrubbning som ofta ses är sannolikt också kopplad till den dopaminblockerande effekten.

”Det är viktigt att upptäcka det metabola syndromet tidigt”

Den allvarligaste biverkningen är tveklöst *malignt neuroleptikasyndrom* (MNS) som är livshotande och kräver intensivvårdsbehandling. Kliniska tecken kan komma under två till tre dagar under upptrappning av läkemedlet eller, vilket är ovanligare, efter flera års behandling och kännetecknas av rigiditet, autonom dysfunktion, hypertermi och medvetandepåverkan.

Ett delvis annorlunda biverkningsmönster ser man vid användning av andra generationens antipsykotiska läkemedel (SGA). Genomgående har de lägre frekvens EPS men mer av endokrina/metabola biverkningar för vissa av preparaten, men inte alla. Det innebär en annorlunda hantering av biverkningsproblematiken med mer fokusering på livsstilsproblematik i form av kostråd, motion, rökstopp etc.

Viktökning är en tidig parameter som kan indicera en snarare utveckling av så kallat metabolt syndrom som i sin tur ökar risken för typ II-diabetes och hjärt-kärlkomplikationer med för tidig död i hjärtinfarkt eller stroke. Det metabola syndromet är viktigt att upptäcka tidigt och innefattar flera tillstånd som förekommer i olika kombinationer såsom bukfetma, insulinresistens/hyperinsulinemi, hypertoni och blodfetterrubbnings. Den vanligaste ökningen av blodfetter är triglyceridemi även om andra rubbningar, inklusive förhöjt

kolesterol, kan förekomma. Fria fettsyror från den viscerala fettväven tömmer sig direkt i portakretsloppet och når levern och påverkar insulinfunktion, glukosmetabolism och lipoproteinproduktion, vilket kan leda till glukosintolerans och hypertriglyceridemi. Regelbunden mätning av blodtryck, vikt, bukmängd, fasteblodssocker och blodlipider bör göras hos alla personer med en psykosjukdom och inte enbart hos dem som behandlas med SGA, då även FGA kan ge viktökning med risk för metabolt syndrom. Det bör påpekas att risken för att utveckla en diabetessjukdom är tre till fyra gånger förhöjd hos personer med schizofreni, oavsett typ av behandling (1,2). Redan 1879 skrev Sir Henry Maudsley om sambandet mellan diabetes och "insanity" (3).

Viktökning ses vid behandling av de flesta antipsykotiska läkemedel, men är särskilt uttalad med olanzapin, klozapin och quetiapin och ses i mindre grad med risperidon och FGA. Ökningen ses i regel tidigt i behandlingen, inom de första sex veckorna, speciellt för olanzapin. Ökningen planar ut med tiden men kan bli så kraftig som upp mot 20–25 kg vilket kan kräva insatser från dietist och sjukgymnast för kost- och motionsråd. Tillgängliga data talar för att aripiprazol och ziprasidon inte ger någon betydande viktökning och heller inte ökad risk för metabolt syndrom. Däremot kan EPS, främst i form av akatisi, förekomma vid behandling med dessa preparat.

Klozapin har förutom viktökning och risk för metabolt syndrom en rad andra allvarliga biverkningar som måste uppmärksammas. Dit hör främst risken för utveckling av agranulocytos som man idag beräknar till 0,6–0,7 % (4). Denna allvarliga biverkning uppstår i cirka 90 % av fallen tidigt i behandlingen, varför rekommendationen är att monitorera LPK och neutrofila granulocyter varje vecka under de första 18 veckorna och därefter en gång per månad. Andra komplikationer till klozapinbehandling är kardiell påverkan med takykardi, ortostatisk hypotension och i mera sällsynta fall myokardit, som kan vara dödlig. Andfåddhet och bröstsmärtor måste genast föranleda utredning och eventuellt sjukhusvård. Sedationen kan initialt vara besvärande, även om preparatet ges till kvällen, och kan kvarstå

under lång tid. Salivation, speciellt nattetid, kan vara mycket besvärande och kräva dossänkning, eftersom den är dosberoende. Atropindroppar under tungan vid sänggående kan prövas. Klozapin ger en sänkning av krampröskeln och kan i sällsynta fall utlösa ett grand mal-anfall och kräva tillägg av ett antiepileptiskt preparat (OBS! Dock ej karbamazepin på grund av ökad risk för agranulocytos.).

”Diabetesrisken är tre till fyra gånger förhöjd hos schizofrena”

All behandling med antipsykotiska läkemedel vid främst schizofreni innebär hela tiden en balansgång mellan önskad effekt och oönskade biverkningar, det vill säga en cost-benefit-analys. I den ena vågskålen ska vägas den kraftigt ökade mortaliteten och dålig livskvalitet vid schizofreni, i den andra de svåra biverkningar som i sin tur nedsätter livskvaliteten och minskar följsamheten i behandlingen.

Referenser

1. Green AI, Canuso CM, Brenner MJ, et al. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:115–39.
2. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000;26:903–12.
3. Maudsley H. *The pathology of Mind. Second part of the physiology and pathology of the mind, recast/enlarged and rewritten. Third edition.* London: Macmillan, 1879.
4. Munro J, O’Sullivan D, Andrews C, et al. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. *Beyond pharmacovigilance. Br J Psychiatry* 1999;175:576–80.

Översikt om neuroleptikas interaktionspotential och viktigaste farmakokinetiska egenskaper

Eva Gil Berglund

Sammanfattning

Detta avsnitt avser att ge vägledning till förskrivaren avseende de viktigaste farmakokinetiska egenskaperna som behöver tas i beaktande vid behandling med olika neuroleptika. De nya substanserna är väl dokumenterade medan det för de äldre finns mer sparsam farmakokinetisk information, trots att ett stort antal akademiska studier har genomförts. Alla neuroleptika utom ett (paliperidon) elimineras genom metabolism. Följaktligen är det viktigt att identifiera situationer då leverns funktion eller leverns metabolism av det specifika läkemedlet är nedsatt, då en ökad plasmakoncentration av neuroleptika är att förvänta. Leverns metaboliska förmåga kan vara nedsatt på grund av att ett samtidigt använt läkemedel hämmar de enzymer som är viktiga för neuroleptikas metabolism. Patientens genupsättning påverkar också leverns förmåga till metabolism och kan både ge upphov till kraftigt sänkt metabolism och accelererad metabolism av vissa neuroleptika.

Detta avsnitt avser att ge vägledning till förskrivaren avseende de viktigaste farmakokinetiska egenskaperna som behöver tas i beaktande vid behandling med olika neuroleptika. De nya substanserna är väl dokumenterade medan det för de äldre finns mer sparsam farmakokinetisk information, trots att ett stort antal akademiska studier har genomförts. Alla neuroleptika utom ett (paliperidon) elimineras genom metabolism. Detta medför att ökade koncentrationer av läkemedlen erhålls vid nedsatt leverfunktion. Nedsatt njurfunktion förväntas endast öka exponeringen av metaboliserade läkemedel vid grav njurfunktionsnedsättning, eftersom man då sekundärt kan se effekter också på leverns funktion. Specifika behandlingsrekommendationer för patienter med nedsatt lever- och njurfunktion finns i produkternas produktresuméer.

En viktig eliminationsväg för många neuroleptika är metabolism i levern katalyserad av enzymet CYP2D6. Vissa av de atypiska medlen metaboliseras av andra enzymer, till exempel CYP3A4 och/eller av CYP1A2. Om ett läkemedel till stor del metaboliseras av CYP2D6 blir exponeringen av läkemedlet markant förhöjd i den del av populationen (cirka 7 % bland kaukasier) som saknar CYP2D6 på grund av sin genetiska uppsättning och som kallas långsamma metaboliserare (PM, *poor metaboliser*). Analogt får så kallade ultrasnabba metaboliserare (UM, *ultrarapid metaboliser*), vilka har ökad mängd CYP2D6, en sänkt exponering för läkemedlet på grund av ökad metabolismhastighet. De patienter som har den mest frekventa genupsättningen, och därmed den vanligaste enzymaktiviteten, kallas snabba metaboliserare (EM, *extensive metaboliser*). Man kan ta reda på en pa-

tients genupsättning genom att genotypa patienten, en analys som utförs på flera av våra universitetssjukhus.

Om ett samtidigt administrerat läkemedel hämmar ett enzym som har stor betydelse för ett neuroleptikums elimination, reduceras eliminationshastigheten av det neuroleptiska läkemedlet med ökad systemexponering som följd. Hämmningen sätter vanligen in direkt, men full effekt av hämmningen erhålls när hämmaren och det påverkade läkemedlet nått steady state.

Enzyminducerande medel ökar syntesen av läkemedelsmetaboliserande enzym och transportproteiner (till exempel P-gp) och ger upphov till minskad exponering på grund av en ökad eliminationshastighet. De generella enzyminducerarna (se Tabell I) påverkar många enzymer: CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 och CYP1A2 samt flera UGT-enzym (glukuronsyra-konjugerande enzym). CYP3A4 påverkas vanligen i störst utsträckning. Inducerarens potens avgör hur många av enzymerna som påverkas i kliniskt relevant utsträckning. CYP1A2 induceras också via ytterligare en mekanism som aktiveras av substanser i cigarettrök (ej nikotin). CYP2D6 induceras inte av de generella enzyminducerarna. Läkemedel för vilka CYP2D6 katalyserar det mesta av eliminationen kan ändå påverkas av inducerare, men i mycket mindre grad. Detta beror på att mindre eliminationsvägar kan induceras och då påverka exponeringen. Effekten på enzymsyntesen sätter in gradvis under en till två veckor. Nytt steady state för inducerare samt också för påverkat läkemedel måste dessutom uppnås innan den fullständiga effekten ses. Om induceraren sätts ut tar det lika lång tid för effekten att försvinna som det tog för den att sätta in.

Nedan följer en kort översikt över olika neuroleptikas farmakokinetik. Först behandlas de nyare och mer använda preparaten, därefter de äldre substanserna. I Tabell I och II listas inducerare och hämmare av de enzym som är viktigast för preparatgruppen.

Quetiapin

Quetiapin elimineras genom metabolism, främst katalyserad av CYP3A4, och har en halveringstid om cirka 6 timmar. En 5- till 8-faldig ökning av AUC (arean under plasmakoncentrationskurvan) erhöles vid administrering av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol. Samtidig användning av quetiapin och hämmare av CYP3A4 är därför kontraindicerad (se Tabell II). Det är inte heller rekommenderat att under pågående quetiapinbehandling konsumera grapefruktjuice, eftersom tunntarmens CYP3A4 då hämmas. Generella enzyminducerare (se Tabell I) ger reducerade plasmakoncentrationer av quetiapin. En mycket markant reduktion av exponeringen (cirka 80-procentig) har observerats vid behandling med fenytin.

Tabell I. Exempel på inducerare av CYP3A4 och CYP1A2 (inte CYP2D6).

Enzym	Potent*	Moderata**
CYP3A4 och CYP1A2	johannesört, rifampicin, fenytoin, karbamazepin, rifabutin, fenobarbital	bosentan, tioridazin, modafinil, etravirin efavirenz, ritonavirbostrad tipranavir, (CYP1A2: rökning)

* Kan ge ≥ 80 % minskning av exponeringen av läkemedel som metaboliseras av enzymet.

