

# Utanför normen: kvinnors psykiska sjukdom och behandlingens utmaningar


ÅSA KONRADSSON-GEUKEN

ASSOCIATE PROFESSOR IN PHARMACOLOGY

PRESIDENT OF THE SWEDISH SCHIZOPHRENIA ASSOCIATION

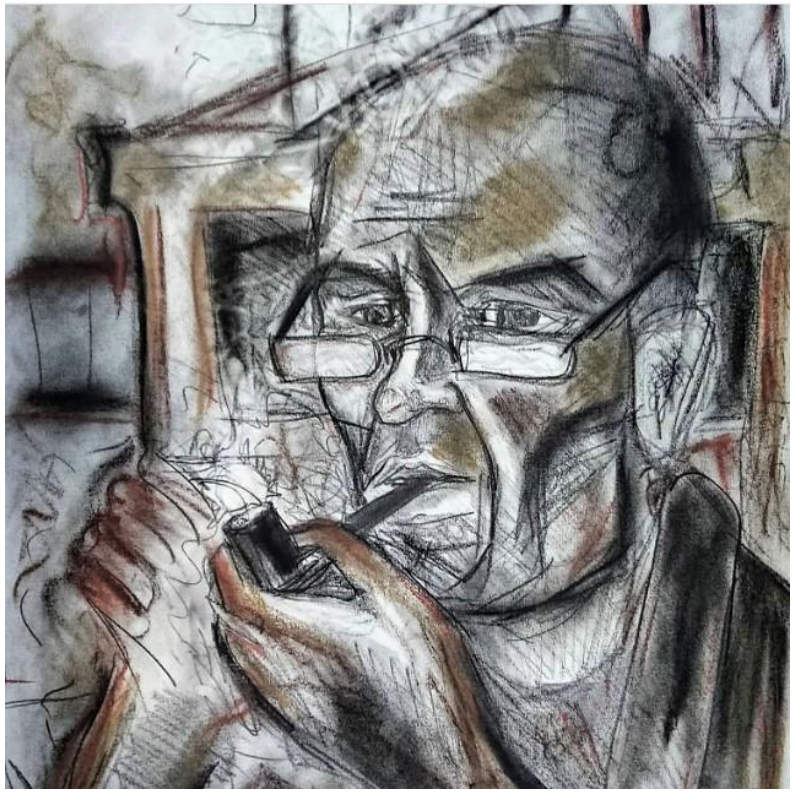
PRESIDENT OF EUFAMI

BOARD MEMBER IN EPA AND WOMHER

CEO LECTURING MINDS STOCKHOLM AB

# Innehåll

- Könsskillnader vid schizofreni: sjukdomsdebut, symtombild och sjukdomsförlopp.
- Biologiska och hormonella skillnader,  hur kvinnlig fysiologi påverkar läkemedlens effekt och omsättning.
- Antipsykotisk behandling hos kvinnor,  dosering, behandlingseffekt och biverkningsrisker.
- Kvinnans olika hormonella livsfaser, särskilda behandlingsutmaningar före och efter menopaus.
- Forskning och behandlingsriktlinjer, kunskapsluckor, könsspecifika rekommendationer och behovet av individanpassad behandling.
- Framtidens psykosvård, mot en säkrare och mer jämlik och könsanpassad behandling.

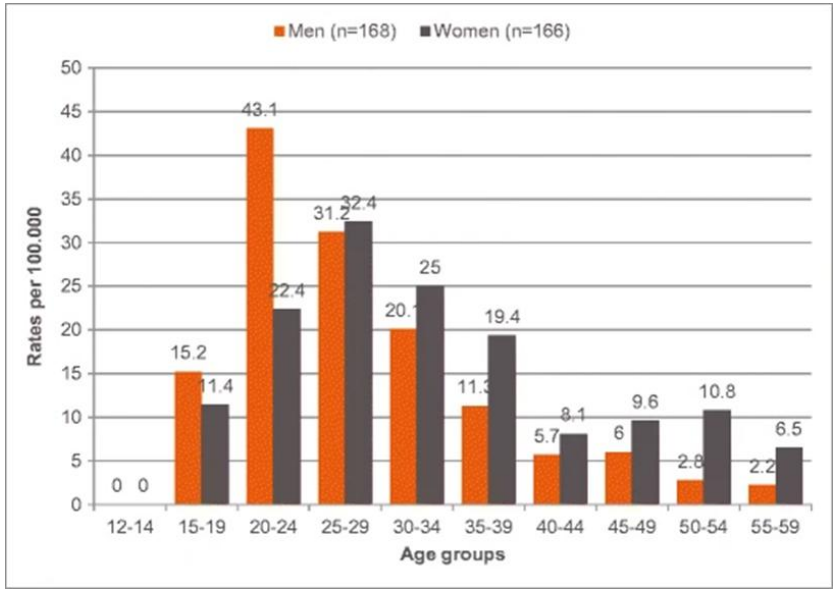


Piprökaren av Mats Konradsson

# Könsspecifika skillnader – schizofreni

- Epidemiologiska studier rapporterar en något högre förekomst av schizofreni hos män jämfört med kvinnor, med en riskkvot på cirka 1,4 (Aleman et al. 2003; McGrath et al. 2008).

- Skillnader i debut (Riecher-Rössler 2018):



# Könsspecifika skillnader – schizofreni

På grund av den senare debuten anses kvinnor ofta uppvisa ett mildare sjukdomsförlopp vid schizofrenispektrumstörningar under sin livstid.

**Tyvärr tyder evidensen på motsatsen, t.ex:**

- En metaanalys av 50 studier fann i stort sett liknande återhämtningsfrekvens hos kvinnor (12,9 %) och män (12,1 %, Jääskeläinen et al. 2013).
- En nationell registerstudie i Finland som inkluderade 7142 kvinnor och 9006 män med schizofreni eller schizoaffektivt syndrom fann att under de första 10 åren efter diagnos behövde 69,5 % av båda könen minst en psykiatrisk återinläggning, med något fler sjukhusinläggningar för kvinnor (Sommer et al. 2020).
- Ayesa-Ariola och kollegor fann liknande funktionsutfall för män (n=114) och kvinnor (n=94) tio år efter en första psykos. Kvinnor hade mer gynnsamma premorbida och baslinjeegenskaper än män, vilket var associerat med bättre utfall under de tre första åren, men deras utfall var liknande männens efter en genomsnittlig period på 10 år (Ayesa-Ariola et al. 2020).

