

APA 2008 · WASHINGTON D.C.

American Psychiatric Association

Our Voice in Action: Advancing Science, Care and the Profession



 **Schering-Plough**

Sex svenska psykiatrikers
personliga reflektioner

Inledning

Det 161:a årsmötet för the American Psychiatric Association (APA) ägde rum i den amerikanska huvudstaden Washington D.C. Mottot inför årets möte var "Our Voice in Action: Advancing Science, Care and the Profession", vilket kan lämpligen översättas som "Psykiatri i aktion: Att främja vetenskap, vård och vår yrkesroll".



Hotell Renaissance där flera APA-symposier ägde rum.

Sedan flera år har ungefär samma deltagare bevakat APA-kongresserna och delgivit sina tankar och reflektioner i årliga skrifter. I år har de valt att utifrån sina individuella kompetenser och professionella intressen fokusera på bland annat nyheter kring diagnostik och behandling av depression, generaliserad ångest, bipolär sjukdom, schizofreni, ADHD, fibromyalgi, sömnstörningar, beroende m fl.

Denna kongressrapport är den åttonde i ordningen. De tidigare har blivit väl mottagna och uppskattade. Vi hoppas att även årets rapport kan bidra till fortsatt viktig kunskapsutveckling inom svensk psykiatri.

God läsning önskar vi som arbetat med sammanställningen för år 2008.

JIRI PROCHAZKA,
Medical adviser Neurovetenskap,
Schering-Plough AB

Copyright: Författaren samt Schering-Plough AB

Utgiven av Schering-Plough, Box 6185, 102 33 Stockholm.

Tel 08-522 21 500

E-post info@schering-plough.se

www.schering-plough.se

Författarna svarar för innehållet och är ej nödvändigtvis av den uppfattning som Schering-Plough företräder.

Eftertryck av skriften är ej tillåtet utan tillstånd av författarna och Schering-Plough.

Foto: Herman Holm och Jiri Prochazka

Projektledning, grafisk form och produktion: LTS Kommunikation.

Repro och tryck: Palmeblads Tryckeri, Göteborg.



I en av montrarna i anslutning till kongressen visades ny teknik för transkraniell magnetstimulering.

Innehåll

SID 6. Depression och Generaliserad ångest
– är det samma sjukdom?

LARS HÄGGSTRÖM

SID 10. Är antidepressiva överanvända
vid bipolär sjukdom?

CHRISTINA SPJUT

SID 16. Tidiga insatser vid misstanke
om begynnande schizofreni

KERSTIN LINDELL

SID 20. Nya antipsykotika. Buprenorfin till unga.
ADHD och forensiskt

LARS ERIKSSON

SID 26. Sömn och sömnbesvär

LENA MALLON

SID 30. Finns fibromyalgi?

HERMAN HOLM

Depression och Generaliserad ångest – är det samma sjukdom?

LARS HÄGGSTRÖM

Arbetet med DSM-V fortskrider och år 2012 utlovas en ny version. David Kupfer, välkänd psykiater och klinisk forskare från Pittsburgh, är ordförande och en planering med olika arbetsgruppsmöten och konferenser är fastlagd. Med tanke på de diskussioner och skilda åsikter som finns, är Kupfers arbete att jämföra med diplomati på hög nivå.

En kliniskt viktig och intressant distinktion som DSM-V arbetet sysselsätter sig med är skillnader och likheter mellan depressions- och ångestsjukdomar. Vid en strukturerad diagnostisk intervju – t ex M.I.N.I. – är det inte ovanligt att patienter som uppfyller kriterierna för depressionssjukdom (MDD) också gör det för generaliserad ångest (GAD). Flera antidepressiva läkemedel har också indikationen GAD. Patienter med tydlig GAD som första sjukdomsdebut uppfyller inte sällan kriterierna för MDD efter några år. Så vad är skillnaden, eller är skillnaden en fiktion, en påhittad skrivbordsprodukt?

Sommaren 2007 organiserades en tredagars konferens i London med forskare och kliniker, för att reda ut begreppen kring GAD och MDD. Huvuddragen i detta möte refererades i ett symposium på APA, under ledning av Kennet S. Kendler som också var en av organisatörerna för Londonmötet. Frågeställningen för symposiet var om GAD och MDD är

- Olika uttryck för samma sjukdom
- Två nära besläktade sjukdomar
- Två helt skilda sjukdomar

Från ett genetiskt perspektiv är det svårt att skilja sjukdomarna åt. Material, bl a från det svenska tvillingregistret, tyder inte på några påvisbara genetiska skillnader. Dessa data kan tala för att en viss sårbarhet ärvs, som sedan kan utvecklas till depression eller ångestsjukdom, kanske beroende på omgivande miljöfaktorer.

