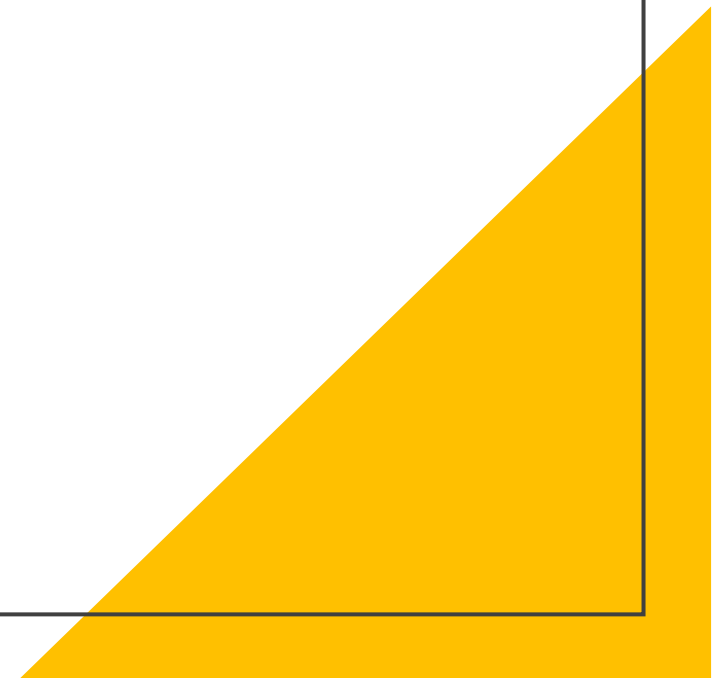


# Klozapin på BUP

Håkan Jarbin 2023-11-14





# Varför behöver vi på BUP kunna klozapin?

Många av våra psykoser svarar inte tillräckligt på vanliga psykosmedel

Klozapin är överlägset bäst vid terapieresistent psykossjukdom

---

# 8-12% har insjuknat i schizofreni före 18 år

*Metaanalys av alla 192 kohortstudier i världen fram till 2020 som visar på debutålder*

## Räkneexempel:

För ett normallän (ex. Halland)

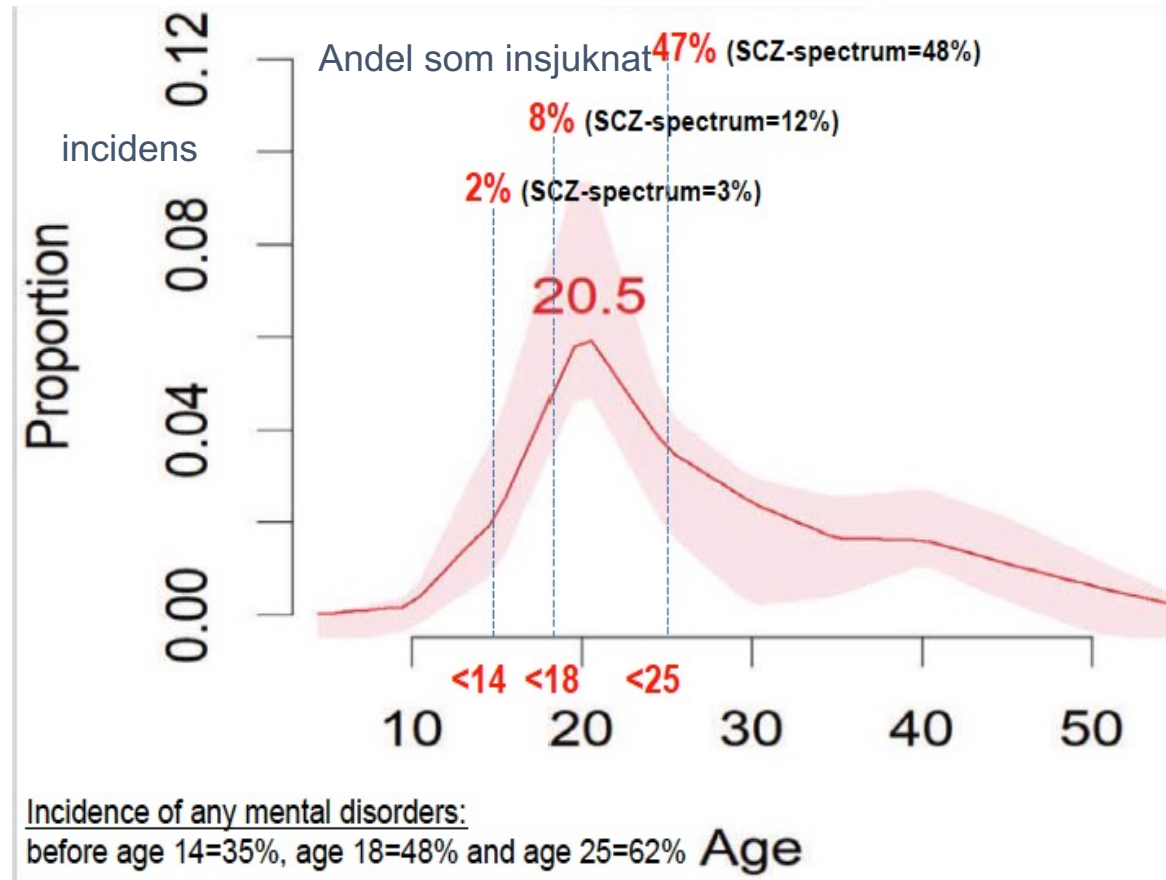
4000 17-åringar i befolkningen

Prevalens schiz bland vuxna 0,8%

10% ska ha insjuknat före 18 åå

Detta ger 3,2 patienter i ålder 17 år

Dessutom för <17 år kanske 3 patienter till



## **BUDSKAPET**

**Schizofreni diagnos bör finnas hos sex patienter i ett normallän/region**

# Behandlingsresistent schizofreni definition

- Två olika psykosmedel har provats
- Minst 6 veckors behandling per läkemedel
- Tillräcklig dos
  - För vuxna: mediandos för akutbehandling enligt FASS
    - Risperidon 5 mg
    - Annars 600 mg klorpromazinekvivalenter
- Minst 80% följsamhet. Plasmanivå uppmätt.
- Kvarstående minst måttlig svårighetsgrad
  - PANSS (4or dvs måttlig nivå på psykossymtom)
  - Funktionsskala (CGAS<45)

