

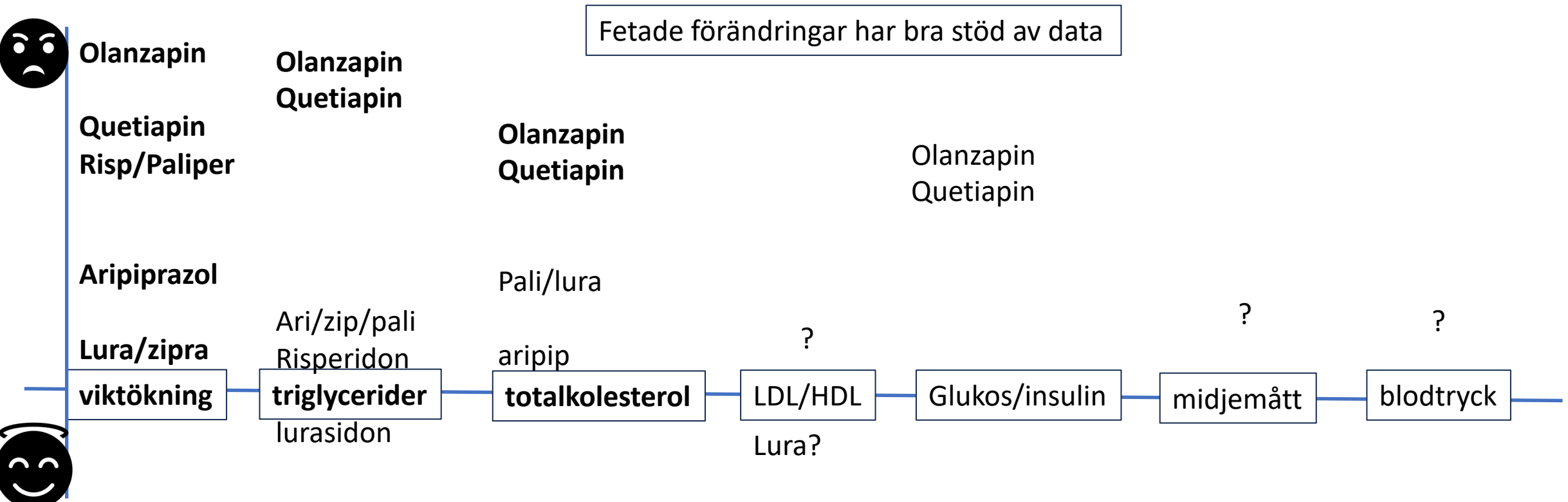
# Psykos

[hakan.jarbin@regionhalland.se](mailto:hakan.jarbin@regionhalland.se)

2024-01

# Neuroleptika och det metabola syndromet

*"Umbrella" review av 13 metaanalyser, 4 nätverksmetaanalyser och 6 systematiska översikter för att beskriva riskökning av faktorer för det metabola syndromet vid behandling för olika diagnoser med neuroleptika.*



**BUDSKAPET**  
 Olanzapin ska endast användas som 2a-3e handsmedel eller helt akut  
 Quetiapin bekymmersamt och kräver skärpt kontroll.  
 Lurasidon och ziprasidone men även aripiprazol ser ganska bra ut  
 Mer data behövs särskilt på LDL/HDL och insulin

# Längre tid utan behandling (DUP) verkar ge sämre prognos vid schizofreni

*"Umbrella" metaanalys av DUP tid och prognos vid schizofreni till 2020/09 med 13 metaanalyser och 129 studier och n=26.657 och alla studier ingick i ny metaanalys. Nästan alla (85%) av studier var prospektiva. Uppföljning från 1-15 år.*