** Kan ge 50–80 % minskning av exponeringen av läkemedel som metaboliseras av enzymet.

Risperidon

Risperidon metaboliseras av CYP2D6 till 9-hydroxirisperidon, vars farmakologiska effekt är likvärdig med risperidons. Risperidon och 9-hydroxirisperidon utgör tillsammans den aktiva antipsykotiska fraktionen. Även om snabba metaboliserare (EM) har lägre koncentrationer av risperidon och högre av 9-hydroxirisperidon än långsamma metaboliserare (PM) är farmakokinetiken för den aktiva antipsykotiska fraktionen i stort sett densamma för populationerna. Den aktiva antipsykotiska fraktionen har en halveringstid om 24 timmar. Högre plasmakoncentration av den aktiva antipsykotiska fraktionen och minskat clearance av denna har observerats hos äldre och hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. CYP2D6-hämmare påverkar den aktiva antipsykotiska fraktionen i liten utsträckning men observation rekommenderas för att utvärdera om dosjustering behövs.

Effekten av CYP3A4-hämmande läkemedel är svårförutsägbar. Verapamil, som hämmar CYP3A4 och P-gp, höjer plasmakoncentrationen av risperidon medan erytromycin varken påverkar risperidon eller den antipsykotiska fraktionen. Generella enzyminducerare (se Tabell I) minskar den antipsykotiska fraktionen och en dosjustering kan krävas.

Paliperidon

Paliperidon är den aktiva metaboliten av risperidon. Administrering av paliperidon depottabletter tillsammans med en standardmåltid med högt fett- och kaloriinnehåll ger cirka 50 % ökad exponering jämfört med intag på fastande mage. Patienten bör därför alltid inta läkemedlet på liknande sätt i relation till mat, till exempel alltid fastande eller alltid med frukosten. Paliperidon elimineras till stor del genom renal utsöndring och metaboliseras endast till liten del. Halveringstiden är omkring 23 timmar. Eliminationen av paliperidon minskar med avtagande njurfunktion. Njurfunktionens betydelse bör också beaktas vid behandling av äldre patienter.

Valproat ökar exponeringen för paliperidon och en dossänkning kan behövas vid insättning av valproat. Generella enzyminducerare ger upphov till en måttlig reduktion av paliperidons exponering, mestadels orsakad av en ökning av paliperidons renala clearance. Troligen beror detta på induktion av P-gp i njure och därmed ökad tubulär sekretion av paliperidon. En dosjustering kan krävas. Läkemedel som påverkar passagetiden genom mag-tarmkanalen, till exempel metoklopramid, kan påverka upptaget av paliperidon.

Aripiprazol

Aripiprazol elimineras genom metabolism, till stor del katalyserad av CYP3A4 och CYP2D6. Den genomsnittliga halveringstiden för aripiprazol är cirka 75 timmar hos CYP2D6-EM och den dubbla hos PM. Potenta hämmare av CYP2D6 ger upphov till ökade koncentrationer och dosjustering kan krävas. Den potenta hämmaren kinidin ger en dubblad AUC av aripiprazol. Den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav endast en 60-procentig ökning. I avsaknad av CYP2D6, antingen på grund av kraftig hämning eller individens genupsättning, blir betydelsen av CYP3A4 sannolikt större och mer markanta ökning förväntas vid hämning. Om man inte genotypat för CYP2D6 och därigenom vet att patienten är EM, bör man ta hänsyn till risken för stora ökning av exponeringen. Generella enzyminducerare ger upphov till reducerad aripiprazolexponering och dosjusteringar kan krävas.

”Effekten på enzym-syntesen sätter in gradvis under en till två veckor”

Klozapin

Klozapin elimineras genom levermetabolism och har en halveringstid på cirka 12 timmar. Metabolismen katalyseras av enzymet CYP1A2. Mängden av CYP1A2 varierar mycket mellan individer och därför är variabiliteten i exponeringen stor. Stor variabilitet ses också inom individen över tid. Starka hämmare av detta enzym, såsom fluvoxamin och ciprofloxacin (se Tabell II), kan ge upphov till markant ökade plasmakoncentrationer av klozapin. Moderata hämmare ökar också koncentrationerna. Viss del av metabolismen förefaller också vara katalyserad av CYP3A4 och det finns rapporter om interaktion med hämmare av enzymet. Fluoxetin 20 mg/dag har observerats ge en 58-procentig ökning av klozapinnivåerna (1). Ämnen i cigarettrök (ej nikotin) inducerar CYP1A2 och ökar därför klozapins clearance kraftigt. Rökare kan därför behöva flerfaldigt högre doser av läkemedlet. Vid rökavvänjning eller rökreduktion kan en dosjustering krävas (2). De generella enzyminducerarna (se Tabell I) ger också upphov till sänkta plasmakoncentrationsnivåer.

Tabell II. Exempel på hämmare av CYP2D6, CYP3A4 och CYP1A2.

Enzym	Stark hämmare*	Moderat hämmare**
CYP2D6	kinidin, fluoxetin, paroxetin, bupropion, ecstasy	duloxetin, terfenadin, cinacalcet, tipranavir/ritonavir, moklobemid, dronedaron
CYP3A4	många HIV-läkemedel, boceprevir, telaprevir, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, konivaptan, nefazodon	grapefruktjuice, dronedaron, några av HIV-läkemedlen, verapamil, diltiazem, imatinib, ciklosporin, ciprofloxacin, cimetidin, erytromycin
CYP1A2	fluvoxamin, enoxacin, ciprofloxacin	p-piller (etinylestradiol/gestoden), propranolol, cimetidin

*Kan ge ≥ 5 -faldig ökning av exponeringen för läkemedel som metaboliseras av enzymet.

** Kan ge 2–5-faldig ökning av exponeringen för läkemedel som metaboliseras av enzymet.

Olanzapin

Olanzapin metaboliseras i levern genom glukuronidering och oxidation. Halveringstiden är åldersberoende (cirka 34 och 52 timmar hos äldre respektive yngre patienter). CYP1A2 katalyserar oxideringen. Detta medför hög variabilitet och att rökning påverkar exponeringen (se klozapin). Hämmare av enzymet ger upphov till ökad exponering och en dosreduktion kan krävas. Den starka hämmaren fluvoxamin ger upphov till en halvering av clearance (och därmed en fördubbling av plasmakoncentrationerna).

Sertindol

Sertindol metaboliseras av CYP2D6 och har en halveringstid om cirka 3 dagar. CYP2D6-PM har 2–3-faldigt ökad exponering. Hämmare av enzymet kan ge upphov till lika stora öknings. Starka CYP2D6-hämmare ska användas med extra stor försiktighet, och sänkt dos ska övervägas och EKG-övervakning utföras. Det andra huvudsakliga inblandade enzymet är CYP3A4. Moderata till starka hämmare av enzymet kan ge upphov till plasmakoncentrationsökningar. Hos CYP2D6-PM är CYP3A4 ännu viktigare för eliminationen och markanta öknings förväntas om man hämmar enzymet. Eftersom det vanligen är okänt om en patient är CYP2D6-PM så är starka CYP3A4-hämmare och vissa moderata hämmare kontraindicerade. Medlet är också kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion. Enzyminducerande medel kan minska plasmakoncentrationen av sertindol.

Ziprasidon

Samtidigt födointag ökar biotillgängligheten och ziprasidon ska därför tas i samband med måltid. Halveringstiden är 7 timmar. Metabolism till S-metyldihydroziprasidon är den främsta eliminationsvägen. *In vitro*-studier indikerar att denna väg katalyseras av aldehydoxidase. Viss oxidativ metabolism sker också, i huvudsak katalyserad av CYP3A4 och CYP1A2. Metaboliterna S-metyldihydroziprasidon och ziprasidonsulfoxid har QTc-förlängande egenskaper *in vitro*. S-metyldihydroziprasidon utsöndras genom gallsekretion, med ett mindre bidrag från CYP3A4-katalyserad metabolism. Ziprasidonsulfoxiden utsöndras via njurarna samt metaboliseras av CYP3A4. Starka CYP3A4-hämmare ger en måttlig ökning av ziprasidon och dess metaboliter. Ökningen

har inte bedömts som kliniskt relevant. Enzyminducerande medel ger upphov till sänkta nivåer men effekten förefaller måttlig.

Kort information om äldre neuroleptika

Levomepromazin

Det finns bara ofullständiga data om levomepromazins elimination och interaktionspotential. Levomepromazin sulfoxideras under sin första passage. Läkemedlet har en halveringstid på cirka 25 timmar men variabiliteten mellan individer är stor (3). Levomepromazin metaboliseras enligt produktresumén av CYP2D6 men inga skillnader sågs i exponeringen mellan CYP2D6-PM och -EM i en artikel av Bagli et al. 1995 (4). Levomepromazin hämmar enzymet CYP2D6 och kan därför ge ökade plasmakoncentrationer av läkemedel vars metabolism katalyseras av detta enzym. I produktresumén varnas för interaktioner med CYP2D6-hämmare, men det verkar inte finnas *in vivo*-data som stöd.

Flufenazin

Flufenazin elimineras genom metabolism. Halveringstiden för flufenazin är cirka 15 timmar. Exponeringen hos rökare är reducerad med 50 %, vilket indikerar att CYP1A2 är ett av de huvudsakliga metaboliserande enzymerna. Ereshefsky et al. (5) och Goff et al. (6) observerade att fluoxetin 20 mg \times 1 ökade plasmakoncentrationerna av flufenazin med 65 %, vilket antyder att CYP2D6 också bidrar till metabolismen. CYP2D6-hämmare kan ge ökad flufenazinexponering. Hämmare av CYP1A2 förefaller också kunna ge upphov till ökad exponering. Generella enzyminducerare skulle, liksom rökning, kunna ge upphov till minskad exponering. Enligt produktresumén hämmar flufenazin CYP2D6 och kan då ge ökade plasmakoncentrationer av läkemedel som till stor del metaboliseras av detta enzym. I produktresumén finns också en varning baserad på klorpromazin om effekt på warfarin.

Perfenazin

Perfenazin metaboliseras av CYP2D6. Kombination med läkemedel som hämmar CYP2D6 ökar exponeringen. Potenta hämmare bör undvikas eller hanteras med dosreduktion

om sambehandling behövs (till exempel fluoxetin och paroxetin).

I produktresumén anges att perfenazin också kan hämma CYP2D6 och därmed metabolismen av ett flertal neuroleptika och vissa antidepressiva medel.

Haloperidol

Haloperidol elimineras genom flera metabolismvägar. CYP3A4 och CYP2D6 katalyserar två av de större vägarna *in vivo*. Haloperidol har en halveringstid om 24 timmar. Avsaknad eller potent hämning av CYP2D6 ger 80 % ökning av exponeringen. I produktresumén varnas för CYP2D6-hämmare, inklusive fluoxetin, paroxetin, venlafaxin och buspiron. Kraftig hämning av CYP3A4 ger en moderat (55-procentig) ökning av haloperidol exponeringen. Dock bör effekten av CYP3A4-hämmare inte negligeras eftersom man hos CYP2D6-PM kan få en trefaldig ökning om CYP3A4 hämmas (7). Enzyminducerare inducerar metabolismen av haloperidol med minskade plasmakoncentrationer som följd. Haloperidol hämmar CYP2D6 (8) och kan därför ge ökade koncentrationer av läkemedel som till stor del metaboliseras av detta enzym.

Flupentixol

Halveringstiden av flupentixols aktiva *cis(Z)*-isomer är cirka 35 timmar. Metabolismen av flupentixol följer tre huvudsakliga vägar: sulfoxidering, *N*-dealkylering av sidokedjan samt konjugering med glukuronsyra. Elimination och interaktionspotential är sparsamt dokumenterade. Produktresumén varnar för kinidin som hämmare av CYP2D6 samt för fluoxetin, paroxetin, tri- och tetracykliska antidepressiva och venlafaxin, av samma skäl, med hänvisning till att neuroleptika som grupp ofta metaboliseras av CYP2D6.