# Könsspecifika skillnader – schizofreni

På grund av den senare debuten anses kvinnor ofta uppvisa ett mildare sjukdomsförlopp vid schizofrenispektrumstörningar under sin livstid.

**Tyvärr tyder evidensen på motsatsen, t.ex:**

- En metaanalys av 50 studier fann i stort sett liknande återhämtningsfrekvens hos kvinnor (12,9 %) och män (12,1 %, Jääskeläinen et al. 2013).
- En nationell registerstudie i Finland som inkluderade 7142 kvinnor och 9006 män med schizofreni eller schizoaffektivt syndrom fann att under de första 10 åren efter diagnos behövde 69,5 % av båda könen minst en psykiatrisk återinläggning, med något fler sjukhusinläggningar för kvinnor (Sommer et al. 2020).
- Ayesa-Ariola och kollegor fann liknande funktionsutfall för män (n=114) och kvinnor (n=94) tio år efter en första psykos. Kvinnor hade mer gynnsamma premorbida och baslinjeegenskaper än män, vilket var associerat med bättre utfall under de tre första åren, men deras utfall var liknande männens efter en genomsnittlig period på 10 år (Ayesa-Ariola et al. 2020).

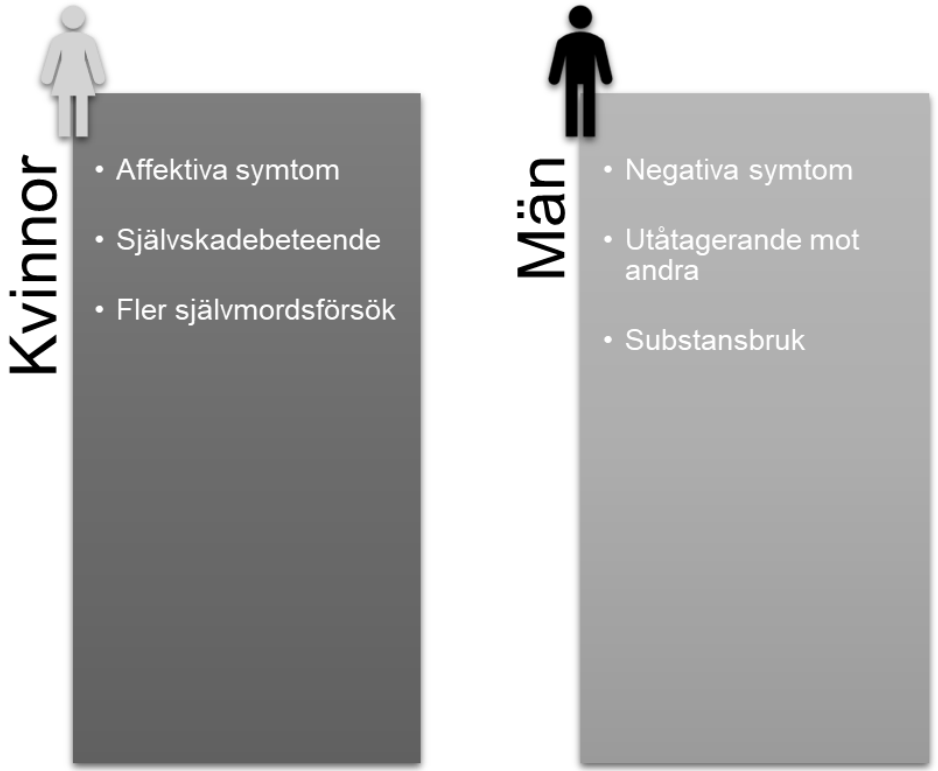
# Könsspecifika skillnader – schizofreni

På grund av den senare debuten anses kvinnor ofta uppvisa ett mildare sjukdomsförlopp vid schizofrenispektrumstörningar under sin livstid.

**Tyvärr tyder evidensen på motsatsen, t.ex:**

- En metaanalys av 50 studier fann i stort sett liknande återhämtningsfrekvens hos kvinnor (12,9 %) och män (12,1 %, Jääskeläinen et al. 2013).
- En nationell registerstudie i Finland som inkluderade 7142 kvinnor och 9006 män med schizofreni eller schizoaffektivt syndrom fann att under de första 10 åren efter diagnos behövde 69,5 % av båda könen minst en psykiatrisk återinläggning, med något fler sjukhusinläggningar för kvinnor (Sommer et al. 2020).
- Ayesa-Ariola och kollegor fann liknande funktionsutfall för män (n=114) och kvinnor (n=94) tio år efter en första psykos. Kvinnor hade mer gynnsamma premorbida och baslinjeegenskaper än män, vilket var associerat med bättre utfall under de tre första åren, men deras utfall var liknande männens efter en genomsnittlig period på 10 år (Ayesa-Ariola et al. 2020).

# Skillnader av sjukdomsbild mellan kvinnor och män




Ochoa, Usall, Cobo, Labad, & Kulkarni, 2012, Dama et al., 2019, Dubreucq et al., 2021, Jongsma, Turner, Kirkbride, & Jones, 2019; Sommer et al., 2020

# Könsspecifika skillnader – schizofreni

- Det är väl etablerat att antipsykotiska läkemedel (APD) ger en mer effektiv symtomlindring och är verksamma i lägre doser hos kvinnor än hos män med schizofreni (Brand et al., 2022; Rabinowitz et al., 2014; Seeman, 2020; Storosum et al., 2023).
- En etiopisk kohortstudie visade att den fördel kvinnor hade i global funktionsnivå under det första året efter diagnos redan hade försvunnit efter två års behandling (Mayston et al., 2020).
- Eftersom nationella behandlingsriktlinjer till största del baseras på män kan de standarddoser av APD som används vara för höga för kvinnor, och därmed orsaka onödiga biverkningar (Brand et al., 2022; Seeman, 2021). Detta är särskilt oroande eftersom kvinnor är mer sårbara för många av de biverkningar som orsakas av APD, till exempel:
  - kardiometabola och extrapyramidala biverkningar samt hyperprolaktinemi (Brand et al., 2022)
  - förhöjda prolaktinnivåer har associerats med en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor (Rahman et al., 2022; Taipale et al., 2021).
- För att möjliggöra en korrekt dosering för kvinnor är det av stort intresse att kliniska prövningar och metaanalyser undersöker könsskillnader i respons på APD, både vad gäller klinisk effekt och biverkningar.
- Många prekliniska studier använder enbart hanar av gnagare, vilket gör det omöjligt att upptäcka könsspecifika skillnader i ett tidigt skede av läkemedelsutvecklingen.