Charles B. Nemeroff, värtalig professor från Atlanta, inledde dock mer offensivt och försökte, via neuropsykiatrisk forskning, bevisa att GAD och MDD är olika sjukdomar, och onekligen finns här tänkvärda skillnader.

En struktur som amygdala är naturligtvis intressant att studera. Enklast kan de skillnader som framkommit beskrivas i fig. 1.

Amygdala	
MDD och normal ledsenhet	GAD och normal oro
<ul style="list-style-type: none"> • Överaktivitet även i vila vid MDD • Aktiviteten korrelerar med depressionens svårighetsgrad • Normaliserad aktivitet efter behandling • Mindre volym av vänstra amygdala jämfört med kontroller 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen överaktivitet i vila • Överaktivitet vid ångestprovokation • Höger amygdala mest aktiverad vid ångest

Fig. 1.

Även i andra strukturer som är av stor vikt vid affektiv sjukdom och ångest, som anteriora gyrys cinguli och insula, finns påvisbara skillnader i de studier som är gjorda.

Amygdalas aktivitet är kopplad till HPA-axeln och insöndringen av kortisol, som ofta är störd och förhöjd vid MDD. Så är dock inte fallet vid GAD, vilket påvisades redan 1992 (Banki et al). Vid ångestsjukdomarna är det endast vid PTSD (posttraumatisk stresssjukdom) som HPA-axeln, och därmed kortisolinsöndringen, uppvisar en patologisk profil.

Följdriktigt är en neuropeptid som CRF (stimulerar frisättning av ACTH och därefter kortisol) förhöjd vid MDD men normal vid GAD. NPY är ytterligare en neuropeptid som ofta är sänkt vid MDD men även denna är normal vid GAD. Ämnesomsättningen är – via TRH och thyreoidea – ofta påverkad vid depression, men detta ser man inte vid GAD, se fig.2.

Förändringar av neuropeptider	
MDD och normal ledsenhet	GAD och normal oro
<ul style="list-style-type: none"> • CRF; ökad koncentration i hypotalamus och omgivande strukturer • NPY; minskad plasmakoncentration, främst vid första insjuknandet. Koncentrationen i liqvor är högre om ångestsymptom finns • TRH; förhöjd koncentration i liqvor 	<ul style="list-style-type: none"> • CRF; normal koncentration vid GAD, ökad koncentration vid PTSD och OCD • NPY; oförändrad • TRH; normal i liqvor

Fig. 2.

Den kliniska konsekvensen av detta bör då vara att de kognitiva bortfall man ofta ser vid MDD (koncentrationssvikt och nedsatt verbalt minne) är mer normala vid GAD. Om en patient uppvisar kognitiva störningar vid GAD bör man misstänka att depressionsepisoder förelegat som samsjuklighet (alternativt att andra mekanismer än kortisol varit delaktiga i de bortfall som uppstått).

Ytterligare en kliniskt viktig distinktion mellan MDD och GAD berördes. Sömnmonstret uppvisar betydande skillnader, inte minst då det gäller REM-sömnen (den så kallade REM-latensen). Medan patienter med MDD oftast har påtagliga störningar av REM-sömnen liknar GAD-patientens sömnbild mer det normala sömnmonstret.

Charles Nemeroff konstaterade att det är skilda bansystem i hjärnan som är dysfunktionella vid MDD och GAD. Även om tillstånden kan dela vissa genetiska sårbarhetsfaktorer är det därmed inte samma sjukdom.

Ronald C. Kessler vid Harvard University, Cambridge, Massachusetts, diskuterade samsjuklighet utifrån en studie på drygt 8 000 patienter mellan åren 1990–1992 med MDD eller GAD. Livstidsprevalensen i studiepopulationen var för MDD 21,2% och för GAD 8,6 %. Man följde därefter patienterna i över tio år och registrerade återinsjuknande i MDD och GAD.

Kessler poängterade att det inte finns några belegg för att man får MDD för att man har GAD eller GAD för att man har MDD (vilket sannolikt ofta är en ”klinisk” uppfattning). Dock kunde man konstatera en sårbarhetsfaktor som uttrycktes följande;

Om man haft ett depressionsinsjuknande är risken för att insjukna i GAD nästan tre gånger så stor som förväntat i befolkningen. Samma siffror för depression gäller om man haft en episod med GAD.

Detta kan återspegla ett genetiskt samband vad gäller sårbarhet, även om man av detta inte kan dra slutsatsen att sjukdomarna är desamma.