# Tidig debut prediktor för ”treatment resistant schizophrenia” (TRS)

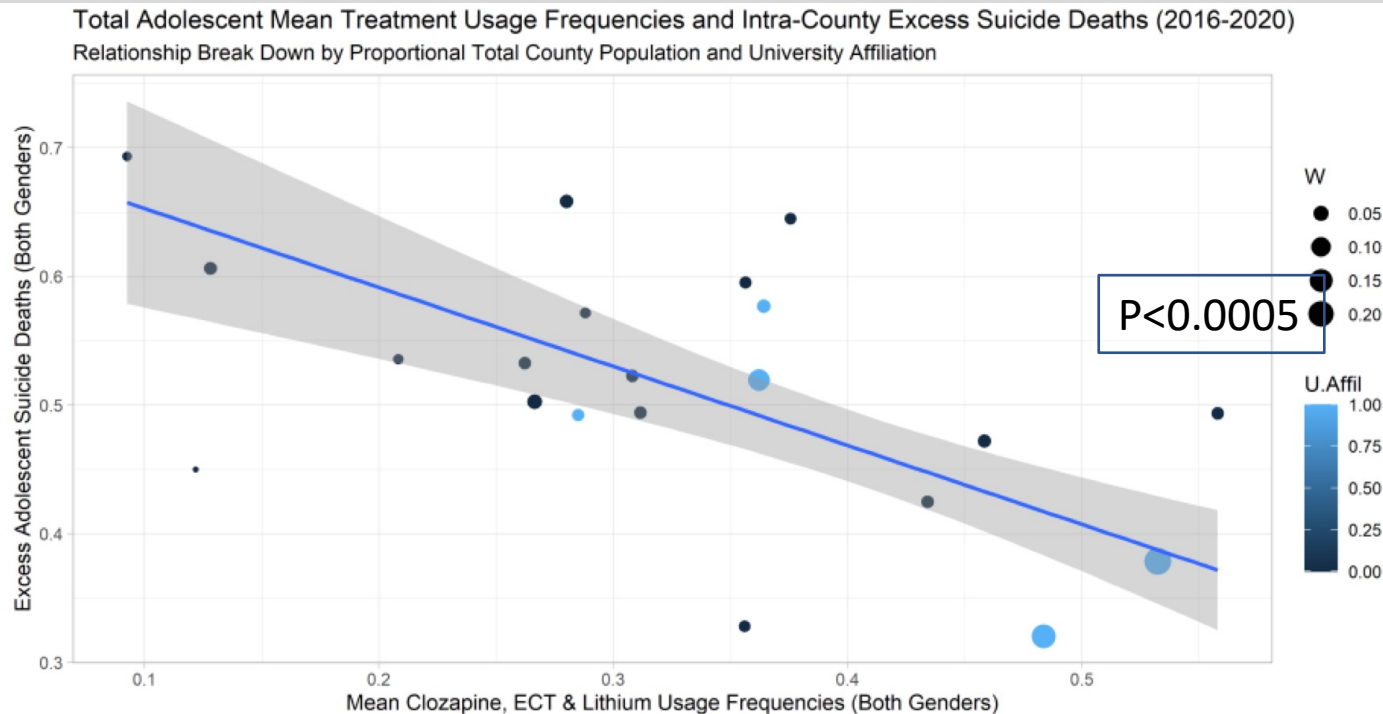
*Metaanalys av 12 kohortstudier vid schizofreni sjukdom med debut 16 år- och där man kunde jämföra andel TRS med övriga patienter*

- ENDA KONSISTENTA PREDIKTORN = LÄGRE ÅLDER VID DEBUT
- Förekomst  $\frac{1}{4}$  -  $\frac{1}{3}$  bland 1a gångsinsjuknanden
  - Sannolikt vanligare på BUP (!)
- Möjliga prediktorer
  - Man
  - Född höst/vinter
  - Lägre premorbid funktion
  - Uppväxt på landet

# Litium, klozapin och ECT verkar skydda mot självmord på BUP

Dödstal i självmord för 15-19 åringar i samtliga 21 svenska regioner under åren 2016-2020 normerades mot suicidtal hos 20-24 åringar (för att kontrollera för skillnader i sociodemografi) och jämfördes med förskrivningen av litium och klozapin samt användning av ECT.

Korrelation mellan förhöjda suicidtal (y-axeln) och normerad användning av li/kloz/ECT (x-axel)



Regioner där BUP använder mer litium klozapin och ECT har färre självmord. I linje med att dessa behandlingar minskar suicid bland vuxna.