# Könsspecifika skillnader – schizofreni

- Det är väl etablerat att antipsykotiska läkemedel (APD) ger en mer effektiv symtomlindring och är verksamma i lägre doser hos kvinnor än hos män med schizofreni (Brand et al., 2022; Rabinowitz et al., 2014; Seeman, 2020; Storosum et al., 2023).
- En etiopisk kohortstudie visade att den fördel kvinnor hade i global funktionsnivå under det första året efter diagnos redan hade försvunnit efter två års behandling (Mayston et al., 2020).
- Eftersom nationella behandlingsriktlinjer till största del baseras på män kan de standarddoser av APD som används vara för höga för kvinnor, och därmed orsaka onödiga biverkningar (Brand et al., 2022; Seeman, 2021). Detta är särskilt oroande eftersom kvinnor är mer sårbara för många av de biverkningar som orsakas av APD, till exempel:
  - kardiometabola och extrapyramidala biverkningar samt hyperprolaktinemi (Brand et al., 2022)
  - förhöjda prolaktinnivåer har associerats med en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor (Rahman et al., 2022; Taipale et al., 2021).
- För att möjliggöra en korrekt dosering för kvinnor är det av stort intresse att kliniska prövningar och metaanalyser undersöker könsskillnader i respons på APD, både vad gäller klinisk effekt och biverkningar.
- Många prekliniska studier använder enbart hanar av gnagare, vilket gör det omöjligt att upptäcka könsspecifika skillnader i ett tidigt skede av läkemedelsutvecklingen.

# Könsspecifika skillnader – schizofreni

- Det är väl etablerat att antipsykotiska läkemedel (APD) ger en mer effektiv symtomlindring och är verksamma i lägre doser hos kvinnor än hos män med schizofreni (Brand et al., 2022; Rabinowitz et al., 2014; Seeman, 2020; Storosum et al., 2023).
- En etiopisk kohortstudie visade att den fördel kvinnor hade i global funktionsnivå under det första året efter diagnos redan hade försvunnit efter två års behandling (Mayston et al., 2020).
- Eftersom nationella behandlingsriktlinjer till största del baseras på män kan de standarddoser av APD som används vara för höga för kvinnor, och därmed orsaka onödiga biverkningar (Brand et al., 2022; Seeman, 2021). Detta är särskilt oroande eftersom kvinnor är mer sårbara för många av de biverkningar som orsakas av APD, till exempel:
  - Kardiometabola- och extrapyramidala biverkningar samt hyperprolaktinemi (Brand et al., 2022)
  - Förhöjda prolaktinnivåer har associerats med en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor (Rahman et al., 2022; Taipale et al., 2021).
- För att möjliggöra en korrekt dosering för kvinnor är det av stort intresse att kliniska prövningar och metaanalyser undersöker könsskillnader i respons på APD, både vad gäller klinisk effekt och biverkningar.
- Många prekliniska studier använder enbart hanar av gnagare, vilket gör det omöjligt att upptäcka könsspecifika skillnader i ett tidigt skede av läkemedelsutvecklingen.

FORSKARKOMMENTAR *Åsa Konradsson Geuken*

# ”Byt ut mediciner som kan öka risken för bröstcancer”



Många kvinnor med schizofreni får läkemedel som kan öka risken att drabbas av bröstcancer. Regionerna borde sluta rekommendera kvinnor sådana mediciner, anser schizofreniforskaren Åsa Konradsson-Geuken.

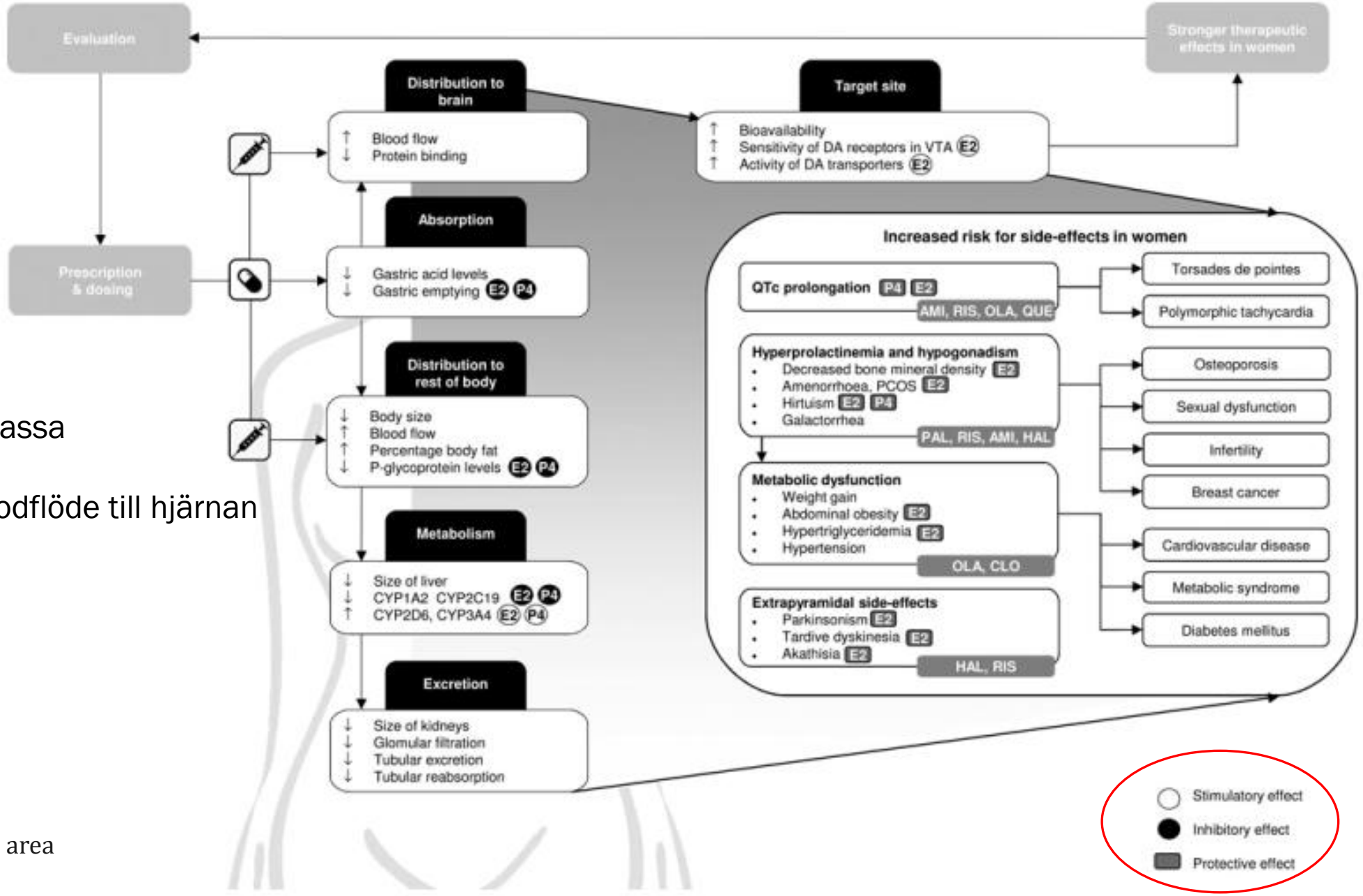
MEDICIN & HÄLSA SCHIZOFRENI + MEDICIN + BRÖSTCANCER PUBLICERAD 2022-05-18