Klorprotixen

Klorprotixens halveringstid är 15 timmar och elimination sker genom metabolism, huvudsakligen genom sulfoxidering och *N*-demetylering. Liksom för flupentixol är elimineringen och interaktionspotentialen sparsamt dokumenterad. Produktresumén varnar för CYP2D6-hämmare på basen av neuroleptikas interaktionspotential som grupp. Man varnar också för att den farmakologiska effekten av kodein, som metaboliseras till morfin av CYP2D6, kan reduceras. Dock finns inga varningar för ökad exponering av andra läkemedel som metaboliseras av CYP2D6.

Zuklopentixol

Zuklopentixols halveringstid är cirka 20 timmar. CYP2D6 katalyserar en stor del av elimineringen och kombination med starka CYP2D6-hämmare (kinidin, paroxetin, fluoxetin, venlafaxin) får därför en markant effekt. CYP2D6-PM får ungefär 2- till trefaldigt ökad exponering (9,10).

Referenser

1. Spina E, Avenoso A, Facciola G, et al. Effect of fluoxetine on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(3):141–5.
2. Lowe, EJ och Ackman, ML. Impact of Tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother* 2010;44:727–32.
3. Dahl SG, Strandjord RE, Sigfusson S. Pharmacokinetics and relative bioavailability of levomepromazine after repeated administration of tablets and syrup. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;11(4):305–10.
4. Bagli M, Höflich G, Rao ML, et al. Bioequivalence and absolute bioavailability of oblong and coated levomepromazine tablets in CYP2D6 phenotyped subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995;33(12):646–52.
5. Ereshefsky L, Jann MW, Saklad SR, et al. Effects of smoking on flupentixol clearance in psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1985;20(3):329–32.
6. Midha KK, Sarid-Segal O, et al. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;117(4):417–23.
7. Park JY, Shon JH, Kim KA, et al. Combined effects of itraconazole and CYP2D6*10 genetic polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of haloperidol in healthy subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(2):135–42.
8. Gram, LF, Debruyne, D, Caillard, V, et al. Substantial rise in sparteine metabolic ratio during haloperidol treatment. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27(2):272–275.
9. Davies SJ, Westin AA, Castberg I, et al. Characterisation of zuclopentixol metabolism by *in vitro* and therapeutic drug monitoring studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122(6):444–53.
10. Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 2002;41(7):453–70.

Övrig information

University of Washington's Drug Interaction Data Base (www.druginteractioninfo.org).

Svensk produktinformation från citerade läkemedel samt EPARs (Public assessment reports) från EMAs nätportal (www.emea.europa.eu/ema)

Schizofreni, mortalitet och komorbiditet

Tonny Andersen

Sammanfattning

På senare år har den mycket stora överdödligheten hos patienter med schizofreni uppmärksamats. I en rapport från National Association of State Mental Health Program Directors (USA 2006) konstateras att "People with serious mental illness served by our public mental health systems die, on average, at least 25 years earlier than the general population". Följande viktiga frågor behöver svar:

Ökar dödligheten hos patienter med schizofreni jämfört med normalbefolkningen?

Vilka är dödsorsakarna?

Vilka effekter har behandling med antipsykotiska läkemedel på mortaliteten?

Svar har sökts vid genomgång av tillgänglig litteratur – med fokus på litteratur publicerad efter år 2000. Med bara få undantag saknas randomiserade studier inom området; man utgår därför i huvudsak från översiktsartiklar, metaanalyser och stora registerstudier.

Mortaliteten hos patienter med schizofren sjukdom förefaller inte öka. Det finns en mycket påtaglig överdödlighet i självmord under sjukdomsförloppets första år; under sjukdomstillståndets kroniska fas dominerar överdödlighet i hjärtsjukdom, cancer och infektionsjukdomar. Flera studier visar samstämmigt att behandling med antipsykotiska läkemedel minskar överdödligheten i schizofreni – och att dödligheten minskar ytterligare vid långtidsbehandling. Det finns inget stöd för att SGA (Second Generation Antipsychotics) som grupp ökar dödligheten i kardiovaskulär sjukdom jämfört med FGA (First Generation Antipsychotics). I en stor finsk registerstudie fann man minskad dödlighet totalt och i självmord under behandling med klozapin. Det finns i andra studier indikationer på att klozapin minskar risken för suicidförsök.

Inledning

På senare år har den mycket stora överdödligheten hos patienter med schizofreni jämfört med normalbefolkningen alltmer uppmärksamats. I en rapport från National Association of State Mental Health Program Directors (USA 2006) konstateras att "People with serious mental illness served by our public mental health systems die, on average, at least 25 years earlier than the general population". Flera betydande studier publicerade under 2000-talet har försökt ge svar på följande viktiga frågor som exempelvis formulerats av Bushe et al. (2010):

Ökar dödligheten hos patienter med schizofreni jämfört med normalbefolkningen?

Vilka är dödsorsakerna?

Vilka effekter har antipsykotiska läkemedel på mortalitet och komorbiditet?

En synnerligen viktig fråga är vilken roll psykiatrisk och/eller somatisk komorbiditet har för överdödligheten. En (sannolikt mest teoretisk) svårighet i detta är att gränsen mellan "ren" (oberoende) komorbiditet och schizofrenisjukdomens konsekvenser och komplikationer är flytande. Vissa sjukdomstillstånd (exempelvis diabetes) kan mycket väl ha gemensam genetisk bakgrund med schizofreni medan andra sjukdomstillstånd (exempelvis missbrukssjukdomar) kan ha bakgrund i den minskade förmåga till självreglering som schizofrenisjukdomen innebär.

Nedanstående grundar sig på genomgång av tillgänglig litteratur – med fokus på litteratur publicerad efter år 2000. Med bara få undantag saknas randomiserade studier inom området; sammanställningen bygger i huvudsak på översiktsartiklar, metaanalyser och stora registerstudier.

Ökar dödligheten hos patienter med schizofreni?

I en systematisk översikt från 2007 (37 studier, 25 länder) undersöker Saha et al. *Standardized Mortality Ratio* (SMR) hos schizofrena patienter. SMR är *mortality rate* i en given population (exempelvis patienter med schizofreni) i förhållande till *förväntad mortality rate* i denna grupp (predicerad av mortality rate i standardpopulationen). Mortalitet (*mortality rate*) anges oftast som antal dödsfall per 1 000 individer och år.

SMR var 2,58 (alla dödsorsaker) för schizofrena patienter (således mellan två och tre gånger överdödlighet jämfört med normalbefolkningen). Störst överdödlighet fanns för *unnatural cause* (till största delen suicid) med SMR 12,9; men även för död i annan sjukdom (*natural cause*) fanns tydlig överdödlighet (Tabell I). Särskilt oroande var att SMR för schizofrena patienter föreföll ha ökat från 1970-talet till 1990-talet (Tabell II). Ökningen av SMR kunde avspegla förbättrad hälsa i normalbefolkningen, men ökad dödlighet bland schizofrena patienter kunde ej uteslutas. Mot det senare talar dock att Saha et al. fann den absoluta dödligheten för schizofrena patienter (*case fatality rate*) relativt konstant från 1970 till 1990-talet.

Tabell I. Överdödlighet för schizofrena patienter.

All-cause	SMR 2.58 (median)
Natural cause	SMR 2.41 (median)
Unnatural cause	SMR 12.9 (median)

Tabell II. SMR för schizofrena patienter från 1970-tal till 1990-tal.

SMR (all-cause) in the 70's	1.84
in the 80's	2.98
in the 90's	3.20

Tabell I och II. Modifierade efter Saha et al. 2007.

Den stora finska registerstudien FIN11 (Tiihonen et al. 2009) gav ej hållpunkter för ökande total dödlighet; 1996 var *skillnaden* i förväntad livslängd (vid 20 års ålder) **25,0 år** mellan schizofrena patienter och normalbefolkningen – 2006 hade *skillnaden* minskat till **22,5 år** (Tabell III).

Tabell III.

Förväntad livslängd	1996	2006
Vid 20-års ålder	-25,0 (32,5–57,5)	-22,5 (37,5–59,9)
Vid 40-års ålder	-18,5	-17,0

Modifierad efter Tiihonen et al. 2009.

En möjlig minskning av dödligheten antyds även i senare studier – exempelvis Thomas et al. (2010) som fann lägre total mortalitet än förväntat (8,0 per 1 000; medelålder i kohorten 37,1 år) i en studie med mortalitet som primärt utfallsmått. Laursen (2011) fann den förväntade livslängden förkortad med 18,7 år för män och 16,3 år för kvinnor i en kohortstudie omfattande hela Danmarks befolkning.

Vilka är dödsorsakerna?

Saha et al. fann som nämnts stor överdödlighet i *unnatural cause* (suicid), med även påtaglig överdödlighet i kardiovaskulär sjukdom, cancer, lungsjukdom och infektionssjukdomar (Tabell IV). Brown (2000) uppskattade överdödlighet i suicid till omkring en tredjedel av den totala överdödligheten.

Tabell IV.

All causes	SMR 2.58 (median)
Cancer	SMR 1.37 (median)
Cardiovascular disease	SMR 1.79 (median)
Respiratory disease	SMR 3.19 (median)
Infectious disease	SMR 4.29 (median)
Unnatural cause	SMR 12.9 (median)

Modifierad efter Saha et al. 2007.

Bushe et al. pekar i sin översikt från 2010 på mycket stora skillnader i förekomst av suicid mellan olika uppföljningsstudier. Mortensen och Juel (1993) fann att 46 % av alla dödsfall i deras material (förstagångsinsjuknande) berodde på suicid, medan Chong et al. (2009) har 0 % suicid i sitt material (äldre patienter). Dessa skillnader beror sannolikt på olikheter mellan kohorternas ålderssammansättning och studiernas observationstid. Alaräisänen et al. (2009) fann i sin uppföljning att 70 % av alla självmord hos schizofrena sker inom de första två åren efter sjukdomsdebut. Studier med förstagångsinsjuknande speglar således i första hand mortalitet i suicid, medan studier med äldre patienter speglar överdödlighet i kardiovaskulär sjukdom, cancer, lung-

sjukdom och infektionssjukdomar. Palmer et al. (2005) och Hor och Tailor (2010) uppskattar livstidsrisk för död i suicid till cirka 5 % – vilket sannolikt är något mindre än gängse läroboksuppfattning.

För kardiovaskulär sjukdom (CVD) finns en betydande överdödlighet för schizofrena patienter, som *relativt* är störst hos yngre patienter. Kiviniemi et al. (2010) fann störst SMR för CVD-mortalitet i 20–24-årskohorten; Osborne et al. (2007) fann en hazard ratio på 3,61 för död i CVD i en 18–49-års patientgrupp.

Mortensen och Juel (1993) fann överraskande hög dödlighet i cancer i en kohort förstagångsinsjuknade (7 % av all mortalitet i materialet). Som förväntat finns i långtidsuppföljningar, som inkluderar äldre patienter, en betydande överdödlighet i cancer och lungsjukdomar. Catts et al. (2008) och Busche et al. (2009) fann hög incidens av lungcancer och bröstcancer hos patienter med schizofren sjukdom. Dalton et al. (2008) fann mortaliteten i cancer ökad jämfört med incidensen; senare diagnos och mindre omfattande behandlingsinsatser skulle kunna ligga bakom detta.

”70 % av alla självmord hos schizofrena sker inom de första två åren efter sjukdomsdebut”

Vilka effekter har antipsykotiska läkemedel på komorbiditet och relaterad mortalitet?