## BASELINE

Längre DUP = mer negativa symptom och självskada

RESULTAT i form av ökad risk

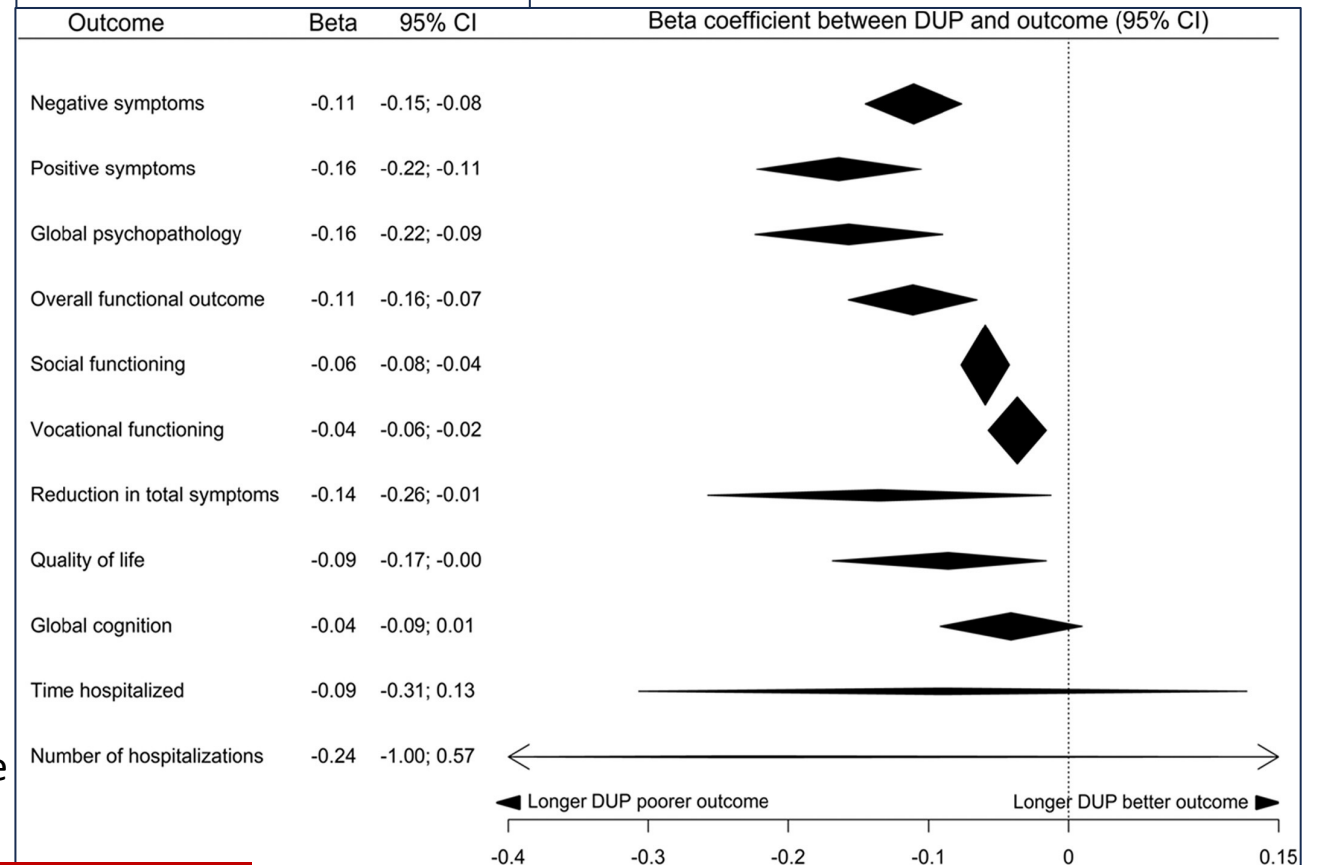
Dubbling av DUP = 8-12% mer allvarliga symptom  
= 3-8% sämre funktion

Om DUP ökar från 1 till 4 veckor ökar symptom >20%

## Krux

1. Def av DUP (debut – inlagd, neuroleptika, 1 mån neurolept)
2. Osäker uppgift om debut
3. Omvänd kausalitet så att negativa symptom startat före debut och att dessa redan var de prognostiskt mest belastade medan de med stormigare debut snabbare kom till vård

## RESULTAT UPPFÖLJNING



**BUDSKAPET** Det finns, trots metodproblem, bevis för kliniskt relevant nytta med att snabbare få behandling vid schizofreni/psykos. Våga ställa frågorna och diagnosen och starta medicinering!