Londonkonferensens föredrag och slutsatser kommer att publiceras under 2008 i en bok. För den GAD- och MDD-lystne väntar därmed några timmar av fördjupning i den mångåriga gåtan om depression blir ångest eller ångest blir depression.

Lars Häggström, överläkare
lars.haggstrom@halmstad.net

Är antidepressiva överanvända vid bipolär sjukdom?



CHRISTINA SPJUT

”*Antidepressants in Bipolar Disorder – Toward a Research-Based Consensus*” var en paneldiskussion mellan flera av våra största forskare på bipolär sjukdom. Professor Gary Sachs var moderator och övriga deltagare var Nassir Ghaemi, Lori Altshuler, Mark Frye, Frederick Goodwin och Robert Post.

Användningen av antidepressiva läkemedel vid bipolär sjukdom har länge varit accepterad och okontroversiell. Ändå har det knappast funnits några studier som ägnats åt att påvisa nyttan av detta. Eftersom personer med bipolär sjukdom i hög grad får diagnosen unipolär depression och den bipolära diagnosen i många fall dröjer i decennier, är det inte konstigt att de flesta av våra bipolära patienter har exponerats för antidepressiva under många år.

S. Nassir Ghaemi, Emory University, Atlanta, sammanfattade det aktuella kunskapsläget enligt följande:

- Antidepressiva läkemedel har biverkningar och medför en kostnad.
- Antidepressiva läkemedel medför både kända risker (akut mani, rapid cycling) och okända risker (suicidrisk) men kan ha en positiv effekt i en subgrupp av patienter.
- Antidepressiva läkemedel vid bipolär sjukdom ger en subsyndromal nytta d v s ger inte full remission.
- Befintliga data stödjer inte vår nuvarande frikostiga förskrivning av antidepressiva.

- Vi behöver mera forskning på psykosocial behandling av kronisk, subsyndromal depression vid bipolär sjukdom för att åtminstone på sikt kunna minska användningen av antidepressiva.

Lori L. Altshulers grupp från UCLAs Mood Disorders Research, Los Angeles, har studerat patienter med bipolär depression som behövt behandling med både stämningsstabilisatorer och antidepressiva för att bli återställda. Studien är prospektiv, men inte randomiserad och inte blindad. Man jämför hur det går för de patienter som avslutar sina antidepressiva inom sex månader respektive senare än sex månader. 70% av dem som fortsatte med antidepressiva fortsatte att vara eutyma, medan endast 36% av dem som avbröt sina antidepressiva undvek att återinsjukna. I studien ingick endast 14% av de patienter som ursprungligen utvalts för att ingå, eftersom så få som 50% av dem hade haft en positiv effekt av behandling med antidepressiva. Studien beskriver alltså en liten subgrupp av patienter som har nytta av både initial och fortsatt behandling med antidepressiva som tillägg till stämningsstabilisatorer. De som har nytta av fortsatt behandling med antidepressiva är de som är i remission inom tio veckor av behandling. Om endast partiellt behandlingssvar uppnås inom denna tid är senare remission inte sannolik. Valet av antidepressivt läkemedel är viktigt. Risker för switch är högre på venlafaxin än för sertralin eller bupropion och allra lägst för bupropion. Man noterade också att även minimala maniska symtom under depressionen ökade risken för antidepressivautlöst mani.

Frederick K. Goodwin, The George Washington University, Washington DC, påpekade ett stort antal felkällor i befintliga behandlingsstudier.

1. Psykiatriker exkluderar patienter av etiska skäl. Man byter inte behandling för patienter som är stabila på sin befintliga behandling.

2. De flesta studierna på behandling av bipolär depression är på bipolär I trots att bipolär II är betydligt flera. Man kan inte extrapolera resultat från bipolär I-studier till bipolär II-patienter, vilket ofta görs.
3. Man skiljer i studier inte mellan återfall i samma episod, vilket sker inom ett år, och mellan insjuknande i ny episod, vilket sker senare. Schougs gamla litiumstudier följde särskilt preventionen av nya episoder. Våra nya atypiska antipsykotika har följts under så kort tid att man endast kan bevisa att återfall i samma episod inte sker med dem.
4. 50% av patienter med bipolär sjukdom feldiagnostiseras som unipolära. Det borde vara rutin att intervjua anhöriga om både sjukdomsförlopp och hereditet.



Ge inte antidepressiva till personer med risk för att insjukna i bipolär sjukdom. Det föreslår Robert M. Post, The George Washington University.