Effekter av antipsykotisk medicinering på mortalitet i kardiovaskulär sjukdom hos schizofrena patienter har varit föremål för stort intresse. Vissa SGA har rätt uttalade metaboliska bieffekter (med risk för viktökning, metabolt syndrom och diabetes); ökad mortalitet i kardiovaskulär sjukdom kunde befaras. Leslie och Rosenheck (2004) finner i en mycket stor uppföljningsstudie (över 56 000 patienter med schizofrenidiagnos) incidensen av nydiagnostiserad diabetes till 4,4 % – jämfört med 0,65 % i befolkningen i övrigt. Vid jämförelse med FGA fanns störst riskökning för klopazin (hazard ratio 1,57) och olanzapin (hazard ratio 1,15). Lambert et al. (2006) finner i en stor uppföljningsstudie 3–4 gånger så stor risk för diabetes hos patienter med schizofreni som i normalbefolkningen – och riskökning för olanzapin, quetiapin och risperidon jämfört med haloperidol (hazard ratios 1,60–1,67). Det kan konstateras att det finns en betydande samsjuklighet mellan schizofreni och diabetes. Risken för diabetes är ökad för SGA jämfört med FGA, men riskökningen är liten (från Leslie och Rosenheck's rapporterade incidenser kan NNH – Number Needed to Harm – uppskattas till cirka 50–100 för SGA jämfört med FGA).

Bidrar den något ökade risken för diabetes (och associerade metaboliska bieffekter) hos SGA till överdödligheten i kardiovaskulär sjukdom hos patienter med schizofreni? Daumit et al. (2008) beräknar 10-årsrisk för koronar sjukdom (med Framingham Heart Study formula) hos patienter före och efter upp till 18 månaders behandling med anti-

psykotiska läkemedel randomiserade i CATIE studien (Lieberman et al. 2005). Man fann 10-årsrisken för kardiovaskulär sjukdom ökad efter behandling med olanzapin jämfört med risperidon. FIN11-studien gav emellertid ej hållpunkter för ökad kardiovaskulär mortalitet för SGA jämfört med FGA. Dean och Thuras (2009) fann större risk för död i kardiovaskulär sjukdom med FGA än med SGA (risk ratio 2,0). Strom et al. (2011) fann i sin Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC), som hade non-suicidal mortalitet som primärt effektmått, ingen skillnad mellan ziprasidon och olanzapin. Trots ökad metabolisk belastning av vissa SGA finns inga övertygande hållpunkter för att SGA ökar mortaliteten i kardiovaskulär sjukdom hos patienter med schizofreni.

Vilka effekter har antipsykotiska läkemedel på total mortalitet och mortalitet i suicid?

Den finska registerstudien FIN11 visar att behandling med antipsykotiska läkemedel minskar den totala mortaliteten hos patienter med schizofreni (behandlade patienter jämfört med obehandlade patienter). Särskilt bör uppmärksammas att mortaliteten minskar ytterligare vid långtidsbehandling.

SBU har inom ramen för en systematisk litteraturoversikt av läkemedelsbehandling vid schizofreni, genomfört en svensk registerstudie med 26 040 patienter med ICD10-diagnoser F20 och F25 (Ringbäck et al. 2012). För patienter med schizofrenidiagnos (F20) analyserades mortalitet, suicid och suicidförsök. Resultaten samstämmer i stort med resultaten från FIN11-studien. Man finner att läkemedelsbehandling under minst 6 månader (oavsett läkemedel) minskar mortaliteten i suicid (odds ratio 1,6; icke-behandlade/ behandlade).

I FIN11-studien fanns indikation på minskad total mortalitet och i synnerhet mortalitet i suicid hos patienter i behandling med klozapin jämfört med behandling med perfenazin. Visst stöd fanns för bättre effekt av klozapin även vid långtidsbehandling. I SBU-registerstudien fanns bara svagt stöd för sådana klozapineffekter.

Meltzer et al. (2003) genomförde en randomiserad 2-årsstudie på olanzapin/klozapin med suicidalt beteende som primärt effektmått. Man fann minskat suicidalt beteende under klozapinbehandling jämfört med olanzapin (hazard ratio 0,76). I SBU-registerstudien följdes som nämnts även suicidförsök. Man fann minskad förekomst av suicidförsök hos patienter i klozapinbehandling (odds ratio 0,52 efter korrektion för kliniska variabler).

Sammanfattande synpunkter

Överdödligheten vid schizofren sjukdom är skrämmande hög. Överdödligheten förefaller dock inte öka – möjligen kan en viss förbättring anas. Överdödligheten i självmord är mycket påtaglig; självmord kan uppskattas svara för omkring en tredjedel av all överdödlighet. Tidigt i sjukdomsförloppet dominerar överdödlighet i självmord; i kroniska faser finns överdödlighet i kardiovaskulär sjukdom, men även överdödlighet i cancer, lungsjukdom och infektionssjukdom är märkligt. Det finns hållpunkter för att patienter med schizofren sjukdom diagnostiseras senare och får färre behandlings-

insatser än andra patienter. Uppmärksamheten omkring somatisk hälsa och sjukdom måste öka för patienter med schizofreni.

”Behandling med anti-psykotiska läkemedel minskar överdödligheten i schizofreni”

Flera studier visar samstämmigt att behandling med antipsykotiska läkemedel minskar överdödligheten i schizofreni – och att dödligheten minskar ytterligare vid långtidsbehandling. Mycket fokus har legat på negativa metaboliska effekter av SGA-läkemedel; SGA är dock långt ifrån en homogen läkemedelsgrupp varför säkra slutsatser ej kan dras. Det finns inga stöd för att SGA som grupp ökar risken för död i kardiovaskulär sjukdom jämfört med FGA.

I FIN11-studien finner man minskad total dödlighet under behandling med klozapin – det SGA-läkemedel som har mest negativ metabolisk effekt. En möjlig förklaring skulle kunna finnas i klozapins bättre antipsykotiska effekt – och patienters högre grad av följsamhet till klozapinbehandling. Återfall i akut psykos medför en kaskad av negativa händelser som sannolikt innebär större risker för liv och hälsa än den metaboliska belastningen. Även den tydligt minskade mortaliteten i suicid kan sannolikt förstås i detta perspektiv. I SBU:s registerstudie fanns inga signifikanta effekter av klozapin på dödlighet totalt och bara begränsat stöd för minskad mortalitet i självmord; däremot fanns samstämmigt med andra studier minskning av suicidalt beteende under klozapinbehandling.

Referenser

1. Alaräisänen et al. Suicide rate in schizophrenia in the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44:1107–10.
2. Brown et al. Causes of excess mortality in schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2000;177:212–7.
3. Busche et al. Schizophrenia and breast cancer incidence: a systematic review of clinical studies. *Schizophr Res* 2009;114(1–3):6–16
4. Bushe, Taylor, Haukka. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint *J Psychopharmacol* 2010;24:17–25
5. Catts et al. Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first-degree relatives - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:323–36.
6. Chong et al. Mortality rates among patients with schizophrenia and tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:5–8.
7. Dalton et al. Social inequality in incidence of and survival from cancer in a population-based study in Denmark, 1994–2003: Summary of findings. *European Journal of Cancer* 2008;44:2074–85.
8. Daumit et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 2008;105:175–87.
9. Dean, Thuras. Mortality and tardive dyskinesia: long-term study using the US National Death Index. *Br J Psychiatry* 2009;194:360–4.
10. Framingham Heart Study formula. www.framinghamheartstudy.org
11. Hor, Tailor. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010;24:81–90.
12. Kiviniemi et al. Regional differences in five-year mortality after a first episode of schizophrenia in Finland. *Psychiatr Serv* 2010;61:272–9.
13. Lambert et al. Diabetes Risk Associated with Use of Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Veterans Health Administration Patients with Schizophrenia. *Am J Epidemiol* 2006;164:672–81.

14. Laursen. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011;131:101–4.
15. Leslie och Rosenheck. Incidence of Newly Diagnosed Diabetes Attributable to Atypical Antipsychotic Medications. *Am J Psychiatry* 2004;161:1709–11.
16. Lieberman et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic Schizophrenia (CATIE). *N Engl J Med* 2005;353:1209–23.
17. Meltzer et al. Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82–91.
18. Mortensen, Juel. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1993;163:183–9.
19. Osborne et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:242–9.
20. Palmer, Pankratz, Bostwick. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:247–53.
21. Parks et al. Morbidity and Mortality in People with Serious Mental Illness. National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) Medical Directors Council. 2006 www.nasmhpd.org.
22. Ringbäck et al. SBU Rapport nr 213: 2012.
23. Saha et al. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123–31.
24. Strom et al. Comparative Mortality Associated With Ziprasidone and Olanzapine in Real-World Use Among 18,154 Patients With Schizophrenia: The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). *Am J Psychiatry* 2011;168:193–201.
25. Thomas et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP). *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:345–55.
26. Tiitonen et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620–7.



Samtliga läkemedelsrekommendationer finns på www.lakemedelsverket.se

Farmakologisk behandling av schizofreni hos barn och ungdomar

Håkan Jarbin, Anne-Liis von Knorring

Sammanfattning

Andra generationens antipsykotika och klorzapin tycks ha bättre effekt på symtom och funktion hos barn och ungdomar med schizofreni än de äldre antipsykotiska preparaten. Därför rekommenderas i första hand de SGA som prövats på barn och ungdomar, det vill säga risperidon, aripiprazol, olanzapin, paliperidon eller quetiapin. Biverkningsprofilen får avgöra vilket preparat som väljs. Olanzapin ger en ökad risk för viktökning och ska inte användas som förstahandsmedel. Klorzapin har bättre effekt vid behandlingsresistent schizofrenisjukdom men ökad risk för allvarliga biverkningar, varför detta läkemedel ska användas om tidigare antipsykotisk behandling med minst två medel i adekvat dos inte givit tillfredsställande effekt.

Bakgrund

Upp till och med tolv års ålder är schizofreni ytterst sällsynt, med en prevalens på 2/100 000. Det sker en markant ökning vid puberteten, då prevalensen hos ungdomar 13–19 år ökar till 2/1 000. Bland prepubertala barn dominerar pojkar, men hos ungdomar är könsfördelningen i stort sett lika (1).

Hos yngre barn och hos barn i tidiga tonår är positiva psykotiska symtom vanligast vid sjukdomar som inte är schizofreni, som till exempel depression. Bland äldre ungdomar med positiva psykotiska symtom ökar sannolikheten för schizofrenidiagnos med stigande ålder, men affektiva sjukdomar eller svår traumatisering torde vara vanligare. Vid schizofreni är det vanligt att problem med uppmärksamhet, språkutveckling och socialt samspel funnits flera år innan de psykotiska symtomen uppträder. Dessa problem och symtom liknar till stor del det man ser vid ADHD och autismspektrum. Under denna prodromala tid, vanligen under två till fem år, försämras de sociala funktionerna och skolprestationerna. Irritation, aggressioner, utbrott och social isolering förekommer ofta. En nedgång i kognitiva förmågor brukar också finnas något år innan de psykotiska symtomen visar sig. Alldeles innan den psykotiska perioden kommer, brukar många lida svårt av depression. När den psykotiska episoden uppträder är hörselhallucinationer vanligast. Visuella hallucinationer är mer typiska hos barn före 13 års ålder. Ofta förekommer olika sensoriska hallucinationer samtidigt. I övrigt är symtomatologin lik den hos vuxna, men svårigheter med kognition och socialt samspel är ofta mer uttalade vid tidig debut (1,6). Att ett välvgränsat autistiskt syndrom eller Aspergers syndrom och schizofreni finns samtidigt förekommer inte oftare än vad slumpen anger (2).