# ADHD med samsjuklighet kan utvecklas till schizofreni

Man undersökte i register i Korea barn 5-19 år n=211705 (varav 45% var 10+ år ) som hade fått ADHD och 37% hade samsjuklighet vid ADHD diagnos. Uppföljning för ev schizofrenidiagnos i 6 år

37% hade samsjuklighet men för 10-19 år hade 48% samsjuk

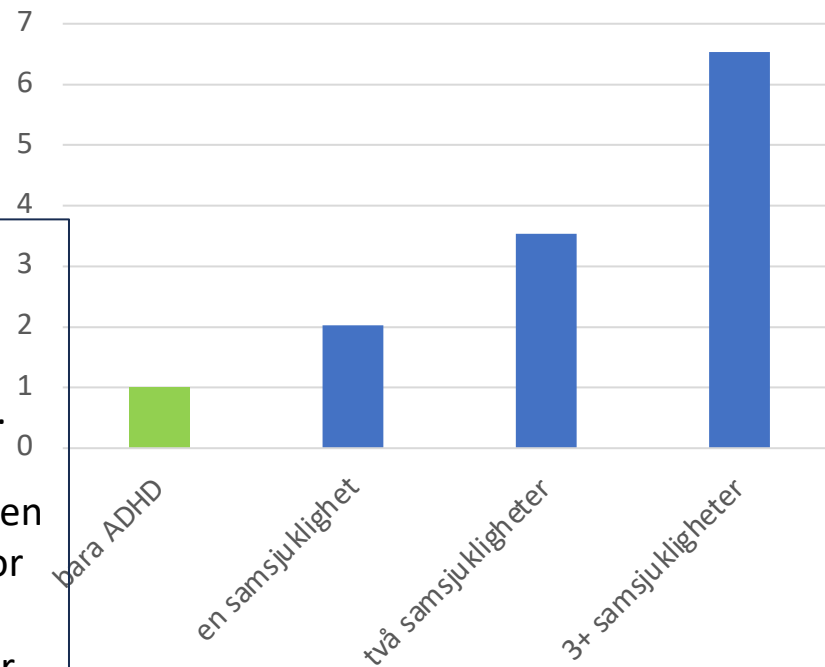
n=10844 utvecklade schizofreni

RESULTAT: schiz diagnos erhöles av 8,3% av ADHD+samsjuklighet vs 3,3% av enbart ADHD och risk ökade med varje ny samsjuklighet.