Robert M. Post, The George Washington University, Washington DC, påpekade att personer med ett stort antal tidigare episoder liksom de med rapid cycling får ett dåligt svar på all behandling inklusive kognitiv terapi. Antalet episoder är associerat till kognitiv funktionsnedsättning och senare demens. Han menade att vi måste ändra vårt sätt att behandla bipolär sjukdom genom att redan tidigt ge rätt behandling och förebygga kommande episoder. Det han föreslår är:

Ge inte antidepressiva till personer med risk för att insjukna i bipolär sjukdom, d v s

1. Unga med depression, åtminstone <20 år
2. Kända bipolära
3. Depression med drag av mani (särskilt pratsamhet, psykomotorisk agitation, tankeflykt)
4. Rapid cycling
5. Kanske bör man avstå från noradrenerga antidepressiva?

Av de patienter som gick in i behandling i Stanley Foundation Bipolar Network (SFBN) förbättrades 40% inom 1½ år. Den viktigaste behandlingen är stämningsstabilisare. Utöver det berättar Robert Post att han ger sina patienter:

1. Metylfolat, som förstärker effekten av litium, kompenserar för anti-epileptikas negativa effekt och som även har effekt vid unipolär sjukdom. "And it doesn't hurt!"
2. Om patienten inte redan står på litium och lamotrigin, lägg till dem – bättre tidigare än senare.
3. Ge atypiska antipsykotika i stället för antidepressiva.
4. Om patienten fortfarande är deprimerad – ge kanske antidepressiva. Kanske.
5. Använd stämningslägesdagbok för kontinuerlig utvärdering.

Frederick K. Goodwin påminde om att

1. Nya episoder liksom episoder i rapid cycling kan vara enbart depressiva och att stämningsstabilisare som regel förhindrar

manier i första hand, inte depressioner. För att följa och utvärdera behandling behövs stämninglägesdagbok, så att inte korta, återkommande depressioner d v s rapid cycling missas.

2. Sömnen är mycket viktig vid bipolär sjukdom och det förefaller som att både SSRI och SNRI påverkar sömnmönstret negativt. Bupropion påverkar inte serotoninomsättningen och kan vara mera positivt att använda.
3. 50–60% av patienterna med akut bipolär depression svarar på behandling med lamotrigin och många svarar också på quetiapin.

Gary Sachs, Massachusetts General Hospital i Boston, menade att

1. Antidepressiva inte skall läggas till vid varje episod av bipolär depression. Psykosocial intervention kan vara viktig att använda sig av i högre grad, men framför allt är det viktigt att notera vad som inte fungerar och då välja en annan strategi.
2. Det är olämpligt att avbryta en behandling tvärt. All minskning av medicineringen skall ske stegvis och försiktigt. I många läkemedelsstudier avbryts en fungerande läkemedelsbehandling tvärt och det är det absolut säkraste sättet att akut trigga en sjukdomsepisod. Ingen god kliniker avbryter tvärt en behandling med vare sig en stämningsstabiliserare eller ett antidepressivt läkemedel.

Christina Spjut, överläkare
christina.spjut@comhem.se



Det är olämpligt att avbryta en behandling tvärt. All minskning av medicineringen skall ske stegvis och försiktigt, menar Gary Sachs, Massachusetts General Hospital i Boston.

Tidiga insatser vid misstanke om begynnande schizofreni



KERSTIN LINDELL

Tidig upptäckt och tidig behandling är för de flesta sjukdomar viktigt för att reducera både sjuklighet och dödlighet. Inom psykiatri har detta synsätt inte varit helt självklart. Det har funnits och finns tveksamheter kring nackdelarna med att bli identifierad att ha en psykisk sjukdom i tidigt skede. Skadar det mer än det gör nytta? Vet vi tillräckligt för att kunna identifiera ”rätt” patienter i tidigt skede? Leder en tidigarelagd kontakt med psykiatri till ökad stigmatisering och därmed följande utanförskap i samhället? Vilken nytta kan dessa unga människor ha av att få behandling i tidigt skede? På APA i Washington maj 2008 fanns ett symposium som tog upp frågan om tidig behandling av schizofreni under rubrik; *”Treating patients early: updates on the controversy”*.

På symposiet presenterades resultat från de kliniker i Nordamerika som under ca 15 år forskat på gruppen Ultra High Risk (UHR) eller prodromal schizofreni. Syftet med symposiet var att sammanfatta vad som kan ligga till grund för en klok och ansvarsfull bedömning i det enskilda fallet. Målet med forskningen har varit att lära sig mer om naturalförlopp, neurobiologi och vilka risker och möjligheter som är associerade med denna fas av sjukdomen. Flera studier med olika infallsvinklar har gjorts på gruppen UHR. Det har varit både naturalistiska studier, dubbelblinda behandlingsstudier och studier med neuroimaging och biologiska markörer som utförts och pågår.