*Kvinnor tenderar att ha långsammare läkemedelsabsorption, distribution, metabolism och eliminationshastigheter, vilket resulterar i högre plasmanivåer och biotillgänglighet av de flesta antipsykotiska läkemedel*

Brand et al 2022

- Mindre organ
- Mer fettvävnad
- Mindre muskelmassa

- 10-15% högre blodflöde till hjärnan




Östrogen (E2)
Progesteron (P4)
CYP: cytochrom-P450
DA: dopamin
VTA: ventral tegmental area

Brand et al 2022

# Skillnader i farmakodynamik mellan män och kvinnor

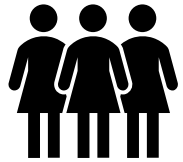
**Östrogener kan modulera dopaminets effekter**

**Prekliniska studier visar att:** östrogener påverkar nivåerna av dopamintransportörer (DAT) och receptorer i kortikala och striatala områden ökar D2-receptorsensitiviteten i ventrala tegmentum (Vandegrift, You, Satta, Brodie & Lasek, 2017).

**Ett kliniskt fynd där man använt** SPECT-DAT-teknologi visade en könseffekt (effektstorlek 0,25), där kvinnliga patienter med schizofreni hade högre andel specifik striatal bindning än manliga patienter (17–53 år, Chen et al., 2013).

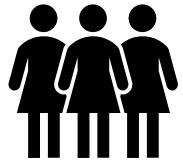
**Konsekvens:** Dessa könsskillnader i den striatala dopaminsystemet leder till högre D2-receptorockupans hos premenopausala kvinnor jämfört med män, även när plasmakoncentrationerna är likartade.

# Kvinnor med schizofreni i premenopaus



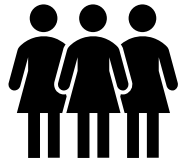
- Eftersom farmakokinetiska processer generellt är långsammare hos kvinnor, medan D2-bindningsgraden (occupancy) är högre under höga östrogennivåer, bör dosering av de flesta antipsykotika starta lägre hos premenopausala kvinnor än hos män – undantag: quetiapin och lurasidon (Brand et al 2022)
- Under perioder med höga östrogennivåer (t.ex. under den ovulatoriska fasen) är premenopausala kvinnor särskilt sårbara för överdosering av läkemedel som metaboliseras av CYP1A2-enzymet (olanzapin och klozapin, Brand et al 2022)
- Preliminära data antyder att premenopausala kvinnor i genomsnitt kan ha tillräckligt skydd av en dos klozapin eller olanzapin som är hälften av den genomsnittliga mansdosen (Eugene & Masiak, 2017).
- Interaktionen mellan antipsykotika och menstruationscykeln varierar individuellt och kräver mer forskning för varje typ av antipsykotiskt läkemedel.
- Kvinnor med regelbunden menscykel som får psykotiska försämringar under menstruationsfasen kan gynnas av en liten dosökning strax före och under menstruationen, även om detta sällan görs i praktiken (González-Rodríguez & Seeman, 2019; Lange et al., 2017; Seeman, 2020; Yum, Yum & Kim, 2019).
- Biverkningar särskilt relevanta för yngre kvinnor:
  - Viktuppgång, då fetma i hög grad minskar självkänslan hos kvinnor (Connors & Casey, 2006; Lieberman, Tybur & Latner, 2012).
  - Hyperprolaktinemi, som sänker östrogennivåerna → ökar risken för somatiska komplikationer och kan dessutom förvärra psykotiska symtom (Brand et al., 2021).

# Kvinnor med schizofreni i premenopaus



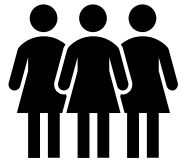
- Eftersom farmakokinetiska processer generellt är långsammare hos kvinnor, medan D2-bindningsgraden (occupancy) är högre under höga östrogennivåer, bör dosering av de flesta antipsykotika starta lägre hos premenopausala kvinnor än hos män – undantag: quetiapin och lurasidon (Brand et al 2022)
- Under perioder med höga östrogennivåer (t.ex. under den ovulatoriska fasen) är premenopausala kvinnor särskilt sårbara för överdosering av läkemedel som metaboliseras av CYP1A2-enzymet (olanzapin och klozapin, Brand et al 2022)
- Preliminära data antyder att premenopausala kvinnor i genomsnitt kan ha tillräckligt skydd av en dos klozapin eller olanzapin som är hälften av den genomsnittliga mansdosen (Eugene & Masiak, 2017).
- Interaktionen mellan antipsykotika och menstruationscykeln varierar individuellt och kräver mer forskning för varje typ av antipsykotiskt läkemedel.
- Kvinnor med regelbunden menscykel som får psykotiska försämringar under menstruationsfasen kan gynnas av en liten dosökning strax före och under menstruationen, även om detta sällan görs i praktiken (González-Rodríguez & Seeman, 2019; Lange et al., 2017; Seeman, 2020; Yum, Yum & Kim, 2019).
- Biverkningar särskilt relevanta för yngre kvinnor:
  - Viktuppgång, då fetma i hög grad minskar självkänslan hos kvinnor (Connors & Casey, 2006; Lieberman, Tybur & Latner, 2012).
  - Hyperprolaktinemi, som sänker östrogennivåerna → ökar risken för somatiska komplikationer och kan dessutom förvärra psykotiska symtom (Brand et al., 2021).