**BUDSKAPET: BUP behöver inte bara klara volym och vårdgaranti utan även ge adekvat vård till de sjukaste. Vården är ojämlik till svårt sjuka på BUP**

# Vad säger läkemedelsverket 2013 om schizofreni och klozapin på BUP?

## Rekommendationsruta 2.

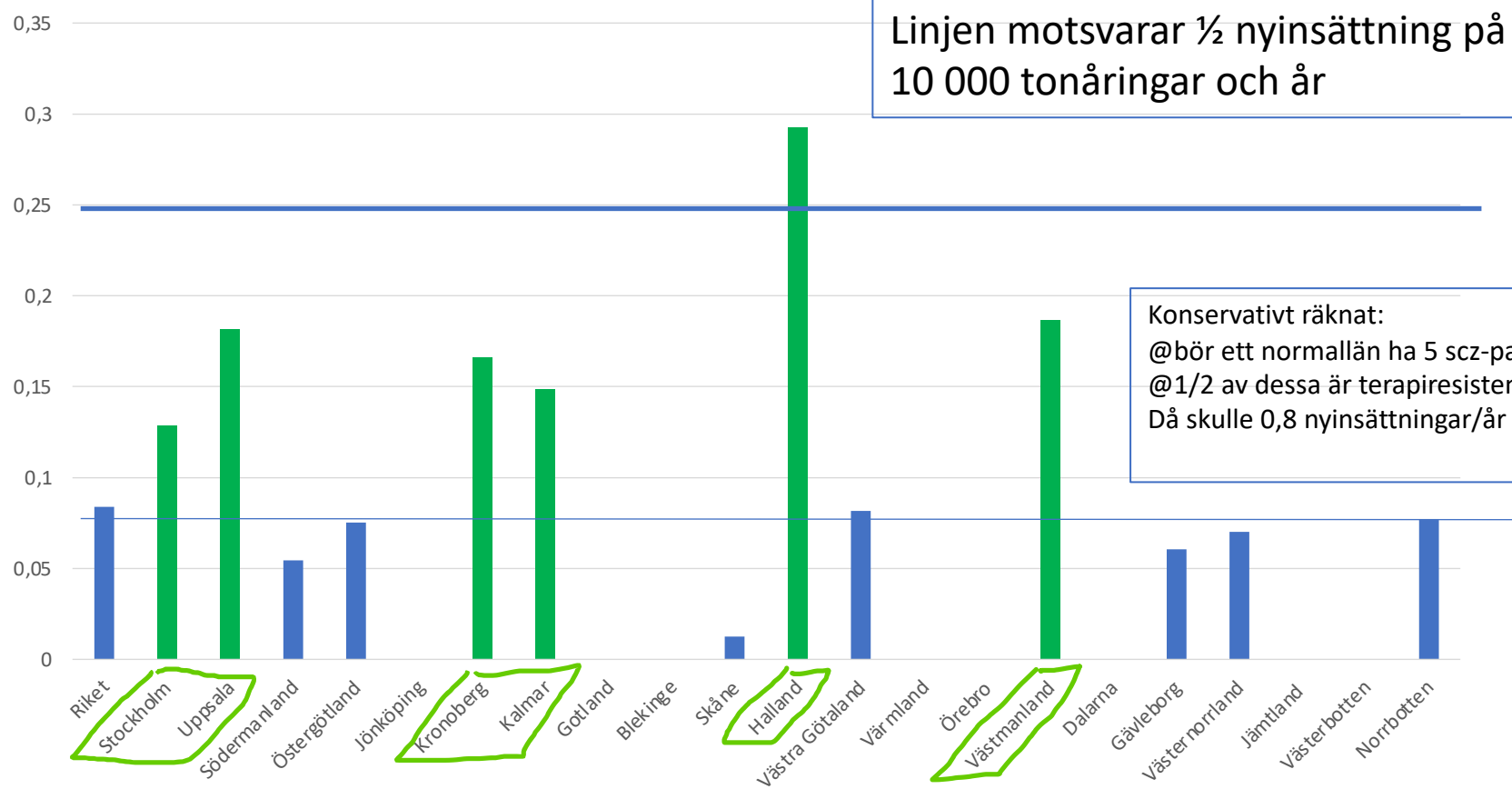
### Praktiska behandlingsrekommendationer vid schizofreni hos ungdomar

- Klozapin ska användas vid terapistrefraktär schizofreni.

13 respektive 18 års ålder. Behandlingsrefraktär definierades som två behandlingsförsök med psykosmedel under minst 4 veckor i dos motsvarande minst 100 mg klorpromazin. Ett

# MEN...klozapin används knappt alls.

Antal individer/ 1000 individer 13-17 år gamla som fått klozapin 2016-2020



Linjen motsvarar ½ nyinsättning på 10 000 tonåringar och år

Konservativt räknat:  
@bör ett normallän ha 5 scz-patienter varav 3,2 är 17 år  
@1/2 av dessa är terapiresistenta o bör få klozapin.  
Då skulle 0,8 nyinsättningar/år och tonåringar ske