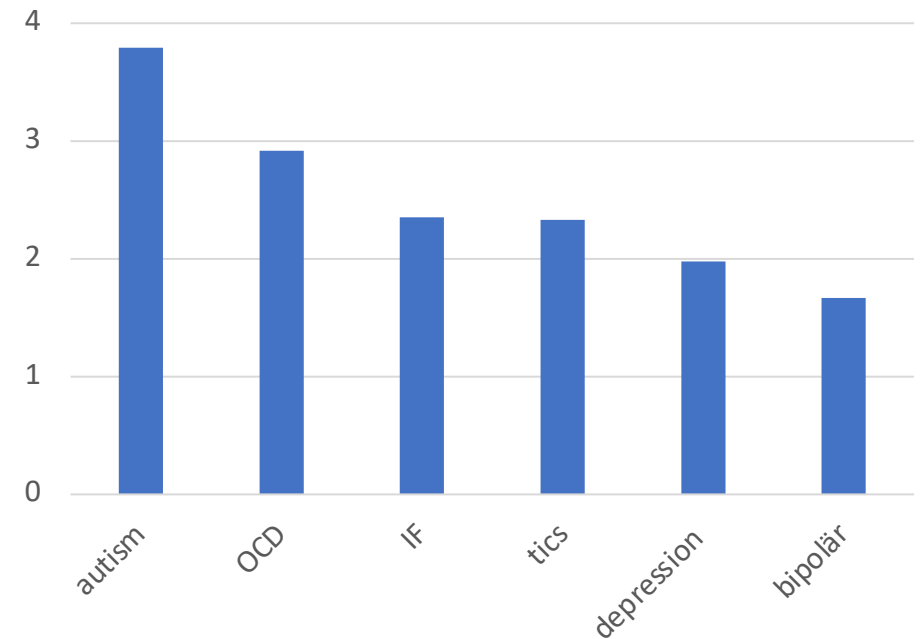
Risk för schiz ökade med åldern men samsjuklighet var separat riskfaktor

Ibland utvecklades samsjukligheter efter diagnos ADHD

Antal samsjukligheter och risk



Typ av samsjuklighet och risk



**BUDSKAPET Håll vid ADHD ögonen öppna för samsjuklighet och tilltagande samsjuklighet som en indikator på risk för schizofreni**

# Negativa symtom vanliga(re) vid BUP schiz eller högrisk

Metaanalys av n=133 studier varav n=6776 med schiz med BUP debut (15,3 år och 56% pojkar) och n=2138 högrisk (16,1 år och 49% pojkar)