# Kvinnor med schizofreni i premenopaus



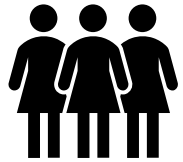
- Eftersom farmakokinetiska processer generellt är långsammare hos kvinnor, medan D2-bindningsgraden (occupancy) är högre under höga östrogennivåer, bör dosering av de flesta antipsykotika starta lägre hos premenopausala kvinnor än hos män – undantag: quetiapin och lurasidon (Brand et al 2022)
- Under perioder med höga östrogennivåer (t.ex. under den ovulatoriska fasen) är premenopausala kvinnor särskilt sårbara för överdosering av läkemedel som metaboliseras av CYP1A2-enzymet (olanzapin och klozapin, Brand et al 2022)
- Preliminära data antyder att premenopausala kvinnor i genomsnitt kan ha tillräckligt skydd av en dos klozapin eller olanzapin som är hälften av den genomsnittliga mansdosen (Eugene & Masiak, 2017).
- Interaktionen mellan antipsykotika och menstruationscykeln varierar individuellt och kräver mer forskning för varje typ av antipsykotiskt läkemedel.
- Kvinnor med regelbunden menscykel som får psykotiska försämringar under menstruationsfasen kan gynnas av en liten dosökning strax före och under menstruationen, även om detta sällan görs i praktiken (González-Rodríguez & Seeman, 2019; Lange et al., 2017; Seeman, 2020; Yum, Yum & Kim, 2019).
- Biverkningar särskilt relevanta för yngre kvinnor:
  - Viktuppgång, då fetma i hög grad minskar självkänslan hos kvinnor (Connors & Casey, 2006; Lieberman, Tybur & Latner, 2012).
  - Hyperprolaktinemi, som sänker östrogennivåerna → ökar risken för somatiska komplikationer och kan dessutom förvärra psykotiska symtom (Brand et al., 2021).

# Kvinnor med schizofreni i premenopaus



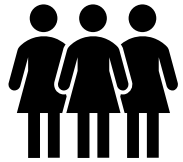
- Eftersom farmakokinetiska processer generellt är långsammare hos kvinnor, medan D2-bindningsgraden (occupancy) är högre under höga östrogennivåer, bör dosering av de flesta antipsykotika starta lägre hos premenopausala kvinnor än hos män – undantag: quetiapin och lurasidon (Brand et al 2022)
- Under perioder med höga östrogennivåer (t.ex. under den ovulatoriska fasen) är premenopausala kvinnor särskilt sårbara för överdosering av läkemedel som metaboliseras av CYP1A2-enzymet (olanzapin och klozapin, Brand et al 2022)
- Preliminära data antyder att premenopausala kvinnor i genomsnitt kan ha tillräckligt skydd av en dos klozapin eller olanzapin som är hälften av den genomsnittliga mansdosen (Eugene & Masiak, 2017).
- Interaktionen mellan antipsykotika och menstruationscykeln varierar individuellt och kräver mer forskning för varje typ av antipsykotiskt läkemedel.
- Kvinnor med regelbunden menscykel som får psykotiska försämringar under menstruationsfasen kan gynnas av en liten dosökning strax före och under menstruationen, även om detta sällan görs i praktiken (González-Rodríguez & Seeman, 2019; Lange et al., 2017; Seeman, 2020; Yum, Yum & Kim, 2019).
- Biverkningar särskilt relevanta för yngre kvinnor:
  - Viktuppgång, då fetma i hög grad minskar självkänslan hos kvinnor (Connors & Casey, 2006; Lieberman, Tybur & Latner, 2012).
  - Hyperprolaktinemi, som sänker östrogennivåerna → ökar risken för somatiska komplikationer och kan dessutom förvärra psykotiska symtom (Brand et al., 2021).

# Kvinnor med schizofreni i premenopaus



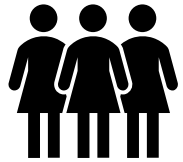
- Eftersom farmakokinetiska processer generellt är långsammare hos kvinnor, medan D2-bindningsgraden (occupancy) är högre under höga östrogennivåer, bör dosering av de flesta antipsykotika starta lägre hos premenopausala kvinnor än hos män – undantag: quetiapin och lurasidon (Brand et al 2022)
- Under perioder med höga östrogennivåer (t.ex. under den ovulatoriska fasen) är premenopausala kvinnor särskilt sårbara för överdosering av läkemedel som metaboliseras av CYP1A2-enzymet (olanzapin och klozapin, Brand et al 2022)
- Preliminära data antyder att premenopausala kvinnor i genomsnitt kan ha tillräckligt skydd av en dos klozapin eller olanzapin som är hälften av den genomsnittliga mansdosen (Eugene & Masiak, 2017).
- Interaktionen mellan antipsykotika och menstruationscykeln varierar individuellt och kräver mer forskning för varje typ av antipsykotiskt läkemedel.
- Kvinnor med regelbunden menscykel som får psykotiska försämringar under menstruationsfasen kan gynnas av en liten dosökning strax före och under menstruationen, även om detta sällan görs i praktiken (González-Rodríguez & Seeman, 2019; Lange et al., 2017; Seeman, 2020; Yum, Yum & Kim, 2019).
- Biverkningar särskilt relevanta för yngre kvinnor:
  - Viktuppgång, då fetma i hög grad minskar självkänslan hos kvinnor (Connors & Casey, 2006; Lieberman, Tybur & Latner, 2012).
  - Hyperprolaktinemi, som sänker östrogennivåerna → ökar risken för somatiska komplikationer och kan dessutom förvärra psykotiska symtom (Brand et al., 2021).