Svårigheter med motorisk koordination är mycket vanligt och ses ofta lång tid före insjuknandet i psykos. Omkring 10–20 % har en begåvningsnivå i gränsområdet till utvecklingsstörning. Neuropsykologiska test visar allmänna brister

vad gäller informationshantering, som inte är kopplade till något specifikt område. Under sjukdomsförloppet har man, särskilt hos prepubertala barn, funnit förlust av grå substans med förstoring av ventriklarna, progressiv minskning av cerebellums volym och att begåvningsnivån sjunker (3). Förloppet är på sikt mer ogynnsamt för barn och ungdomar än för vuxna (4).

Behandling

Behandlingen har en bred ansats. Både psykofarmaka och psykosociala interventioner rekommenderas i behandlingen av schizofreni. Det finns emellertid inga systematiska studier av psykosociala interventioner för barn med schizofreni. En kontrollerad studie finns, där man under två år följt ungdomar och unga vuxna med schizofreni, som antingen fått kognitiv förstärkning (*Cognitive evaluation theory*; CET) i ett integrerat kognitivt rehabiliteringsprogram eller psyko-education. CET förbättrade de neurokognitiva funktionerna till viss del (5). I klinisk praxis är familjens medverkan viktig och central i planering av behandlingen. Om det finns andra psykiska problem, som missbruk av droger eller depression, pågående psykiska och/eller miljöstressorer, ska dessa problem också åtgärdas. Specialundervisning är ofta nödvändig.

”Irritation, aggressioner, utbrott och social isolering förekommer ofta”

Farmaka

Det är viktigt att så snabbt som möjligt minska de psykotiska symtomen, förbättra den dagliga funktionen och förhindra återinsjuknande, vilket antipsykotiska läkemedel gör (6). Nyligen har en systematisk genomgång av behandling med både första (FGA) och andra generationens antipsykotika (SGA) publicerats (7). Studier publicerade från och med 1987 av barn, ungdomar och unga vuxna ≤ 24 år ingick i denna genomgång. Sökning gjordes i elva databaser av randomiserade kontrollerade (RTC) och icke-RTC studier liksom kohortstudier. Alla relevanta studiers metodologiska kvalitet, risk för bias och bevisvärde enligt AHRQ GRADE (8) bedömdes av två granskare. De två granskarna var överens i 91 % av studierna. Övriga löstes genom konsensus.

Man fann 23 RCT och 2 kohortstudier, som rapporterade antipsykotikas effekt vid schizofreni och schizofrenirelaterade psykotiska tillstånd med totalt n = 2 544, och mestadels akutstudier med behandlingsperiod med median 6 veckor (range 3 veckor – 18 månader). Haloperidol jämfördes med klorzapin, olanzapin eller risperidon i 5 studier, 9 studier

jämförde olika SGA-preparat och 7 jämförde två olika doser av samma SGA. Haloperidol och SGA-preparat jämfördes med placebo i 1 respektive 7 studier.

Patienter behandlade med aripiprazol, olanzapin, paliperidon, quetiapin och risperidon visade större förbättring enligt kliniskt globalt intryck (CGI) samt positiva och negativa symtom än de som fick placebo. Risperidon uppvisade större skillnad mot placebo än de övriga SGA-preparaten. Studierna bedömdes ha måttligt bevisvärde. När metodskillnader i studierna analyseras kan man notera att studierna med risperidon lyckats få lägre placeborespons, samtidigt som man haft lägre tröskel för respons på PANSS, 20 % reduktion vs. 30 % reduktion i övriga studier av psykosmedel (10). Man kan därför inte bortse från att ett något bättre utfall för risperidon betingas av metodologiska skillnader i studiedesign.

”Olika SGA-preparat har olika grad av D₂-receptorblockad”

SGA (klozapin, olanzapin och risperidon) hade signifikant bättre effekt än haloperidol enligt bedömning med CGI och BPRS, men inte vad gäller PANSS (7), medan ett annat äldre preparat (molindon) var lika bra som olanzapin och risperidon i TEOSS-studien (14). Inga skillnader fanns mellan klozapin och olanzapin eller olanzapin och risperidon vad gäller CGI eller positiva och negativa symtom. SGA och placebo skilde sig inte vad gäller suicidalt beteende. Dessa jämförelser bedömdes ha lågt bevisvärde. I review-artikeln av Fraguas (11) drogs andra slutsatser och konkluderades att klozapin är bättre än både haloperidol och olanzapin för unga med behandlingsrefraktär schizofreni med debut före 13 respektive 18 års ålder. Behandlingsrefraktär definierades som två behandlingsförsök med psykosmedel under minst 4 veckor i dos motsvarande minst 100 mg klorpromazin. Ett bekymmer med dessa studier är lågt antal patienter och därmed hög risk för så kallade typ 2-fel (att kliniskt väsentliga skillnader inte blir statistiskt signifikanta), men samtidigt stora effektstorlekar. Stor och signifikant effektstorlek (cirka 0,9) sågs vad gäller negativa symtom i båda studierna, medan övriga utfallsmått visade måttliga effektstorlekar (cirka 0,5–0,6) och nådde ej signifikans (12,13). Fynden stöds av vuxenstudier vid terapirefraktär schizofreni, som visar signifikans för bättre effekt med klozapin, men hos vuxna dock något lägre effektstorlekar.

Det gick inte att dra några slutsatser vad gäller olika doseringar för aripiprazol, paliperidon, quetiapin, risperidon och ziprasidon, då evidensen bedömdes vara låg (7).

Sammanfattningsvis var förbättringen större med SGA-än FGA-preparat. Klozapin var bättre än olanzapin vid behandlingsrefraktär schizofreni hos unga, medan skillnader mellan övriga SGA ej kunde påvisas.

Biverkningar

Barn och ungdomar tycks vara mer känsliga för biverkningar av antipsykotika än vuxna (9).

Viktuppgång är en betydelsefull biverkning, eftersom den påverkar både fysisk och psykisk hälsa. Även psykosocial funktion påverkas. Viktuppgång är kopplad till olika sjukdomar, som diabetes, hypertoni, osteoartrit, depression och ätstörning. Störst risk för viktuppgång och metabola effekter finns för olanzapin och klozapin, därefter kommer risperidon och quetiapin, samt därefter ziprasidon och aripiprazol. Den ökade risken för viktökning av olanzapin jämfört med risperidon och quetiapin har måttligt högt bevisvärde, övriga fynd lågt bevisvärde (7). FGA ger mindre risk för viktuppgång än klozapin, olanzapin och risperidon, men det finns inga jämförelser med de andra SGA-preparaten.

Hyperprolaktinemi kan påverka unga människors kroppsliga utveckling. Efter puberteten är det större risk för höga prolaktinnivåer vid behandling med antipsykotika. Alla FGA-preparat ökar prolaktinhalten, då de blockerar D₂-receptorer. Detta sker initialt, men brukar normaliseras spontant med tiden vid långvarig behandling. Olika SGA-preparat har olika grad av D₂-receptorblockad. Risperidon ger signifikant högre prolaktinnivåer än olanzapin eller quetiapin och högst prolaktinstegring. Därefter kommer haloperidol. Efter detta kommer olanzapin och ziprasidon, medan klozapin och quetiapin har lägst påverkan. Aripiprazol ger istället en minskad prolaktinnivå, men detta brukar ej anses ha klinisk relevans.

Kardiovaskulära effekter har rapporterats i mindre utsträckning hos barn än hos vuxna. Både FGA- och SGA-preparat kan ge förlängning av normerad QT-tid (QTc) på EKG. Denna förlängning kan i sin tur leda till ventrikulär arytm. Ziprasidon och tioridazin anses ge störst risk, men QT-tiden för ziprasidon är bara 10 millisekunder längre än för risperidon, quetiapin eller olanzapin. Klinisk relevans finns vid samtidig hjärtsjukdom eller ärftlighet för hjärtrytmrubbning men inte i normalfallet.

Extrapyramidala symtom (EPS) som biverkning förekommer framför allt vid behandling med FGA-preparat och är vanligare och svårare hos barn och ungdomar än hos vuxna. Framför allt är akut dystoni vanligt. Laryngospasm, kramper och smärtor förekommer framför allt i huvudets, nackens och ryggens muskler. De kan vara förknippade med okulogyra kriser. EPS förekommer mer sällan med SGA, men särskilt risperidon i hög dos kan ge EPS.

Tardiva dyskinesier (TD) är förknippade med premorbida tillstånd, sjukdomens svårighetsgrad och längd, samt hur lång tid den unge har exponerats för antipsykotika. Risk för TD vid behandling med SGA, där de unga exponerats minimalt för FGA tidigare, har angetts till 4/1 000. Två tredjedelar av patienterna fick TD-symtom några veckor efter utsättandet, en form av dyskinesi som brukar avklinga efter ett halvt till ett år.

Sedation rapporteras ofta vid behandling med antipsykotika, vilket kan påverka barn och ungdomars skolarbete, eftersom man måste vara pigg och alert vid nyinläring. Aripiprazol har angivits ge en lägre andel med trötthet än risperidon, quetiapin, ziprasidon, olanzapin och klozapin. Tolerans uppnås relativt snabbt och endast 2–6 % anger trötthet vid uppföljning.

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS) är sällsynt, men kan vara livshotande. Tillståndet uppkommer oftast under de första veckornas behandling med antipsykotika, men kan uppkomma när som helst under behandlingen. MNS karakteriseras av muskelrigiditet med muskelnekros, delirium och autonom dysfunktion med feber, takykardi samt hyper- eller hypotoni. Komplikationer kan vara hjärtstopp, aspirationspneumoni, njursvikt på grund av myoglobinuri och disseminerande intravaskulär koagulation. Hos patienter upp till 18 år med MNS har dödligheten angivits vara 10–20 % och svåra *sequele* rapporterades hos 20 %. Syndromet har inte bara rapporterats vid behandling med FGA utan också med SGA. Hos 66 % kommer MNS inom de två första veckornas behandling och hos 96 % inom den första månaden. Även om klopazin har få extrapyramidala biverkningar förekommer MNS även vid sådan behandling.

”Sedation rapporteras ofta vid behandling med antipsykotika”

Påverkan på blodbilden kan uppkomma vid behandling med alla antipsykotika. Leukopeni är oftast lindrig och utan klinisk relevans. Framför allt klopazin medför en påtaglig risk för agranulocytos och uppföljning av blodstatus är därför nödvändig vid behandling med detta läkemedel. Risk för neutropeni och agranulocytos är lika stor för barn, ungdomar och vuxna. Vanligast är att denna biverkning kommer under de första veckornas behandling.

Toxisk leverpåverkan är sällsynt, men har rapporterats vid långtidsbehandling, framför allt med risperidon. Ibland finns ett samband med viktuppgång eller obesitas. Man har i några fall funnit att utsättning med viktnedgång gjort att fettlever normaliserats.

Epileptiska krampanfall kan framkallas särskilt av klopazin och är dosrelaterade. Man vet mindre om kramprisk hos barn och ungdomar vad gäller de nyare antipsykotiska läkemedlen, men även olanzapin och i viss mån risperidon ökar risken för EEG-avvikelser. Allmänt gäller att risken är större vid stigande ålder hos patienterna.