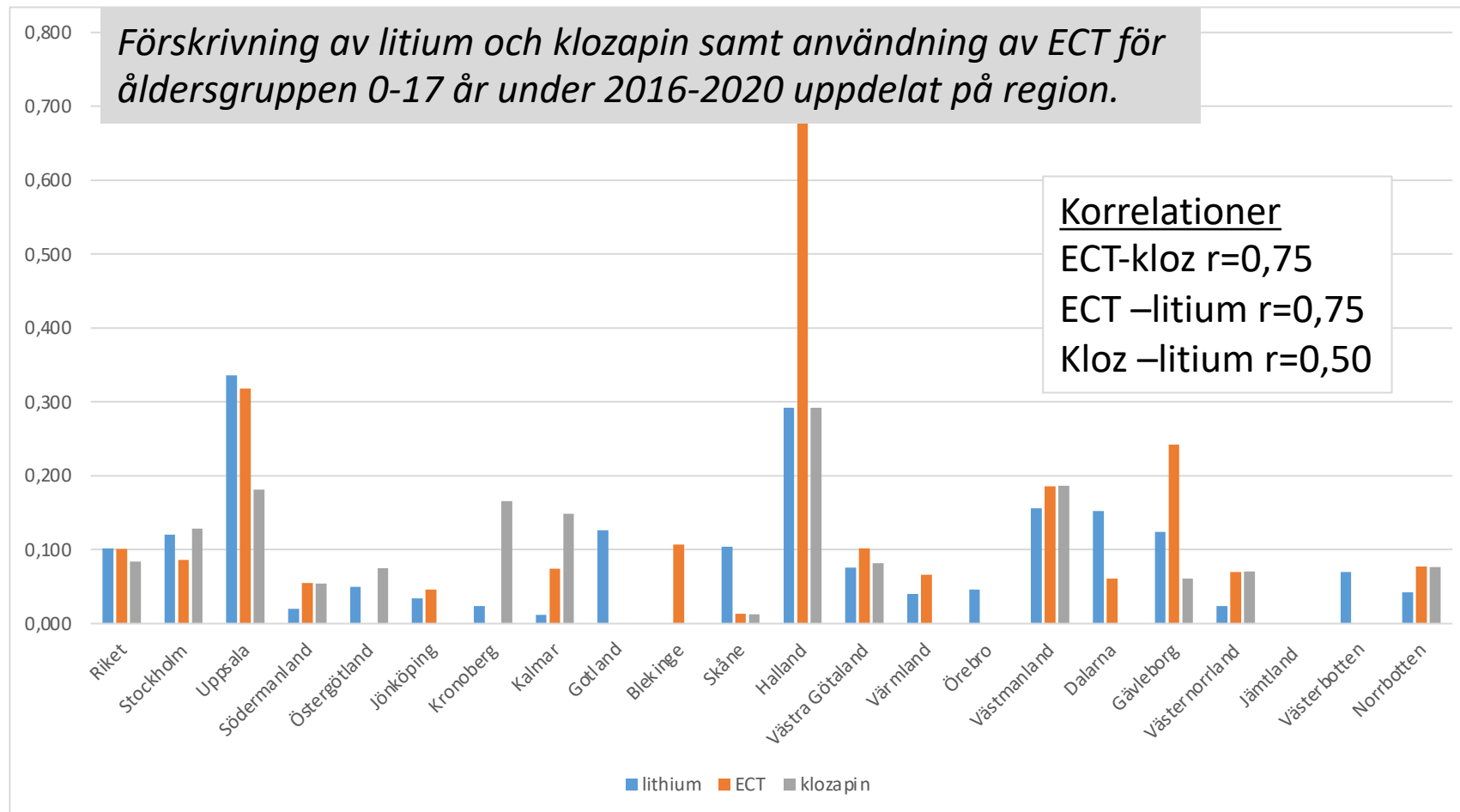
Klozapin förekom inte/nästan inte för 31% av befolkningen

**BUDSKAPET: Klozapin är mycket ojämnt fördelat och under-använt. Detta detta kan inte motsvara behovet utan styrs av andra faktorer än patienters behov**

Data från Socialstyrelsens register



# OCH användning ECT – klozapin – litium hänger ihop!



**BUDSKAPET:** BUP kliniker verkar antingen kunna "tyngre" behandling med ECT, litium och Klozapin eller inte ha den förmågan

# Farmaka vid schizofreni

Rätt diagnos??

Utgångsvärden  
vikt, midja, lab  
motorik

Lurasidon 8 ve  
(mitt tillägg)

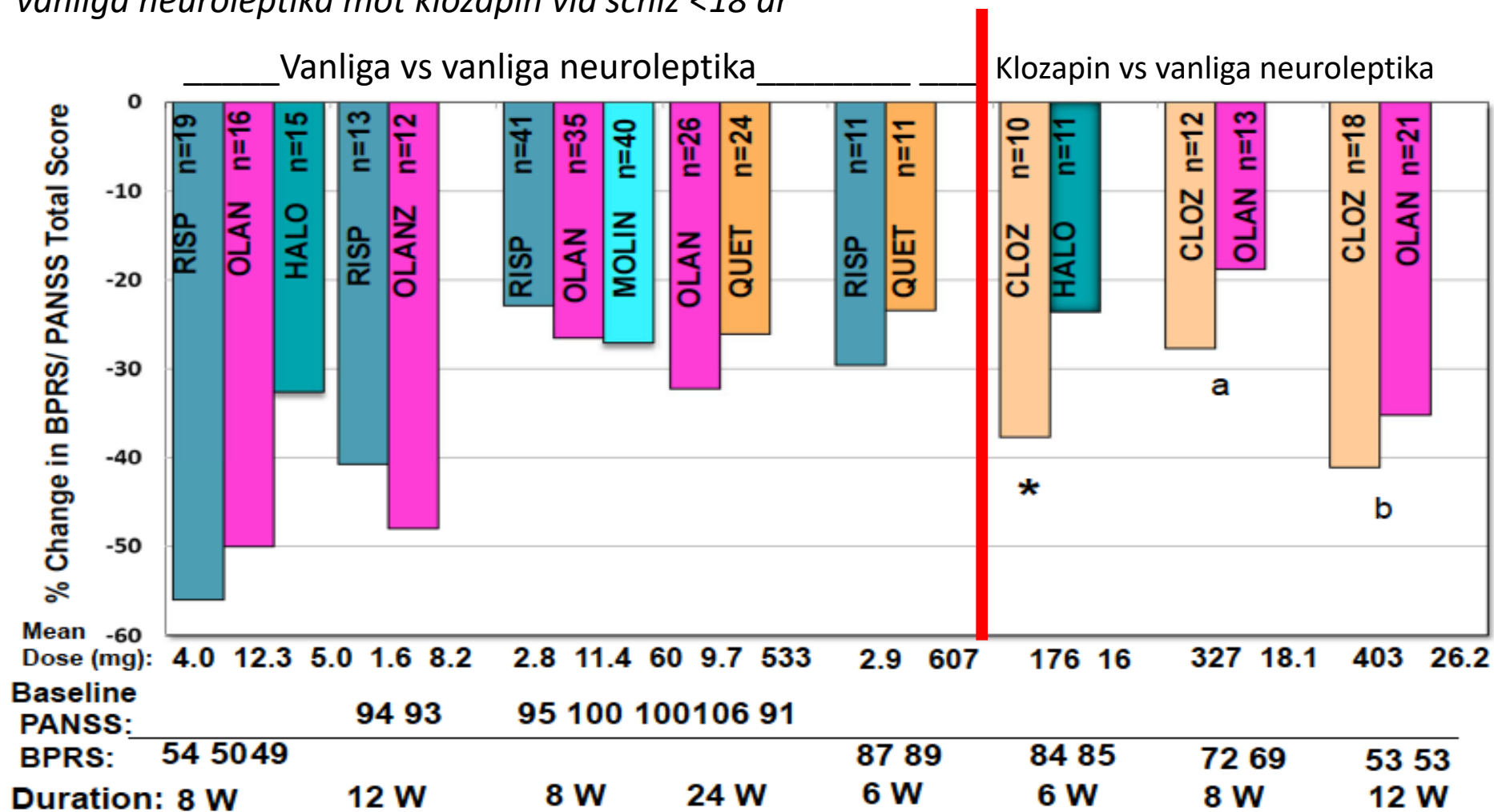
Risperidon,  
aripiprazol,  
paliperidon,  
quetiapin  
8 veckor