# Kvinnor med schizofreni i premenopaus



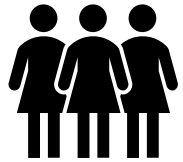
- Eftersom farmakokinetiska processer generellt är långsammare hos kvinnor, medan D2-bindningsgraden (occupancy) är högre under höga östrogennivåer, bör dosering av de flesta antipsykotika starta lägre hos premenopausala kvinnor än hos män – undantag: quetiapin och lurasidon (Brand et al 2022)
- Under perioder med höga östrogennivåer (t.ex. under den ovulatoriska fasen) är premenopausala kvinnor särskilt sårbara för överdosering av läkemedel som metaboliseras av CYP1A2-enzymet (olanzapin och klozapin, Brand et al 2022)
- Preliminära data antyder att premenopausala kvinnor i genomsnitt kan ha tillräckligt skydd av en dos klozapin eller olanzapin som är hälften av den genomsnittliga mansdosen (Eugene & Masiak, 2017).
- Interaktionen mellan antipsykotika och menstruationscykeln varierar individuellt och kräver mer forskning för varje typ av antipsykotiskt läkemedel.
- Kvinnor med regelbunden menscykel som får psykotiska försämringar under menstruationsfasen kan gynnas av en liten dosökning strax före och under menstruationen, även om detta sällan görs i praktiken (González-Rodríguez & Seeman, 2019; Lange et al., 2017; Seeman, 2020; Yum, Yum & Kim, 2019).
- Biverkningar särskilt relevanta för yngre kvinnor:
  - Viktuppgång, då fetma i hög grad minskar självkänslan hos kvinnor (Connors & Casey, 2006; Lieberman, Tybur & Latner, 2012).
  - Hyperprolaktinemi, som sänker östrogennivåerna → ökar risken för somatiska komplikationer och kan dessutom förvärra psykotiska symtom (Brand et al., 2021).

# Kvinnor med schizofreni i menopaus



- De flesta kvinnor behöver högre doser av antipsykotiska läkemedel när östrogennivåerna sjunker och dopaminkänsligheten minskar (Brand et al., 2021; Riecher-Rössler, 2017).
- Schizofrenisymtom förvärras ofta, och klimakteriebesvär som sömnproblem och humörsvängningar ökar risken för psykotiska återfall (Brand et al., 2021; Riecher-Rössler, 2017).
- Dosökningar kan vara nödvändiga. För lurasidon och quetiapin kan ökningar vara mindre eller onödiga, eftersom plasmanivåerna av dessa läkemedel stiger vid låga östrogennivåer.
- Östrogentillägg
- Bör övervägas tidigt (i början av menopaus eller tidigare de Boer et al., 2018; Heringa et al., 2015).
- Kan förbättra antipsykotika läkemedels effekt, minska psykotiska symtom och lindra klimakteriebesvär (t.ex. humör-, sömnproblem, de Boer et al., 2018; Heringa et al., 2015).
- Ökar även bentätheten → sekundär nytta: förebygger antipsykotika-inducerad osteoporos (de Boer et al., 2018; Heringa et al., 2015).
- Hormonbehandling (östrogenbehandlingar) ökar risken för tromboemboliska händelser (Ellis et al., 2015).

# Kvinnor med schizofreni i menopaus



- De flesta kvinnor behöver högre doser av antipsykotiska läkemedel när östrogennivåerna sjunker och dopaminkänsligheten minskar (Brand et al., 2021; Riecher-Rössler, 2017).
- Schizofrenisymtom förvärras ofta, och klimakteriebesvär som sömnproblem och humörsvängningar ökar risken för psykotiska återfall (Brand et al., 2021; Riecher-Rössler, 2017).
- Dosökningar kan vara nödvändiga. För lurasidon och quetiapin kan ökningar vara mindre eller onödiga, eftersom plasmanivåerna av dessa läkemedel stiger vid låga östrogennivåer.

**Östrogentillägg**

- Bör övervägas tidigt (i början av menopaus eller tidigare de Boer et al., 2018; Heringa et al., 2015).
- Kan förbättra antipsykotika läkemedels effekt, minska psykotiska symtom och lindra klimakteriebesvär (t.ex. humör-, sömnproblem, de Boer et al., 2018; Heringa et al., 2015).
- Ökar även bentätheten → sekundär nytta: förebygger antipsykotika-inducerad osteoporos (de Boer et al., 2018; Heringa et al., 2015).
- Hormonbehandling (östrogenbehandlingar) ökar dock risken för tromboemboliska händelser (Ellis et al., 2015).



# Vad står de i behandlingsriktlinjerna?

Grästuva av Mats Konradsson

# De nya globala behandlingsriktlinjerna

## INTEGRATE: international guidelines for the algorithmic treatment of schizophrenia

*Robert A McCutcheon*, Toby Pillinger*, Ioana Varvari, Sean Halstead, Olatunde O Ayinde, Nicolás A Crossley, Christoph U Correll, Margaret Hahn, Oliver D Howes, John M Kane, Thomas Kabir, Åsa Konradsson-Geuken, Belinda Lennox, Christy Lai Ming Hui, Susan L Rossell, Marco Solmi, Iris E Sommer, Heidi Taipale, Hiroyuki Uchida, Ganesan Venkatasubramanian, Nicola Warren, The INTEGRATE Advisory Group, Dan Siskind*

*Lancet Psychiatry* 2025; 12: 384–94

Published Online March 31, 2025 https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00031-8

*Contributed equally

epartment of Psychiatry, ersity of Oxford, Oxford, JK (R A McCutcheon PhD,

**Schizophrenia is a mental illness involving multiple symptom domains and is often associated with substantial physical health comorbidities. Guidelines exist, but these tend to be country-specific and are often missing a concise yet comprehensive algorithmic approach. From May 1, 2023, to Jan 1, 2025, International Guidelines for Algorithmic Treatment (INTEGRATE) authors from all UN regions collaborated to develop a consensus guideline focused on the pharmacological treatment of schizophrenia. Following an umbrella review of the literature, input from expert workshops, a consensus survey, and lived experience focus groups, a consensus algorithmic guideline and associated digital tool were developed. Key recommendations include a focus on metabolic health from treatment initiation, timely assessment and management of non-response, symptom domain-specific interventions, mitigation of side-effects, and the prompt use of clozapine in cases of treatment resistance.**