Referenser

1. Remschmidt H, Theisen F. Early-Onset Schizophrenia. *Neuropsychobiol* 2012; 66:63-9.
2. von Knorring A-L, Häggglöf B. Autism in Northern Sweden. A population based follow-up study: *Psychopathology. Eur Child Adol Psychiat* 1993; 2:91-7.
3. Gogtay N, Vyas NS, Testa R, et al. Age of Onset of Schizophrenia: Perspectives From Structural Neuroimaging Studies. *Schiz Bull* 2011; 37:504-13.
4. Owens DK, Martin M, Fleischhaker C, et al. Forty-two-years later: the outcome of childhood-onset schizophrenia. *J Neural Transm* 2007; 114: 505–12.
5. Eack SM, Greenwald DP, Hogarty SS, et al. Cognitive Enhancement Therapy for Early-Course Schizophrenia: Effects of a Two-Year Randomized Controlled Trial. *Psychiatric Services* 2009; 60:1468–76.
6. AACAP Official Action. Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:4S-23S.
7. Seida JC, Schouten JR, Boylan K, et al. Antipsychotics for Children and Young Adults. A comparative Effectiveness Review. *Pediatrics* 2012; 129:e771–e784.
8. Owens DK, Lohr KN, Atkins D, et al. AHRQ series paper 5: grading the strength of a body of evidence when comparing medical interventions—Agency for Healthcare Research and Quality and the effective health-care program. *J Clin Epidemiol* 2010; 63:513–23.
9. Ben Amor L. Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: A review of comparative safety data. *J Affect Dis* 2012; S22-S30.
10. Correll CU. *J Clin Psychiatry* 2011;72 (8):e26.
11. Fraguas D, Correll CU, Merchan-Naranjo J et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010; doi:10.1016/j.euroneuro.2010.07.002.
12. Shaw P, Sporn A, Gogtay N et al. Childhood-Onset Schizophrenia, A Double-Blind Randomized Clozapine-Olanzapine Comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:721-730.
13. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G et al. Clozapine and “High-Dose” Olanzapine in refractory Early-Onset Schizophrenia: A 12-Week Randomized and Double-Blind Comparison. *Biol Psychiatry* 2008;63:524-529.
14. Sikich L, Frazier JA McClellan J, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008;165(11):1420-31.

Läkemedelsbehandling av patienter med schizofreni under graviditet och amning

Inger Öhman, Birgitta Norstedt Wikner

Graviditet

I Sverige föds drygt 100 000 barn per år. Schizofreni och andra psykotiska tillstånd uppträder hos kvinnor i barnafödande ålder i storleksordningen 1–2 %. Schizofreni kräver oftast farmakologisk behandling och under 2011 behandlades cirka 0,2 % av alla gravida kvinnor med antipsykotiska läkemedel (svenska data). Generellt när det gäller läkemedel så passerar nästan alla över placenta, och vid behandling i samband med graviditet bör man väga läkemedlets betydelse för kvinnans behandling mot de effekter det kan ha för fostret att exponeras för läkemedlet under fosterlivet. När under graviditeten en behandling sker och dosen av läkemedlet har stor betydelse för eventuella effekter på fostret. Det är viktigt att beakta att de stora fysiologiska förändringar som sker hos den gravida kvinnan kan ha betydelse för läkemedelsomsättningen och därmed för läkemedelsnivåerna i plasma. Under graviditeten ökar bland annat aktiviteten av enzymerna CYP2D6 och CYP3A4, som är involverade i metabolismen av ett flertal antipsykotiska läkemedel. Denna ökade aktivitet av läkemedelsmetaboliserande enzym kan medföra lägre plasmakoncentration av läkemedlet och en dosjustering kan bli nödvändig. Om möjlighet finns att mäta koncentrationen av antipsykotika i plasma, TDM (*therapeutic drug monitoring*), kan detta vara av värde.

Psykiatrisk sjukdom hos den gravida kvinnan kan i sig verka negativt på graviditetsutfallet såväl som på barnets utveckling. Postnatalt kan obehandlad sjukdom försvåra kvinnans förmåga att ta hand om sig själv och sitt barn. Ett nära samarbete mellan barnmorskor, obstetriker, psykiatriker, neonatologer och barnläkare är av största vikt för att optimera terapin till gravida och ammande kvinnor med schizofreni. Att patienten får stöd från anhöriga och övrigt socialt nätverk är också viktigt. Behandling under graviditet i samråd med en välinformerad och motiverad patient är gynnsam för behandlingseffekten och ökar compliance. Detta hjälper till att minska risken för behandlingsavbrott och återinsjuknande i psykosjukdom i samband med graviditet. En gravid patient som redan är inställd på ett antipsykotiskt läkemedel bör inte sättas över på ett annat antipsykotikum om inte mycket starka skäl föreligger, eftersom man då riskerar ett återfall i psykosjukdom.

Resultat från studier avseende eventuell missbildningsrisk efter exponering för antipsykotiska läkemedel under fosterlivet är motsägelsefulla. Enstaka rapporter har beskrivit missbildningar medan andra studier inte har kunnat påvisa någon ökad risk. En senare epidemiologisk studie från 2008, inkluderande drygt 500 kvinnor med antipsykotisk behandling, har visat en riskökning för hjärtmissbildning, men för att avgöra om detta är en reell effekt av läkemedlet eller ett resultat av multipel testning behöver fler studier dock göras. När det gäller riskbedömning är det viktigt att skilja på risk

på gruppnivå kontra risken för en individuell patient. Trots att den individuella risken liten, och om en kvinna har använt antipsykotisk behandling in i den första trimestern finns det därför ingen anledning att diskutera ett avbrytande av graviditeten.

Efter exponering för antipsykotiska läkemedel under fostertiden har neonatal påverkan i form av bland annat adaptationsproblem, abstinens, extrapyramidala biverkningar och krampor rapporterats hos nyfödda barn. Studier avseende eventuella långtidseffekter på till exempel CNS efter exponering av antipsykotiska läkemedel under fosterlivet är begränsade.

I studier har kvinnor som behandlats med antipsykotiska läkemedel visat sig ha en ökad risk för graviditetsdiabetes. Studier har också visat att kvinnor med antipsykotisk behandling oftare förlöses med kejsarsnitt än andra gravida kvinnor i populationen.

Sammanfattningsvis finns det begränsat antal studier som grund för vägledning vid terapival till gravida kvinnor med schizofreni; detta gäller speciellt för andra generationens antipsykotika (SGA).

”Samarbete mellan barnmorskor, obstetriker, psykiatriker, neonatologer och barnläkare är av vikt”

Amning

När det gäller ställningstagande till amning hos kvinnor med schizofreni som behandlas med antipsykotiska läkemedel bör en individuell nytta/riskbedömning göras. Generellt när det gäller läkemedel passerar de flesta över till bröstmjolk. Nyttan av amning (såsom till exempel viktiga näringsfaktorer för barnet, infektionsskydd och positiv inverkan på moder-barnrelationen) bör vägas mot de eventuella risker som exponering av antipsykotika via bröstmjölken kan medföra. Det är viktigt att ställningstagande till eventuell amning görs i samråd med modern och att information ges om att uppmärksamma eventuella läkemedelsbiverkningar hos barnet.

Sammanfattningsvis saknas i många fall kunskap rörande graden av exponering av det ammade barnet när det gäller antipsykotisk behandling av ammande kvinnor, och eventuella risker till följd av detta. De studier som finns ger ofta mycket begränsad information som vägledning.

Referenser

1. Altshuler LL, Szuba MP. Course of psychiatric disorders in pregnancy. Dilemmas in pharmacologic management. *Neurol Clin* 1994;12:613–35.
2. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, et al. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:715–21.
3. Cott AD, Wisner KL. Psychiatric disorders during pregnancy. *Int Rev Psychiatry* 2003;15:217–30.
4. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull* 2010;36:518–44.
5. Gilad O, Merlob P, Stahl B, et al. Outcome of infants exposed to olanzapine during breastfeeding. *Breastfeed Med* 2011;6:55–8.
6. Hironaka M, Kotani T, Sumigama S, et al. Maternal mental disorders and pregnancy outcomes: a clinical study in a Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:1283–9.
7. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, et al. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005;162:79–91.
8. Levey L, Ragan K, Hower-Hartley A, et al. Psychiatric disorders in pregnancy. *Neurol Clin* 2004;22:863–93.
9. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:444–9.
10. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, et al. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry* 2008;192:333–7.
11. Oyeboode F, Rastogi A, Berrisford G, et al. Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations. *Pharmacol Ther* 2012;135:71–7.
12. Pinkofsky HB. Effects of antipsychotics on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs* 2000;2:83–90.
13. Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:279–88.
14. Yaeger D, Smith HG, Altshuler LL. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia during pregnancy and the postpartum. *Am J Psychiatry* 2006;163:2064–70.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2013 finns på www.lakemedelsverket.se

Läkemedelsbehandling av schizofreni hos äldre

Per Allard

Sammanfattning

Sverige har idag nästan 1,8 miljoner äldre, definierat som personer 65 år och däröver. År 2030 beräknas en fjärdedel av befolkningen utgöras av äldre. Antalet äldre med psykosjukdom beräknas öka. Trots de demografiska förhållandena och att 2–4 % av äldre har en psykosjukdom utgör studier av äldre patienter en liten andel av den vetenskapliga litteraturen om psykosjukdomar. Diagnostiken av schizofreni hos äldre försvåras av att diagnostiska kriterier för yngre och vuxna inte sällan har begränsad tillämpbarhet hos äldre. Vid farmakologisk behandling av äldre måste hänsyn tas till förändringar i farmakokinetik och farmakodynamik. Åldrandet medför en ökad känslighet för neuroleptika. Risken för parkinsonism och tardiv dyskinesi ökar på grund av förändringar av dopaminsystemet i samband med åldrandet. Acetylkolinsystemet genomgår förändringar som medför ökad risk för antikolinerga sidoeffekter, av vilka kognitiva störningar är de allvarligaste. Det vetenskapliga underlaget för behandling av schizofreni och schizofreniliknande störningar hos äldre baseras till inte liten del på extrapolerade data från studier på yngre och vuxna. Förhållandevis få studier av farmakologisk schizofrenibehandling är utförda på äldre patienter. Den vetenskapliga kvalitén på studierna är ofta begränsad, varför kliniskt tillförlitlig och användbar information i regel ej har kunnat erhållas från studierna. Behandlingsrekommendationer måste därför i huvudsak baseras på litteraturoversikter och konsensusdokument. Det råder enighet om att SGA-preparat är förstahandsval till äldre med schizofreni på grund av lägre risk för motoriska sidoeffekter jämfört med FGA. Doserna ska vara lägre än för yngre och vuxna. Vid val av preparat måste de farmakologiska egenskaperna värderas speciellt avseende risker för sidoeffekter.

Inledning

Avsnittet avser personer 65 år och däröver, om inte annat anges. Sverige har idag nästan 1,8 miljoner äldre. År 2030 beräknas en fjärdedel av befolkningen tillhöra gruppen äldre. Andelen äldre med psykosjukdom varierar mellan olika studier. Den beräknas omfatta mellan 1,7 och 4,2 % (1). Andelen personer med schizofreni uppskattas till 0,1–1,0 % (2). Först i den reviderade versionen av DSM-III nämns debut av schizofreni efter 45 års ålder, se Faktaruta 1. Antalet äldre med psykosjukdom kan förväntas öka påtagligt under de närmaste decennierna. Enligt nordamerikanska beräkningar kommer antalet schizofrena med sjukdomsdebut efter 55 års ålder att fördubblas fram till år 2020. Även om de demografiska förhållandena i Sverige inte är identiska med de nordamerikanska kan man förvänta sig en ökning av antalet äldre med psykosjukdom. En begränsad andel av

den vetenskapliga litteraturen om psykosjukdomar handlar om äldre. Förutom att det finns få studier försvåras generaliserbarheten av varierande urvalsprinciper, populationer och diagnostiska kriterier i publicerade studier.

Faktaruta 1. Schizofrenibegreppet och äldre.