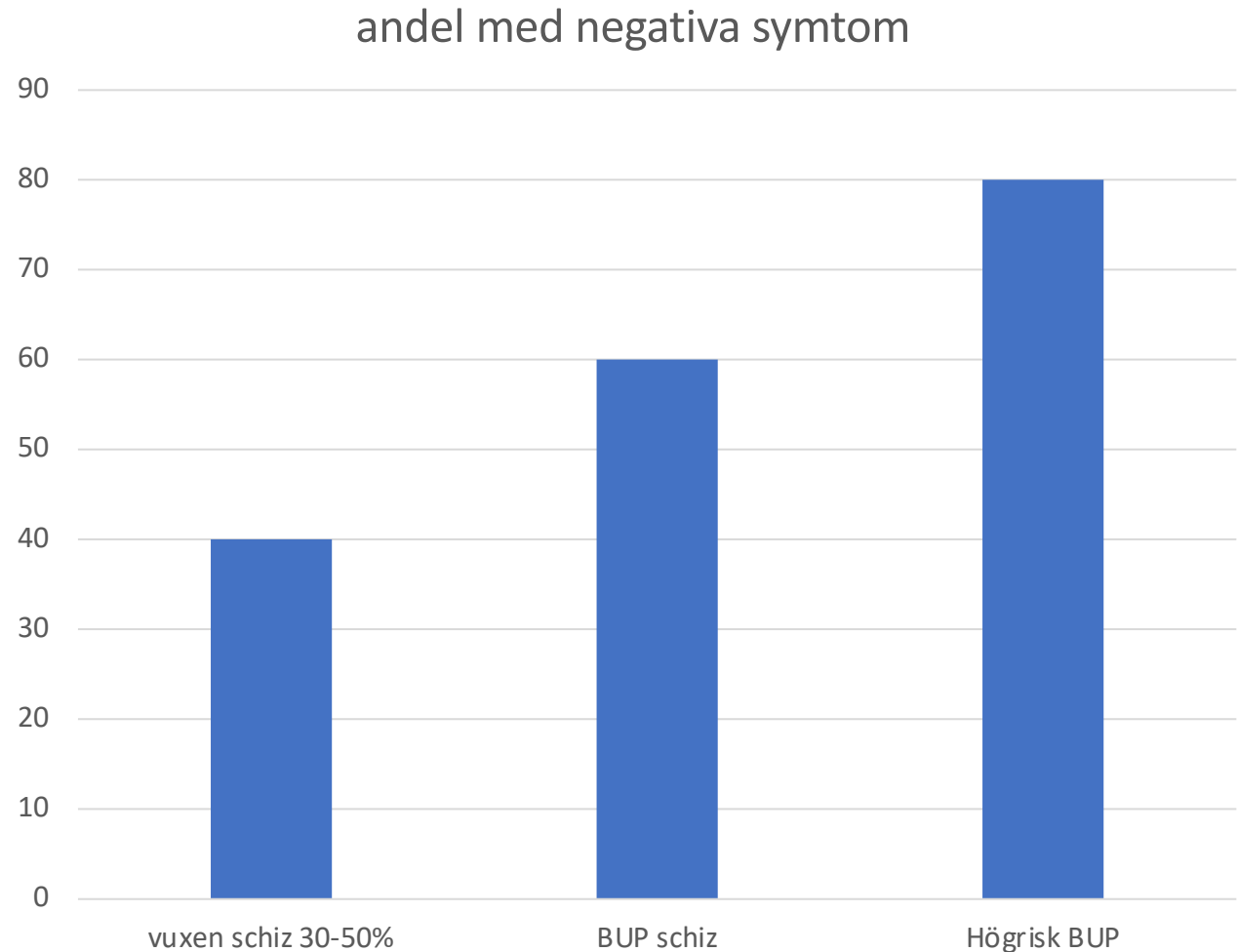
## Negativa symptom

finns mer hos unga än vuxna

ger sämre prognos

förbättras med tidigt insatt behandling

**BUDSKAPET** Håll utkik på om försämrad funktion i tonår kan förstås som negativa symtom. Ställ då frågor om positiva symtom och våga flagga upp!

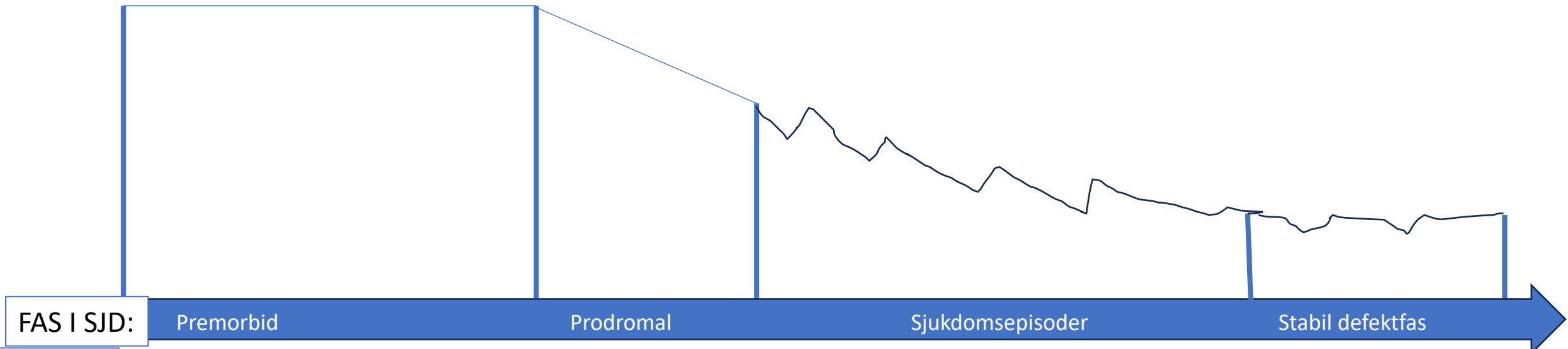


### Vid schiz så visar sig:

Depression = nedstämdhet, hopplöshet, dödstankar

Negativa symtom = pratar mindre, avtrubbad, drar sig undan

# Schizofreni - neurodevelopmental och neurodegenerativ hypotes, - dopamin och glutamat



FAS I SJD:

HYPOTES:

1. Neurodevelopmental (stabil hjärndysfu)

2. Neurodegenerativa (försämring över tid)

**BUDSKAP** Schizofreni är heterogent vad gäller genetik och neuronal defekt. Defektsymtom (kognitivt/negativt) tros drivas av glutamat och finns ofta vid tidig debut

Premorbid      Prodromal      Sjukdomsepisoder      Stabil defektfas

Ärftlighet + fetal påverkan (svält, infektion, autoimm) Har lagt bio grund för schiz

I tonår avslöjas dysfu synapser vid normal omstrukturering Insjuknandet sker.

Akuta sjukdomsepisoder tros drivas av dopaminerg överaktivitet mesolimbiskt Hallucinationer och vanf tros drivas av ökad dopamin mesolimbiskt

Fördröjd behandling (DUP) ger svårare sjukdom

Varje ny episod  
1. minskar effekt av neuroleptika  
2. Ger mer negativa/kogn symtom  
"psykos bränner hjärna"  
Behandlingsresistens kopplad till **glutamat**

Stabil defektfas där negativa och kognitiva symtom dominerar

Excitotoxisk mekanism med NMDA-medierad glutamaterg överaktivitet är kopplade till mesocorticala dopaminneuron och corticala glutamatneuron som skadas bl a av positiva symtom med toxisk överaktivitet i glutamat

Fritt efter bl a Stahl S Essential Psychopharm

# Läkemedel i pipelin schizofreni –Cariprazin, Brexipiprazol

Dopamin Receptor Partial Agonists (liknar aripiprazol)	Cariprazine (Regalia)	Brexipiprazole (Rexulti)
Indikation vuxna	EU: schizofreni USA: schizofreni, mani/mixed, bipolär depression	EU: schizofreni USA: schizofreni, tillägg vid depression, agitation vid Alzheimer
Indikation ungdomar	Nej	USA: schizofreni 13-17 år
Farmakodynamik – Dopamin (jmf aripip)	Mer D3 – mindre D2	Lägre D2-D3 (=lägre akatisi, somnstörning och illamående)
Farmakodynamik – Serotonin (jmf aripip)	Stark block på 5HT2A, 5HT2B (mindre EPS)	Stark block på 5HT1A, 5HT2A (mindre EPS, antidep)
Farmakodynamik – Noradrenalin (jmf aripip)	Svagare block alfa-1	Stark block adrenerg alfa-1a-1b-2c (antidep, prosex)
Farmakodynamik –Vikt (som aripip)	Låg block 5HT2c, M	Låg block 5HT2c, H1, M