McCutcheon et al 2025

- Första kliniska riktlinjen specifikt för kvinnor med förstagångspsykos

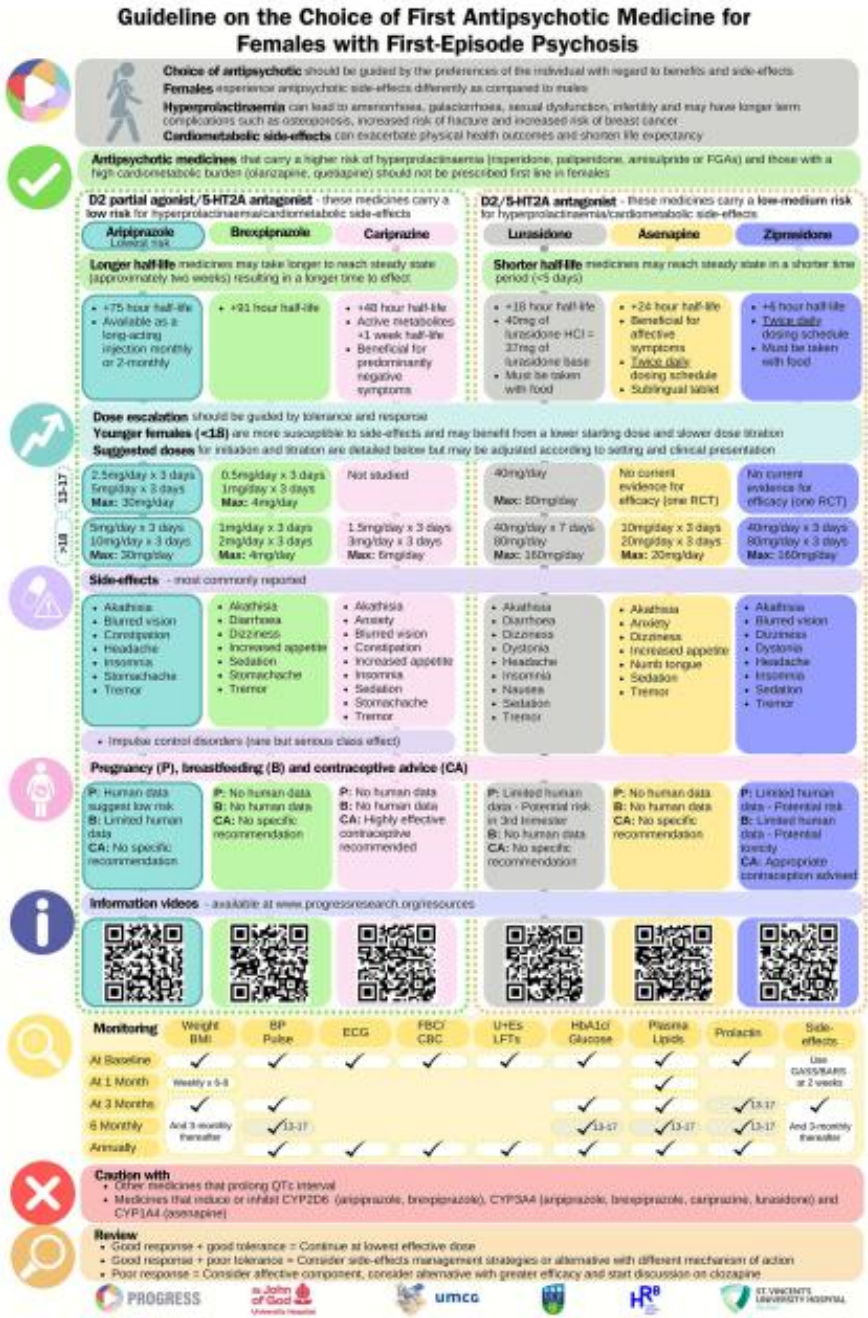
- Fokus på prolaktinnivåer och metabola riskerUndvik: olanzapin, risperidon m.fl.

- Rekommenderas: aripiprazol (förstahandsval)

- Prioriterar kliniskt relevanta utfall och patienters levda erfarenheter

- Syftar till säkrare och mer könsanpassad förskrivning

- Kan förbättra behandlingsacceptans, följsamhet och jämlikhet i psykosvård




Hynes-Ryan et al., 2026

# Könsspecifika skillnader – schizofreni

- Det är väl etablerat att antipsykotiska läkemedel (APD) ger en mer effektiv symtomlindring och är verksamma i lägre doser hos kvinnor än hos män med schizofreni (Brand et al., 2022; Rabinowitz et al., 2014; Seeman, 2020; Storosum et al., 2023).
- En etiopisk kohortstudie visade att den fördel kvinnor hade i global funktionsnivå under det första året efter diagnos redan hade försvunnit efter två års behandling (Mayston et al., 2020).
- Eftersom nationella behandlingsriktlinjer till största del baseras på män kan de standarddoser av APD som används vara för höga för kvinnor, och därmed orsaka onödiga biverkningar (Brand et al., 2022; Seeman, 2021). Detta är särskilt oroande eftersom kvinnor är mer sårbara för många av de biverkningar som orsakas av APD, till exempel:
  - kardiometabola och extrapyramidala biverkningar samt hyperprolaktinemi (Brand et al., 2022)
  - förhöjda prolaktinnivåer har associerats med en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor (Rahman et al., 2022; Taipale et al., 2021).
- För att möjliggöra en korrekt dosering för kvinnor är det av stort intresse att kliniska prövningar och metaanalyser undersöker könsskillnader i respons på APD, både vad gäller klinisk effekt och biverkningar.
- Många prekliniska studier använder enbart hanar av gnagare, vilket gör det omöjligt att upptäcka könsspecifika skillnader i ett tidigt skede av läkemedelsutvecklingen.

# Underrepresentation av kvinnor i kliniska prövningar

- Historiskt sett har kvinnor uteslutits från läkemedelsprövningar av säkerhetsskäl (ffa risk för graviditet). Än idag är kvinnor fortfarande underrepresenterade i kliniska prövningar inom alla medicinska områden, inklusive psykisk hälsa (Pinnow et al., 2009; Howard et al., 2017; Woodall et al., 2011). Detta innebär att slutsatser om läkemedelseffektivitet och säkerhetsprofiler baseras på en population som till största delen består av män.
- Dessutom tillämpar studier ofta en åldersgräns på cirka 45 år vid diagnos, vilket leder till att kvinnor som ofta får sin diagnos senare i livet utesluts (Reicher-Rössler et al., 2018).
- Menopaus är just den period då förloppet av schizofrenispektrumstörningar hos kvinnor försämras, vilket gör att exkluderingen av kvinnor över 45 år oproportionerligt drabbar dem med nedsatt funktionsförmåga.
- Utöver detta inkluderar de flesta studier inte könsspecifika analyser. Av 768 prövningar på ClinicalTrials.gov om behandling av depression rapporterade 89 % att både män och kvinnor inkluderades, men mindre än 1 % analyserade sina resultat utifrån kön (Pinnow et al., 2009; Howard et al., 2017; Woodall et al., 2011).