Risp/ari/pali/que,  
olanzapin?  
8 veckor  
(mitt tillägg)

**Klozapin**  
om ej klart bättre  
på 2-3 medel x 8  
veckor

# Endast klozapin är bättre än andra psykosmediciner

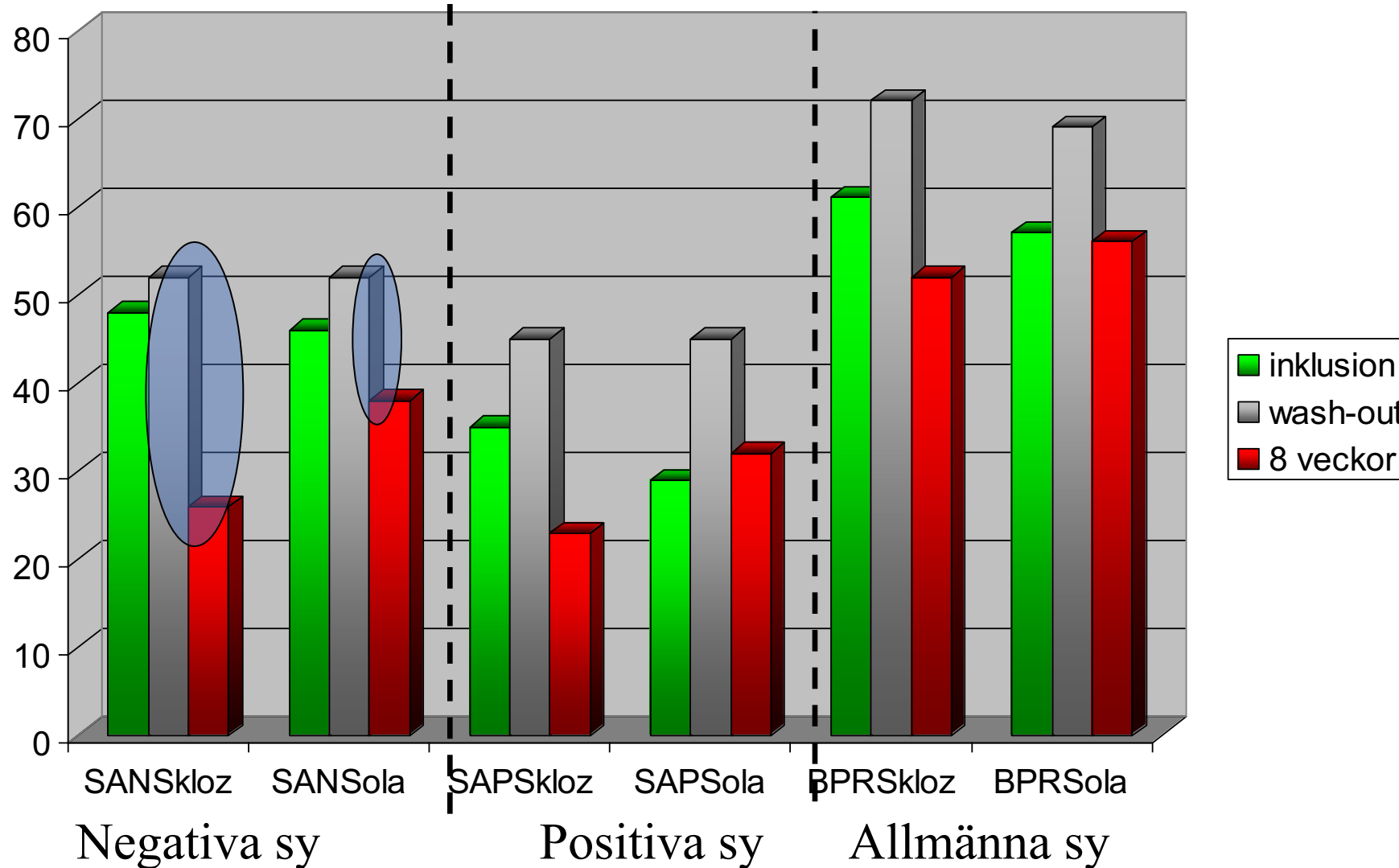
"head-to-head": 5 RCT som jämför vanliga neuroleptika och 3 RCT som jämför vanliga neuroleptika mot klozapin vid schiz <18 år