# Läkemedel i pipelin schizofreni –Cariprazin, Brexipiprazol

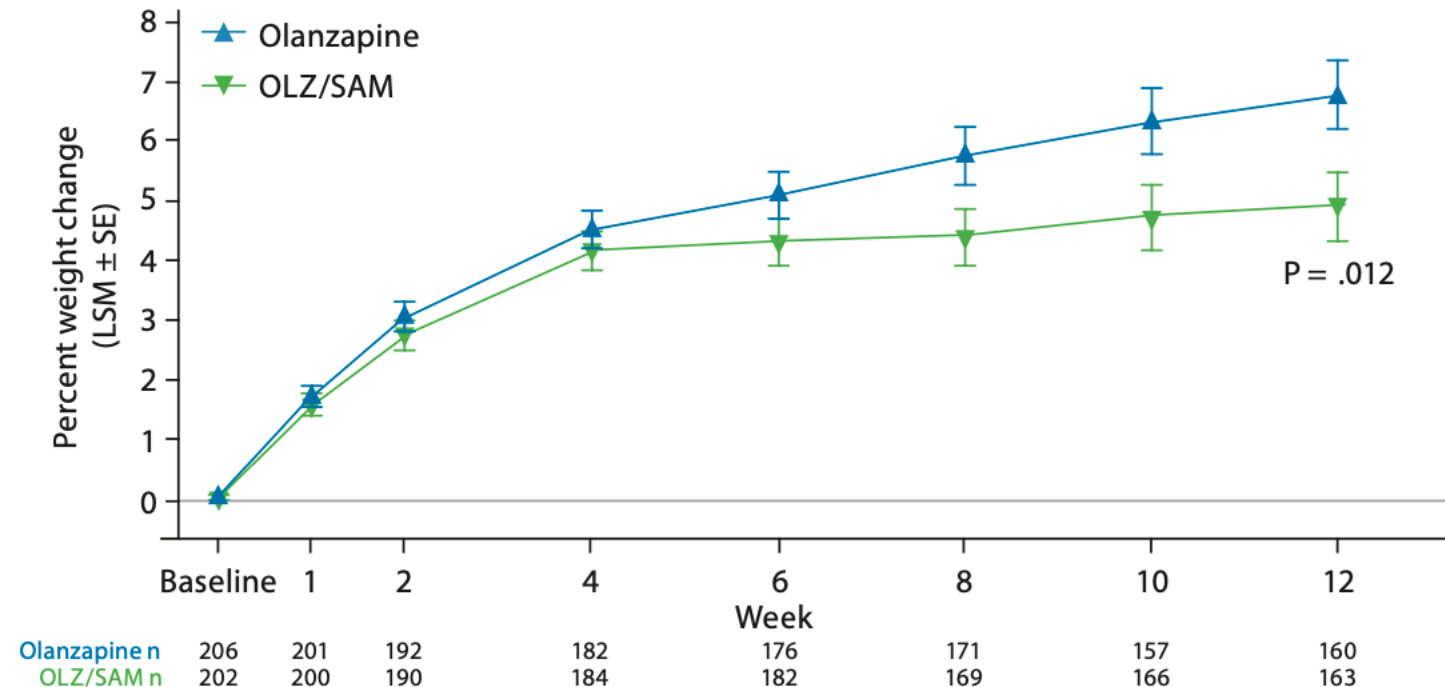
Dopamin Receptor Partial Agonists (liknar aripiprazol)	Cariprazine (Regalia)	Brexipiprazole (Rexulti)
Indikation vuxna	EU: schizofreni USA: schizofreni, mani/mixed, bipolär depression	EU: schizofreni USA: schizofreni, tillägg vid depression, agitation vid Alzheimer
Indikation ungdomar	Nej	USA: schizofreni 13-17 år
Effekt vuxna schiz (ari NNT = 8*)	NNT=10*	NNT=7*
	<b>Negativa symtom</b> : Bättre än risp vid en RCT	
	<b>Bipolär depression</b> : Bättre än pbo	<b>Tillägg vid dep</b> liten effekt (smd 0,2)
Biverkningar Vuxna	Akatisi, sömnstörning, vikt/metabol, ortostatism	Akatisi, vikt/metabol (+3,8 kg/6m)
Finns i Sverige	JA	NEJ, inte ännu

**BUDSKAPET:** Dessa vidareutvecklingar av aripiprazol är **INTE** färdiga för kliniskt bruk inom BUP. Intressanta för negativa symtom



# Neuroleptika i pipeline - Olanzapin-samidorphane

A. Percent Change From Baseline in Body Weight by Visit



Tillägg av opioiden samidorphan begränsar viktökningen av olanzapin hos vuxna men viktökningen är ändå mycket problematisk

# Neuroleptika i pipeline - Lumateperone

- Butyrofenon som blockerar 5HT<sub>2A</sub>, svagare också D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> men verkar också som ett SSRI
- Godkänd för vuxna med schizofreni i USA
- Biverkningar: QT förlängning och trötthet
- Saknas studier på unga