M. Bleuler 1941: LOS, late onset schizophrenia, debut > 40 år.

M. Roth 1955: late paraphrenia, debut > 65 år.

DSM-III schizofreni med debut över 45 år "fanns ej".

DSM-III-R LOS, debut > 45 år.

Howard, Rabbins, Seeman, Jeste, 2000: VLOSP, Very-Late-Onset Schizophrenia-like Psychosis, debut > 60 år.

Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd hos äldre

En majoritet av patienterna har insjuknat före 40 års ålder och bär med sig sin sjukdom in i åldrandet. Omkring 25 % av schizofrena insjuknar efter 40 års ålder. Efter 60 års ålder rapporteras mellan 3 och drygt 10 % av schizofrena insjukna, med tyngdpunkt närmare den lägre angivelsen. Äldre som debuterar med schizofreniliknande symtom uppfyller i begränsad omfattning diagnostiska kriterier för schizofreni. En internationell forskargrupp utarbetade ett konsensus utifrån en systematisk litteraturgenomgång om schizofreni med debut i senare skeden av livet. Två sjukdomstyper beskrevs: *late onset schizophrenia* (LOS, debut efter 40 års ålder) och *very-late-onset schizophrenia-like psychosis* (VLOSP, debut efter 60 år) (3). I dessa sjukdomsvarianter är kvinnligt kön dominerande och vanligare ju högre upp i åldrarna debuten sker. I jämförelse med tidigt debuterande schizofreni finns en mindre förekomst av formella tankestörningar. Man har tidigare ansett att negativa symtom förekommer i mindre utsträckning, vilket ej har bekräftats i senare studier. Hereditära faktorer betyder mindre vid VLOSP än vid tidigare debuterande schizofreni. Detta förslag på diagnostisk indelning sammanfattar riskfaktorer, orsaker och symtom vid psykosjukdom hos äldre på ett övergripande och systematiskt sätt. Den kliniska tillförlitligheten hos diagnosen VLOSP och dess distinktion mot andra psykotillstånd är än så länge oklar (4). Eftersom gränsen mellan schizofreni och andra sjukdomar med psykotiska symtom hos äldre inte alltid är skarp kommer även tillstånd i gränslandet att presenteras. Däremot utelämnas psykotiska symtom vid affektiva sjukdom, demenssjukdomar, Parkinsons sjukdom och andra neurodegenerativa sjukdomar, somatiska sjukdomar inklusive konfusion samt perceptuella symtom som kan förekomma i samband med sorg.

Tidigt debuterande schizofreni (early onset schizophrenia, EOS)

Longitudinella studier över perioder mellan 25 och drygt 30 år har visat att förloppet är relativt stabilt ([4] och referenser där). En minoritet av patienterna drabbas av betydande kognitiva reduktioner relativt tidigt i sjukdomsförloppet. Nedgången kan vara på demensnivå (5). Det är oklart varför dessa individer drabbas hårdare än andra. Möjligheten av en patogenetiskt ogynnsam interaktion mellan den schizofreniforma sjukdomsprocessen och hjärnans åldrande har diskuterats.

”Antalet äldre med psykosjukdom kan förväntas öka de närmaste decennierna”

Sent debuterande schizofreni (late onset schizophrenia, LOS)

Många likheter finns med tidigt debuterande schizofreni. Hereditet för schizofreni är av samma betydelse för båda grupperna. Vid LOS är visuella, taktila och olfaktoriska hallucinationer vanligare än vid EOS. Förföljelseidéer och kombinationer av vanföreställningar och hallucinationer är vanligare än vid EOS. Några longitudinella studier, exempelvis Brodaty et al. (6), har visat på en ökad frekvens av utveckling av kognitiv nedsättning eller demens vid debut av psykosjukdom i senare skeden av livet. De patogenetiska sambanden mellan psykosjukdom och demensutveckling är ofullständigt klarlagda.

Mycket sent debuterande schizofrenilikhande psykos (VLOSP)

Underlaget för VLOSP som en tydligt avgränsad sjukdomsgrupp är mycket begränsat. I de sparsamma rön som finns framträder att patienterna i jämförelse med EOS-patienter har en högre utbildning, en större andel är gifta och patienterna svarar bättre på risperidon. Fynd av morfologiska avvikelser i hjärnavbildning hos patienter med VLOSP gör att neurodegenerativa orsaksprocesser har misstänkts vid VLOSP (4). Detta skulle i så fall utgöra en principiellt viktig skillnad jämfört med tidigare debuterande schizofreniformer, där en störning i hjärnans utveckling misstänks vara en patogenetisk mekanism.

Vanföreställningssyndrom

Kännetecknande är att vanföreställningarna är av icke-bisarr natur och handlar om situationer som kan inträffa i verkligheten. Att bli förgiftad, avlyssnad, bedragen av partner eller beundrad på avstånd är exempel på sådana vanföreställningar. Paranoia, parafreni och paranoid psykos är vanliga alternativa benämningar. Schizoid eller paranoid personlighetsstörning kan öka risken för vanföreställningssyndrom hos äldre. Liksom vid LOS finns en kvinnlig övervikt.

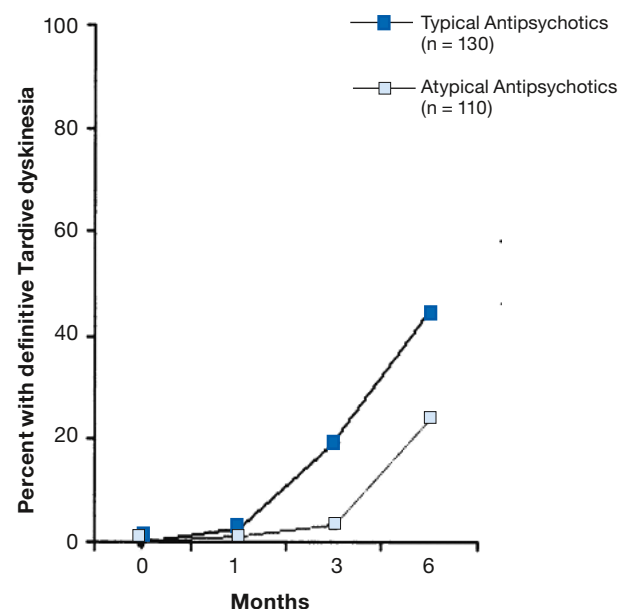
Antipsykotika till äldre – farmakodynamiska och farmakokinetiska aspekter

Åldrandet förknippas med en ökad känslighet för antipsykotika, vilket ökar risken för negativa konsekvenser som motoriska störningar och kognitiv påverkan. Förändringar av plasmanivåer och av antal dopaminreceptorer anses vara av stor betydelse för äldres ökade risk för motoriska biverkningar. Ett samband mellan åldrande och ökade plasmanivåer av antipsykotika är dock inte helt entydigt visat (7). Däremot är det klarlagt att dopaminsystemet genomgår åldersrelaterade förändringar som medför reducerade nivåer av dopamin (7), reducerat antal dopaminerga neuronterminaler (8) och dopamin D2-receptorer (9).

Motoriska biverkningar

Äldre har en ökad risk att drabbas av antipsykotikainducerad parkinsonism (10). Introduktionen av SGA medförde förhoppningar om lägre frekvens av neurologiska biverkningar. Äldre patienter som behandlas med SGA har ändå visat sig ha en ökad benägenhet att drabbas av parkinsonism jämfört med yngre vuxna (11). Risken för EPS, inklusive tardiv dyskinesi (TD), hos äldre är dock lägre för SGA än för FGA (12–14). Se även Jeste et al. (15) och Figur 1. Studier av läkemedelsbyte från FGA till SGA hos äldre schizofrena har visat att förekomsten av EPS då minskar (15).

Figur 1. Incidens av tardiv dyskinesi hos medelålders och äldre antipsykotikabehandlade öppenvårds-patienter.



Kumulativ incidens av tardiv dyskinesi hos medelålders och äldre öppenvårdspatienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel. Patienter som behandlas med SGA har en signifikant lägre risk att drabbas av tardiv dyskinesi jämfört med patienter som behandlas med FGA.

[Peto-Prentice value (1 df) = 12.18, $p = .0005$]. Texten modifierad efter Dolder CR och Jeste DV, 2003.

Tabell I. Antikolinerg aktivitet hos olika neuroleptika

Noll	Ingen eller minimal	Låg	Moderat	Hög
Aripiprazol	-	Quetiapin	Klorpromazin	Klozapin
Haloperidol			Olanzapin	Tioridazin
Perfenazin				
Risperidol				
Ziprasidon				

Undersökningen är utförd med radioligand-receptorbindningsmetodik på råttjärna. Atropin användes som bindningsreferens. Resultaten är omräknade för att gälla vanliga doser för äldre. (Modifierat efter Chew et al, 2008).

Antikolinerga sidoeffekter

Muskarinerga receptorer medierar viktiga kognitiva funktioner som uppmärksamhet, inlärning och minnesprocesser. Åldrandet medför en försämring av acetylkolinerga funktioner, vilket bidrar till den kognitiva nedsättning som förekommer i samband med åldrande. De kolinerga förändringarna kan förklara äldres ökade känslighet för preparat som blockerar centrala muskarinerga receptorer (16). Ett tydligt samband är konstaterat mellan antikolinerg medicinering – till största delen FGA-antipsykotika – och nedsatta prestationer på kognitiva test (16). I en longitudinell studie sågs en femfaldig riskökning för lindrig kognitiv störning (*mild cognitive impairment*, MCI) hos äldre som använde antikolinerga läkemedel, däribland antipsykotika (17). Däremot sågs ingen ökad risk för demensutveckling, vilket är vanligt vid MCI av annan orsak (17). I en jämförande studie undersöktes antikolinerg effekt hos olika preparat, med atropin som en referens. Klozapin hade den högsta aktiviteten, följt av olanzapin och quetiapin, medan andra SGA och FGA hade minimal eller ingen aktivitet (18), se Tabell I. Resultatet bör tolkas med viss reservation eftersom studierna utfördes på råttjärna. Författarna påpekar även att man inte kan utesluta agonistisk effekt hos de undersökta substanserna (18).

”Åldrandet medför en försämring av acetylkolinerga funktioner”

I kliniska studier har antikolinerga effekter av klozapin och olanzapin bekräftats, mest för klozapin, men effekterna är inte av den grad som *in vitro* receptorbindningsprofiler skulle förutsäga (19). Orsakerna till denna diskrepans är ofullständigt kända. Agonistisk effekt hos preparaten, affinitetsförhållanden hos klozapin och olanzapin till olika undergrupper av muskarinreceptorer och farmakodynamiska interaktioner inom preparatens receptorbindningsprofil i stort har föreslagits som tänkbara orsaker (19). Det saknas studier på äldre patienter med schizofreni där antikolinerga effekter av medicinering undersökts, liksom jämförelser mellan FGA och SGA beträffande kognitiva effekter i samma patientgrupp. Kognitiva förbättringar jämfört med baseline har iakttagits vid behandling med SGA av äldre med schizo-

freniforma sjukdomar (15). Även motsatta resultat har rapporterats (15). Även om kliniska rön om klozapin och olanzapin modifierar farhågorna om antikolinerga sidoeffekter hos preparaten är det ändå motiverat att beakta de risker för kognitiv påverkan hos äldre med schizofreni som kan finnas vid användning av antikolinergt verkande antipsykotika. Det bör nämnas att SBU i en systematisk litteraturöversikt fastställt att läkemedel med antikolinerga effekter kan ge kognitiva störningar hos äldre (20).