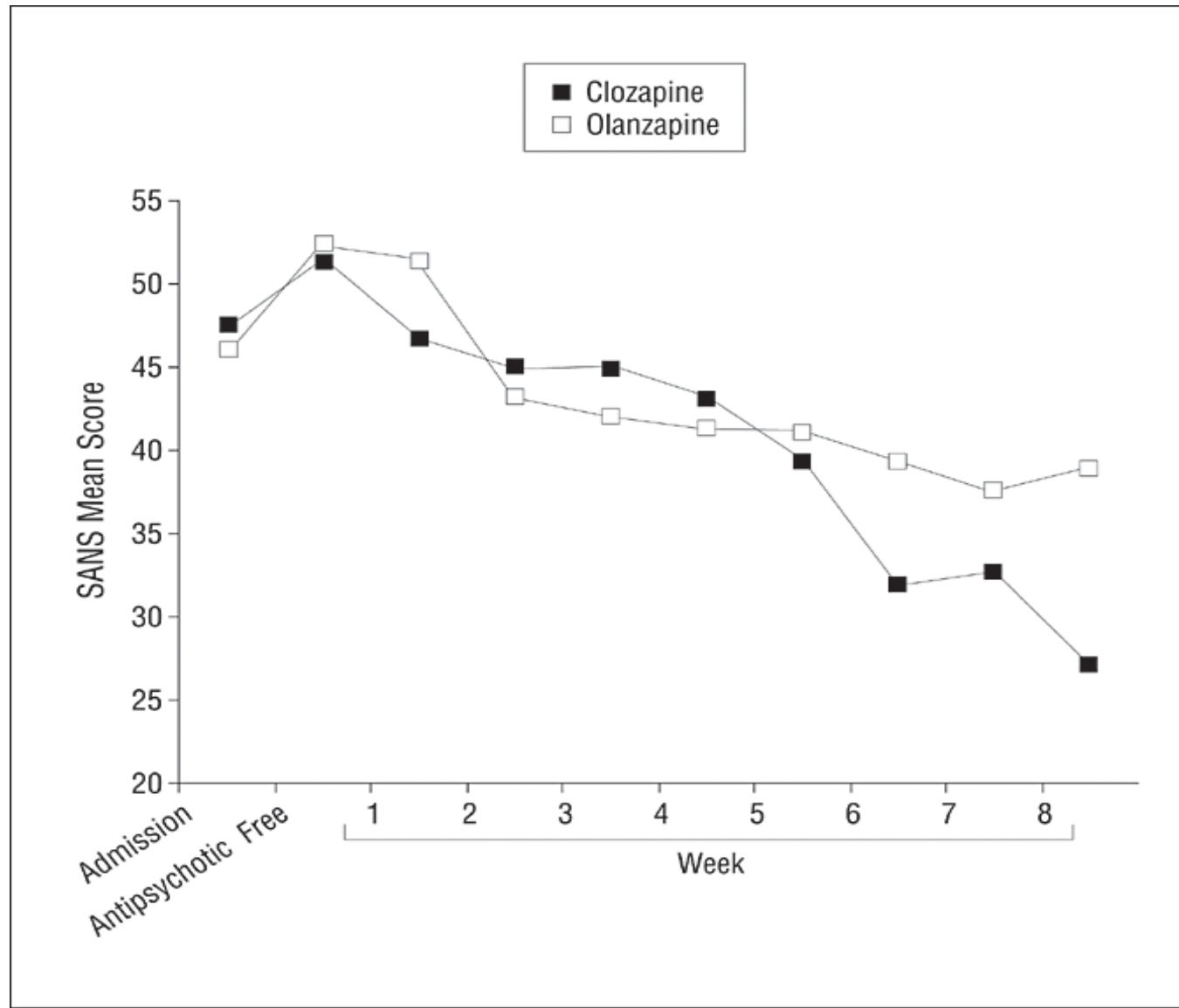
BUDSKAPET Endast klozapin är bättre  
Men dessa studier selekterar för terapiresistens  
Sätt in klozapin när vanliga psykosmedel inte hjälper!

# Klozapin är bättre än olanzapin på negativa symtom!

25 st barn och unga (debut < 12 år), som inte svarat på minst 2 försök med atypiska fick under 8 veckor klozapin (327 mg) eller olanzapin (18 mg)