# Läkemedel i pipeline schizofreni - Levetiracetam (Keppra)

- Mekanism: inhiberar presynaptiska calciumkanaler, vilket reducerar neurotransmission
- Möjliga mekanismer vid schizofreni:
  - inhiberar synaptisk vesikelprotein SV2A, som reducerar dopamin
  - Inhiberar excessiv glutamataktivitet och minskar neuronal excitation
  - Reducerar cytokinnivåer, som kan driva på schizofrenisymtom
  - Skyddar från neuronal död och oxidativ stress
  - Ökar GABA aktivitet, vilket verkar var av betydelse vid schiz
  - Förbättrar inlärning, minne och kognition (vid EP)
- Effekt som add-on på vuxna, n=40 RCT:
  - Minskade symtom särskilt negativa symtom
  - Förbättrad kognition
- Effekt monoterapi vid nydebuterad psykos hos vuxna 16-30 år, n=22 RCT
  - Minskat blodflöde i hippocampus
  - Minskade symtom BPRS, särskilt tankestörning och hallucinationer
  - Biverkan: trötthet, yrsel, ilskeutbrott

Spännande nytänk med fokus negativa/kognitiva symtom och GABA/glutamat och samtidigt ett beprövat läkemedel

# Neuroleptika i pipeline – Valbenazine (Ingrezza)

- Mekanism:
  - Vesikulär monoamin transport 2 (VMAT2) inhibitor, vilket medför minskat frisläpp av dopamin
  - Partiell agonist på 5HT1A, D2, D3 och antagonist på 5HT2A
- Godkänd för vuxna med tardiv dyskinesi i USA
- Biverkningar: QT förlängning och trötthet
- Saknas studier på unga

# Nya molekyler i horisonten för schizofreni

## • NaBen

- Mekanism: inhiberar nedbrytning av D-serine, vilket ökar funktionen i glutamat-NMDA receptor
- Ligger i fas I/II studier som add-on. **RCT på 12-17 åringar nått n=76 och prel analys väntar.**
- Effekt: helt preliminärt minskar **negativa och kognitiva symtom** Kanske även positiva symtom

## • Ulatoront

- Mekanism: Agonist på Trace Amino Acid Receptor 1 (TAAR1) och Agonist på 5HT1a. Hittades via en sökmetod som **uteslöt effekt på D2 och 5HT2a** receptorer.
- Effekt: Pågår en 6 veckors **RCT akut schiz på vuxna men också en arm för ungdomar 13-17 år n=90**

## • Cannabidiol

- Del av marijuana, som inte är psykosdrivande eller tillvänjande..
- Mekanismer: oklart men rör vid både dopamin och serotoninssystem
- Effekt: Pågår en RCT add-on för vuxna

## • Sulforaphane

- Mekanism: Motverkar starkt **oxidativ stress och inflammation** via aktivering av Nrf2 (ett basic Leucine Zipper protein) och inhibering av NF-Kappa B (proteinkomplex som styr flera gener i immunförsvaret)
- Effekt: Pågår studie på **Högriskgrupp RCT n=300 i 2 år** då högriskgrupp ses konvertera vid oxidativ stress o inflammation

## • Intravenös Immunoglobulin (IVIg) + Rituximab (antikropp mot B-celler, som slås ut)

- Effekt: Pågår RCT vid NMDA- eller LGI1-receptor psykos

## • NMDAE (NMDA-Enhancer)

- Mekanismer: Man tittar efter full agonist/partiell agonist/inhibitor på co-agonist site på **NMDA receptor**
- Effekter: Som add-on har man visat liten-måttlig effekt men inte i nivå med klozapin och inte särskilt inspirerande.
- Därför undersöker man nu prodromal schizofreni

## • Dexmedetomidine (BXCL501)

- Mekanism: **alpha 2a receptor agonist**
- Effekt: **RCT på 10-17 åringar n=140 med akut agitation+bipolär eller schiz bild**

# Farmaka vid schizofreni