# Underrepresentation av kvinnor i kliniska prövningar

- Historiskt sett har kvinnor uteslutits från läkemedelsprövningar av säkerhetsskäl (ffa risk för graviditet). Än idag är kvinnor fortfarande underrepresenterade i kliniska prövningar inom alla medicinska områden, inklusive psykisk hälsa (Pinnow et al., 2009; Howard et al., 2017; Woodall et al., 2011). Detta innebär att slutsatser om läkemedelseffektivitet och säkerhetsprofiler baseras på en population som till största delen består av män.
- Dessutom tillämpar studier ofta en åldersgräns på cirka 45 år vid diagnos, vilket leder till att kvinnor som ofta får sin diagnos senare i livet utesluts (Reicher-Rössler et al., 2018).
- Menopaus är just den period då förloppet av schizofrenispektrumstörningar hos kvinnor försämras, vilket gör att exkluderingen av kvinnor över 45 år oproportionerligt drabbar dem med nedsatt funktionsförmåga.
- Utöver detta inkluderar de flesta studier inte könsspecifika analyser. Av 768 prövningar på ClinicalTrials.gov om behandling av depression rapporterade 89 % att både män och kvinnor inkluderades, men mindre än 1 % analyserade sina resultat utifrån kön (Pinnow et al., 2009; Howard et al., 2017; Woodall et al., 2011).

# Underrepresentation av kvinnor i kliniska prövningar

- Historiskt sett har kvinnor uteslutits från läkemedelsprövningar av säkerhetsskäl (ffa risk för graviditet). Än idag är kvinnor fortfarande underrepresenterade i kliniska prövningar inom alla medicinska områden, inklusive psykisk hälsa (Pinnow et al., 2009; Howard et al., 2017; Woodall et al., 2011). Detta innebär att slutsatser om läkemedelseffektivitet och säkerhetsprofiler baseras på en population som till största delen består av män.
- Dessutom tillämpar studier ofta en åldersgräns på cirka 45 år vid diagnos, vilket leder till att kvinnor som ofta får sin diagnos senare i livet utesluts (Reicher-Rössler et al., 2018).
- Menopaus är just den period då förloppet av schizofrenispektrumstörningar hos kvinnor försämras, vilket gör att exkluderingen av kvinnor över 45 år oproportionerligt drabbar dem med nedsatt funktionsförmåga.
- Utöver detta inkluderar de flesta studier inte könsspecifika analyser. Av 768 prövningar på ClinicalTrials.gov om behandling av depression rapporterade 89 % att både män och kvinnor inkluderades, men mindre än 1 % analyserade sina resultat utifrån kön (Pinnow et al., 2009; Howard et al., 2017; Woodall et al., 2011).

# Underrepresentation av kvinnor i kliniska prövningar

- Historiskt sett har kvinnor uteslutits från läkemedelsprövningar av säkerhetsskäl (ffa risk för graviditet). Än idag är kvinnor fortfarande underrepresenterade i kliniska prövningar inom alla medicinska områden, inklusive psykisk hälsa (Pinnow et al., 2009; Howard et al., 2017; Woodall et al., 2011). Detta innebär att slutsatser om läkemedelseffektivitet och säkerhetsprofiler baseras på en population som till största delen består av män.
- Dessutom tillämpar studier ofta en åldersgräns på cirka 45 år vid diagnos, vilket leder till att kvinnor som ofta får sin diagnos senare i livet utesluts (Reicher-Rössler et al., 2018).
- Menopaus är just den period då förloppet av schizofrenispektrumstörningar hos kvinnor försämras, vilket gör att exkluderingen av kvinnor över 45 år oproportionerligt drabbar dem med nedsatt funktionsförmåga.
- Utöver detta inkluderar de flesta studier inte könsspecifika analyser. Av 768 prövningar på ClinicalTrials.gov om behandling av depression rapporterade 89 % att både män och kvinnor inkluderades, men mindre än 1 % analyserade sina resultat utifrån kön (Pinnow et al., 2009; Howard et al., 2017; Woodall et al., 2011).

# Könsspecifika skillnader – schizofreni

- Det är väl etablerat att antipsykotiska läkemedel (APD) ger en mer effektiv symtomlindring och är verksamma i lägre doser hos kvinnor än hos män med schizofreni (Brand et al., 2022; Rabinowitz et al., 2014; Seeman, 2020; Storosum et al., 2023).
- En etiopisk kohortstudie visade att den fördel kvinnor hade i global funktionsnivå under det första året efter diagnos redan hade försvunnit efter två års behandling (Mayston et al., 2020).
- Eftersom nationella behandlingsriktlinjer till största del baseras på män kan de standarddoser av APD som används vara för höga för kvinnor, och därmed orsaka onödiga biverkningar (Brand et al., 2022; Seeman, 2021). Detta är särskilt oroande eftersom kvinnor är mer sårbara för många av de biverkningar som orsakas av APD, till exempel:
  - kardiometabola och extrapyramidala biverkningar samt hyperprolaktinemi (Brand et al., 2022)
  - förhöjda prolaktinnivåer har associerats med en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor (Rahman et al., 2022; Taipale et al., 2021).
- För att möjliggöra en korrekt dosering för kvinnor är det av stort intresse att kliniska prövningar och metaanalyser undersöker könsskillnader i respons på APD, både vad gäller klinisk effekt och biverkningar.
- Många prekliniska studier använder enbart hanar av gnagare, vilket gör det omöjligt att upptäcka könsspecifika skillnader i ett tidigt skede av läkemedelsutvecklingen.



# Summering

- Användning av både han- och hondjur i prekliniska studier är avgörande för att tidigt identifiera könsspecifika skillnader i läkemedelsutvecklingen.
- Tidig upptäckt av kvinnospecifika tecken vid första psykosepisod möjliggör snabb tillgång till interventioner och kan minska tiden av obehandlad psykos.
- Särskild uppmärksamhet bör riktas mot sexuell hälsa samt behovet av dosering och förskrivning anpassad till kvinnlig fysiologi och hormonella livsfaser, såsom menopaus.
- Val av antipsykotika bör beakta prolaktin- och metabola risker; övergång till prolaktinsparande alternativ (t.ex. aripiprazol) kan gynna både psykisk och somatisk hälsa.
- Hormonbehandling bör övervägas för postmenopausala kvinnor.E
- En kvinnospecifik, könsanpassad vård kan förbättra behandlingsacceptans, följsamhet och långsiktiga utfall för kvinnor med schizofrenispektrumstörningar.

# Tack!




”Ögon”



”Paret”



”I huvudet”