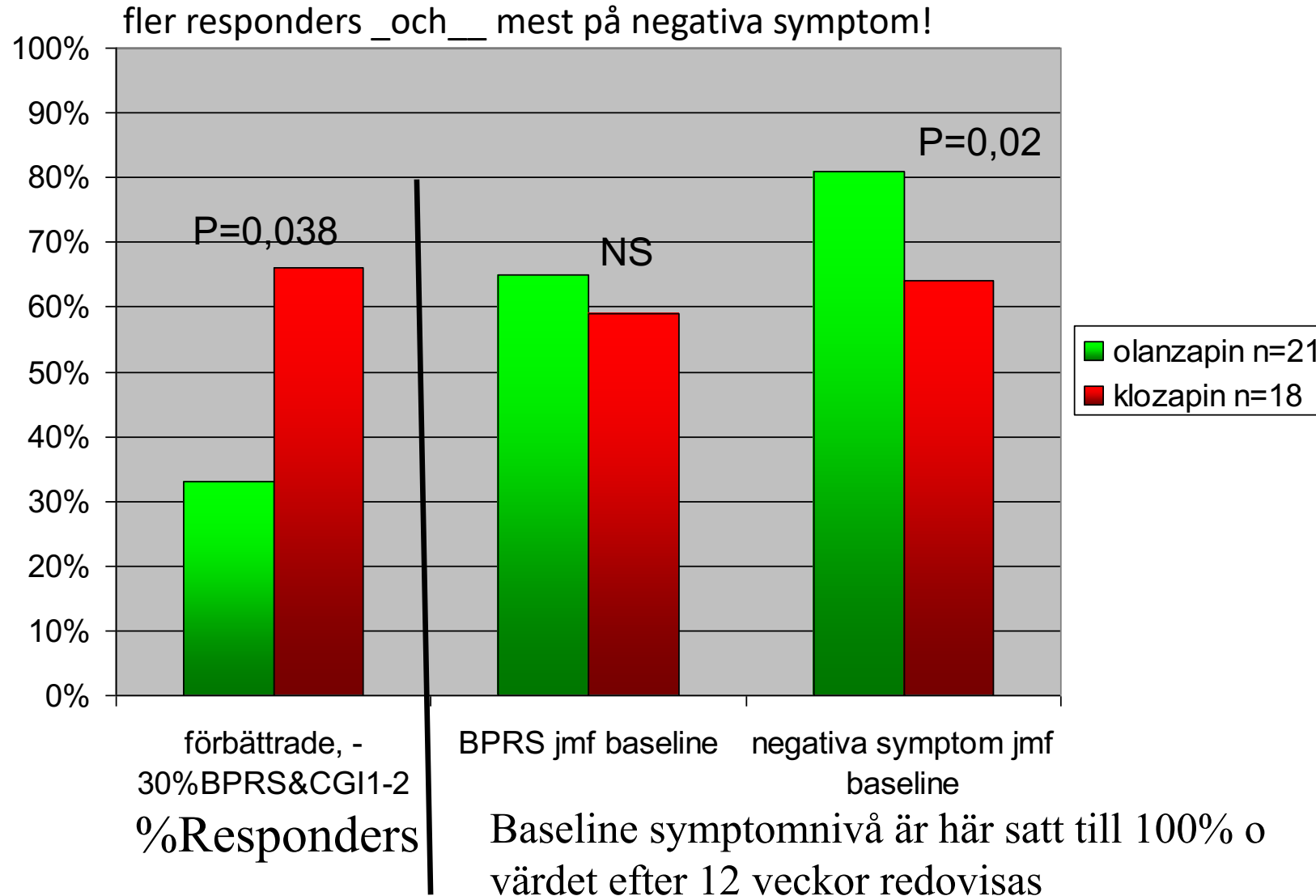
Klozapin ....negativa symptom börjar vika efter 6 veckor



Shaw et al.,  
Arch Gen Psychiatry  
2006;63:721-730

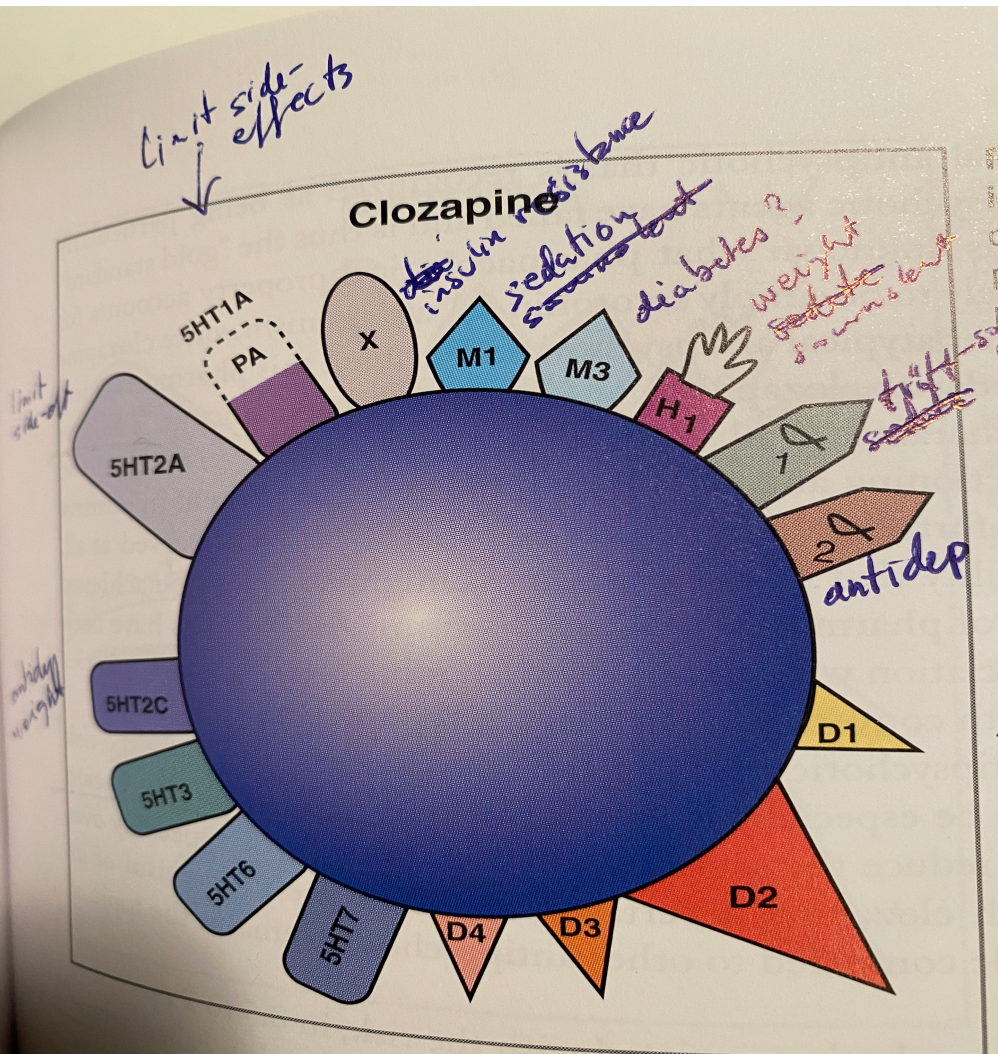
# Klozapin ger även bäst effekt på tonåringar

RCT replikation på 10-18 åringar n=39 med resistens på psykosmedel; med 12 veckor av ola 26 mg eller kloz 400 mg