Antipsykotika till äldre och mortalitet

Mortalitetsstudier hos äldre med antipsykotisk medicinering kompliceras av *confounders* som kroppssjukdomar, och tolkningen försvåras även av att bakomliggande kausala faktorer sannolikt utövar effekt innan patienterna uppnått ålder för en äldrepopulation. I en finsk retrospektiv registerstudie framkom en reducerad mortalitet hos schizofrena som behandlas med antipsykotika. Minskningen var mest uttalad för klozapin (21). Även om äldre ingår i studien går resultaten inte att generalisera till åldersgruppen.

Hos äldre är mortalitet hos antipsykotikabehandlade patienter i första hand studerat i relation till kardiologisk, kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjuklighet (22,23). Studierna omfattar populationer av dementa patienter eller diagnostiskt heterogena patientgrupper. Efter det att FDA 2005 funnit en nästan fördubblad mortalitetsrisk hos dementa för SGA jämfört med placebo utfärdades en så kallad ”black box”-varning för SGA till dementa (24). Resultaten från jämförande studier mellan SGA och FGA är inte entydiga. Ökad mortalitetsrisk för FGA har påvisats (referenser i [23]), medan man i några andra studier inte sett någon skillnad (referenser i [23]). I de diagnostiskt heterogena patientgrupperna ingick bland andra schizofrena. Studier som enbart inriktas på äldre antipsykotikabehandlade schizofrena patienter saknas dock. Vid retrospektiva jämförelser mellan diagnostiskt heterogena grupper av äldre som behandlats med antipsykotika eller inte, har mortaliteten visat sig vara oförändrad eller minskad hos behandlade patienter. Studierna har inte undersökt skillnader mellan FGA och SGA (22,25).

När det gäller det näraliggande området cerebrovaskulära insjuknanden har man i vissa studier funnit en ökad risk hos antipsykotikabehandlade äldre jämfört med icke behandlade (26–28), medan en sådan riskökning inte setts i andra studier (22,29,30). Ålder, kognitiv nedsättning, vaskulär demens, behandling med antikoagulantia, förmaksflimmer,

hypertoni och stroke i sjukhistorien har föreslagits som riskprofil för cerebravaskulära insjuknanden i samband med antipsykotikabehandling (28). Schizofrena äldre är sårbara för de flesta av dessa risker. Det finns därför ett behov av intensifierad forskning om mortalitet hos äldre, antipsykotika-behandlade schizofrena.

Behandling av psykossjukdom hos äldre

Generella överväganden

Det är inte ovanligt att den äldre patienten uppvisar en sammansatt sjukdomsbild. Inför behandlingsåtgärder bör utredning och diagnostik ske med hänsynstagande till psykiatrisk och somatisk samsjuklighet. Olika sjukdomstillstånd hos äldre kan ha delvis gemensamma symtombilder, exempelvis schizofreni och demens med psykotiska symtom. Komplexiteten i patogenes och symtom gör därför att differentialdiagnostiska överväganden är viktiga, framför allt vid sent debuterande psykossjukdom.

Det vetenskapliga underlaget för användning av antipsykotika till äldre baseras på extrapolerade data från studier av yngre och vuxna. I SBU:s systematiska litteraturoversikt fann man ett otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns skillnader mellan vuxna och äldre i symptomförbättring och biverkningar vid behandling av schizofreni med FGA och SGA (31). Jämförande data mellan SGA och FGA hos äldre med schizofreni är sparsamt förekommande. Bättre effekt på psykotiska symtom med SGA än med FGA är visat (14,32–34). Fördelarna med SGA jämfört med FGA när det gäller lägre frekvens av extrapyramidala sidoeffekter inklusive TD hos äldre med schizofreni är beskrivna tidigare i detta avsnitt.

Farmakologisk behandling

Öppna studier har visat att psykotiska symtom går i full remission med första generationens antipsykotika hos drygt hälften av äldre patienter med psykossjukdom (3). Enligt en systematisk översikt saknas evidensbaserat underlag för antipsykotikabehandling av äldre med schizofreni (2). De flesta studier hade metodologiska brister. De fåtal randomiserade kontrollerade studier som ingick saknade kliniskt användbar information som vägledning angående val av preparat (2). I en motsvarande översikt av antipsykotisk farmakabehandling vid LOS bedömdes endast en studie vara av acceptabel vetenskaplig kvalitet, men den kliniskt vägledande informationen var mycket sparsam (35). Behandlingsrekommendationer för äldre med schizofreni får i avsaknad av evidens baseras på det begränsade antalet studier av varierande vetenskaplig kvalitet som är utförda, klinisk erfarenhet, litteraturoversikter (36,37) och konsensusdokument (38,39). SGA bör användas vid behandling av äldre med tidig eller sen debut av schizofreni eftersom riskerna för motoriska sidoeffekter är lägre än för FGA. Antipsykotika till äldre med schizofreni eller schizofreniliknande sjukdomar ska ges i lägre doser än till vuxna, både vad gäller initialdos och underhållsdos. Uppföljning av medicinering sker enligt samma principer som för yngre med hänsyn till effekter och sidoeffekter.

Speciell uppmärksamhet bör riktas mot risken för sidoeffekter som påverkar kognition och motorik. Man bör tänka på att sidoeffekter varierar avsevärt mellan olika personer i hög ålder. Följande förteckning innehåller aspekter av egenskaper hos olika SGA av relevans framför allt i ett äldreperspektiv.

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

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

”Speciell uppmärksamhet bör riktas mot risken för sidoeffekter som påverkar kognition och motorik”

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

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

Klozapin medför risk för antikolinerga sidoeffekter och ger inte sällan sedation. En fördel med preparatet är den låga risken för akuta extrapyramidala sidoeffekter och för tardiv dyskinesi. Viktökning, andra metabola sidoeffekter och ortostatisk hypotension är nackdelar. Risken för agranulocytos är ökad hos äldre. Låga initialdosor rekommenderas – 6,25–12,5 mg per dygn. Hittillsvarande erfarenhet vid behandling av äldre är att dosintervallet är relativt brett. Doser över 250 mg per dygn rekommenderas inte till äldre.

Hos patienter med EOS bör en mångårig och framgångsrik behandling med första generationens antipsykotika inte avbrytas till förmån för annat preparat enbart på grund av att patienten blivit äldre. Biverkningar som trötthet och extrapyramidala störningar kan uppstå på grund av åldrandeförändringar. I en sådan situation bör ett byte ske till preparat med mer gynnsam biverkningsprofil. Om den kliniska effekten avtar eller om sidoeffekter blir allt mer framträdande bör den farmakologiska behandlingen givetvis omprövas.

Det bör betonas att kontinuitet samt god och förtroendefull kontakt mellan vårdgivare och patient är en förutsättning för framgångsrik antipsykotikabehandling även hos äldre.

Övrig farmakologisk behandling

Antipsykotika kombinerade med kolinesterashämmare vid schizofreni har, jämfört med antipsykotika och placebo, gynnsamma effekter på negativa symtom, generell psykopatologi, depressiva symtom samt kognitiva domäner som uppmärksamhet, visuellt minne, språk och exekutiv funktion. Resultaten är presenterade i en översiktsartikel som omfattade patientgrupper upp till en medelålder av 60 år. Evidensen för dessa rön är dock svaga (40).

Referenser

1. Skoog I. Psychiatric disorders in the elderly. *Can J Psychiatry* 2011;56:387–97.
2. Marriott RG, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD005580.
3. Howard R, Rabins PV, Seeman MW, et al. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am J Psychiatry* 2000;157:172–8.
4. Iglewicz A, Meeks TW, Jeste DV. New wine in old bottle: late-life psychosis. *Psychiatr Clin North Am* 2011;34:295–318, vii.
5. Davidson M, Harvey PD, Powchik P, et al. Severity of symptoms in chronically institutionalized geriatric schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:197–207.
6. Brodaty H, Sachdev P, Koschera A, et al. Long-term outcome of late-onset schizophrenia: 5-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2003;183:213–9.
7. Uchida H, Mamo DC, Mulsant BH, et al. Increased antipsychotic sensitivity in elderly patients: evidence and mechanisms. *J Clin Psychiatry* 2009;70:397–405. Epub 2008 Dec 16. Review.
8. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, et al. Decreased dopamine transporters with age in health human subjects. *Ann Neurol* 1994;36:237–9.
9. Rinne JO. Muscarinic and dopaminergic receptors in the aging human brain. *Brain Res* 1987;404:162–8.
10. Caligiuri MP, Lacro JP, Jeste DV. Incidence and predictors of drug-induced parkinsonism in older psychiatric patients treated with very low doses of neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:322–8.
11. Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99:160–70.
12. Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN, et al. Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 1999;174:23–30.
13. Dolder CR, Jeste DV. Incidence of tardive dyskinesia with typical versus atypical antipsychotics in very high risk patients. *Biol Psychiatry* 2003;53:1142–5.
14. Kennedy JS, Jeste D, Kaiser CJ, et al. Olanzapine vs haloperidol in geriatric schizophrenia: analysis of data from a double-blind controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:1013–20.
15. Jeste DV, Dolder CR, Nayak GV, et al. Atypical antipsychotics in elderly patients with dementia or schizophrenia: review of recent literature. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13:340–51.
16. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:143–51.
17. Ancelin ML, Artero S, Portet F, et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006;332:455–9. Epub 2006 Feb 1.
18. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1333–41. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01737.x. Epub 2008 May 26.

19. Bymaster FP, Felder CC, Tzavara E, et al. Muscarinic mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1125–43. Review.
20. 20. Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? En systematisk litteraturoversikt. SBU nr 193, 2009.
21. Tiitonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620–7.
22. Barak Y, Baruch Y, Mazeh D, et al. Cardiac and cerebrovascular morbidity and mortality associated with antipsychotic medications in elderly psychiatric inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:354–6.
23. Vasilyeva I, Biscontri RG, Enns MW, et al. Adverse events in elderly users of antipsychotic pharmacotherapy in the province of Manitoba: a retrospective cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:24–30.
24. Food and Drug Administration. FDA public health advisory: deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. (Accessed November 3, 2005, at <http://www.fda.gov/Drugs/Drug-Safety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053171.htm>)
25. Simoni-Wastila L, Ryder PT, Qian J, et al. Association of antipsychotic use with hospital events and mortality among medicare beneficiaries residing in long-term care facilities. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:417–27.
26. Percudani M, Barbui C, Fortino I, et al. Second-generation antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents in the elderly. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:468–70.
27. Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, et al. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2009;23:909–14.
28. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf* 2010;33:273–88. Review.
29. Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, et al. Cerebrovascular events among elderly nursing home patients treated with conventional or atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1090–6.
30. Barnett MJ, Wehring H, Perry PJ. Comparison of risk of cerebrovascular events in an elderly VA population with dementia between antipsychotic and nonantipsychotic users. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:595–601.
31. Schizofreni. Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation. En systematisk litteraturoversikt. SBU nr 213, 2012.
32. Davidson M, Harvey PD, Vervaeke J, et al. A long-term, multicenter, open-label study of risperidone in elderly patients with psychosis. On behalf of the Risperidone Working Group. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:506–14.
33. Howanitz E, Pardo M, Smelson DA, et al. The efficacy and safety of clozapine versus chlorpromazine in geriatric schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:41–4.
34. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457–65.
35. Essali A, Ali G. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Feb 15;2:CD004162.
36. Madhusoodanan S, Sinha A, Sajatovic M, et al. The role of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorders in the elderly. *Curr Drug Saf* 2006;1:227–41. Review.
37. Khouzam HR, Emes R. Late life psychosis: assessment and general treatment strategies. *Compr Ther* 2007;33:127–43. Review.
38. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 2:5–99.
39. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, et al. Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 12:5–19.
40. Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD007967. doi: 10.1002/14651858.CD007967.pub2. Review.