# Klozapin är "dirty" dvs påverkar många receptorer

Farmakodynamik: Blockerar postsynaptiskt mest 5HT<sub>2A+C</sub>, alfa<sub>1</sub>, Hist<sub>1</sub> o muskarin -svagare på D<sub>2</sub> (=feel good)



receptor	Effekt av blockad
D <sub>2</sub>	-psykos, -aggr, +EPS/akatisi, +tardiv dyskinesi, +prolaktin
5-HT <sub>1A</sub> (part agonism)	-ångest, -depr, -EPS/akatisi
5-HT <sub>2A</sub>	-EPS/akatisi, -psykos?
5-HT <sub>2C</sub>	+aptit
α <sub>1</sub>	-BT, +yrsel, +svimning
α <sub>2</sub>	-depr, +alert, +BT, -psykos men +cortical dopamin
H <sub>1</sub>	-ångest, +aptit/vikt, -EPS/akatisi
M <sub>1</sub> centr	-minne, -tanke, +muntorr, -EPS
M <sub>2-4</sub> perifer	+dimsyn, +förstoppning, +urinretention, +puls, +BT

# klozapin (Leponex<sup>®</sup>)

- **3e handsmedel**
  - Överlägsen effekt vid behandlingsresistens o 3 RCT på unga
  - Ger mkt god sömn, ångestlindring, sänkt aggressivitet, minimal EPS
  - Kolossalt besvärlig viktökning o metabol störning, salivation, förstoppning
- **Insättning**
  - 12,5 mg dag 1, sedan öka med 25 mg/d på sjukhus, (25 mg/2d hemma) till måldos 250-450 (-600) mg och då salivation och sömn (10-) 12 timmar
  - Allt till natten (kl 20) till 300 mg sedan ev morgondos också
  - Serumnivå bör kollas, önskvärt dalvärde 1000-3000 mmol/l
- **Farmakokinetik**
  - T1/2 14 timmar dvs x1 minskas dagsedation (men x2 om EP/ortostatism)
- **Interaktioner**
  - HÖJER S-kloz: kvinna, p-piller, övervikt, inflammation, kaffe, valproat, fluvoxamin
  - SÄNKER S-kloz: tobak, topiramet>400, johannesört, karbamazepin
- **Kontroller**
  - Blodbild kollas var vecka i 18 ve sedan var månad
  - Hjärtprover (BNpeptid, troponin, CRP, CPK) varje vecka i 8 veckor,
  - EKG före o efter insätt
  - Vikt/längd och metabolt lab
- **Risk**
  - Agranulocytos, myokardit, epileptiska kramper, enures, förstoppning
- **Utvärdera** efter 3 månader med PANSS-6
  - 3 Positiva symtom: Vanföreställningar, tankestörning, hallucinationer
  - 3 Negativa symtom: Trubbig kontakt, socialt undvikande, ospontan/torftig



# A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia

C. U. Correll<sup>1,2,3</sup> · Ofer Agid<sup>4</sup> · Benedicto Crespo-Facorro<sup>5</sup> · Andrea de Bartolomeis<sup>6</sup> · Andrea Fagiolini<sup>7</sup> · Niko Seppälä<sup>8</sup> · Oliver D. Howes<sup>9</sup>

*Man gick igenom alla riktlinjer, systematiska översikter och algoritmer för klozapin till terapiresistent schizofreni*

## Key Points

Early and sustained treatment with clozapine represents the best available strategy for achieving and maintaining remission in patients with treatment-resistant schizophrenia.

Common side effects including sialorrhea, constipation and weight gain may result in poor adherence to treatment, while the existence of rare severe adverse events and the associated monitoring burden may result in delays in starting therapy.

**ALLA RIKTLINJER ÄR ENIGA OM KLOZAPIN TILL TRS  
MEN DET HÄNDER FÖR SENT ELLER INTE ALLS!**

# Biverkningar av klozapin och åtgärder

Man gick igenom alla riktlinjer, systematiska översikter och algoritmer för klozapin till terapiresistent schizofreni

	frekvens	åtgärder	farmaka
Förstoppning	31%	Informera, Fråga -lita ej på spontan info, profylax läkemedel oftast	Osmotiska (laktulos,movicol, forlax,lac.) Motorik Mjukgörare (microlax, resulax)
Salivation	90%	Informera: Blöt kudde indikerar adekvat dos	Lokal antikol (atropin ögondrp) Botox i spottkörtlar
Metabolt/vikt	VANLIGT	Informera: Drick vatten, ät klokt Kolla HbA1c,lipider, vikt, midja	Metformin, topiramate GLP-1 agon (subcut)
Neutropeni	1%	Kolla x1/v i 18 ve (EU) (6 mån US) sedan x1/månad och vid feber >38,5 C gräns $\geq 1,5$ neutrofil (EU $\geq 2$ ) Benign Ethnic Neutropeni $\geq 1,0$	Litium lågdos Granulocytstim enbart om återstart
Myocardit/ Kardiomyopati	1,3+% vanligen vid dosökn	Informera:Feber,sjdkänsla,tachycardi,dyspne, dålig kondis,ödem Kolla EKG start – stabil dos BNPept,CRP,troponin, CPK/2vx8v BP,puls,temp,sy/dagl x 2 ve	Remiss kardiolog om symtom eller vilopuls >120
Epilepsi	5% hög dos	Om kramp: Lagg till antiepileptika	Valproat eller lamotrigin
Pneumoni	Inte ovanligt	Informera om risk pga aspiration,	pausa/sänk kloz vid pneumoni inkl Covid
Enures	Inte ovanligt	Informera: Vätskekarens på kvällen	minirin

## Klozapin – våga prova!

- Vid rätt patient
  - nästan garanterad förbättring
- Vid biverkningar
  - lugnare takt
  - Håll ut, för klozapin vinner på sikt
- Hjälper våra mest drabbade unga till ett liv