De flesta patienter som får diagnosen schizofreni genomgår en period på månader till år där de uppenbarligen har ett behov av vård och behandling. Under denna period uppfylls oftast inte

diagnoskriterierna för ett psykotiskt tillstånd. Däremot kvalificerar personen i fråga sig ofta för en eller flera andra psykiatriska diagnoser. På några specialiserade kliniker har man följt personerna under denna period och behandlat ångest, depressiva symtom, sömnsvårigheter o s v enligt vanliga kliniska behandlingsprinciper.

Hur identifieras personer som är i prodromalfas?

Diagnostiken av prodromalfasen görs i första hand på kliniska observationer. Personen i fråga söker sig oftast till primärvård, någon vårdgivare som de har förtroende för, skolhälsovården eller akutpsykiatri. Det kan då vara ökande ångest, svårigheter att klara studier och arbete, känsla av personlighetsförändring och koncentrationssvårigheter som gör att personen söker hjälp. Ibland är det anhörigas oro för t ex förändrat beteende, bristande hygien, isolering som gör att man söker hjälp. De patienter som har blivit aktuella för att ingå i dessa klinikers forskning är de som själva sökt hjälp för någon form av psykiatrisk problematik och uppfyllt kriterierna för att vara i prodromalfas. Den kliniska bilden har då varit; hereditet för psykisk sjukdom, kortvariga psykotiska symtom eller gränspsykotiska symtom med funktionsnedsättning som gör att personen i fråga är hjälpsökande. Det kan vara bra att komma ihåg att det som för oss professionella ter sig som en oklar klinisk bild med många möjliga differentialdiagnoser att överväga är än mer obegripligt för den som drabbas och upplever sig själv som så förändrad. När man väl tar steget att söka hjälp så är det inte alltid så lätt att uttrycka sig och beskriva sina svårigheter och sin oro.

För att bedöma prepsykotiska symtom används på några centra en strukturerad intervjuetod; Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS). Här finns en möjlighet att på ett detaljerat vis skatta de tidiga psykotiska symtomen som överklighetskänsla, ovanligt tankeinnehåll, social isolering o s v. Skalan består av steg från 0–6 och steg 0–5 motsvarar steg 1–2 på PANNS-skalan, dvs. de steg som vi vid PANSS-skattning knappt uppfattar som tecken på manifest psykos.

Vilka fördelar finns för patienten med att vara med i studier av UHR?

Upplägget och vad man erbjuder på de olika klinikerna som ägnar sig åt forskning på gruppen varierar något. Generellt kan sägas att det är ett omfattande utbud som riktar sig både till patienten och till familjen. Case Management, kognitiv beteendeterapi, behandling av komorbida tillstånd, psykosocialt stöd, missbruksbehandling, läkemedelsbehandling både med antipsykotiska läkemedel när det är indicerat men också övrig psykofarmakologisk behandling, familjesamtal och psykoedukativa insatser för både patient och familj. Man lägger mycket kraft på att skapa en god allians med patienten bl a genom att erbjuda praktisk hjälp, vara flexibel med var och när kontakterna med teamet sker, utgå från patientens egen problemformulering o s v. Allt detta för att patienten ska känna sig trygg och bekväm nog att se fördelarna med kontakten med teamet.

I gruppen som bedöms vara i prodromalfas finns både de som kommer att utveckla schizofreni och de vars symtom klingar av. Av dem som gått in i forskningsprojekten på de olika klinikerna har 30–35% utvecklat ett psykotiskt tillstånd inom 1–2 år. För denna grupp som så småningom utvecklar ett klart psykotiskt tillstånd är förtroendet för det psykiatriska teamet av särskilt stort värde. Det är vanligt när de psykotiska symtomen blir starkare och allt mer tar över patientens föreställningsvärld att patienten då blir mindre hjälpsökande och mindre motiverad till behandling. I denna fas lämnar patienten forskningsprogrammet och går vidare i program för nyinsjuknade i psykos. För gruppen vars symtomatologi minskar och funktionsnivån återgår till den ursprungliga så lämnar de forskningsprogrammet med ny kunskap om sig själva och om hur de skall kunna hantera sin livsstress framöver.

Hur kan vi använda kunskapen om prodromalfasen vid schizofreni?

På symposiet var man mycket tydlig med att det inte finns tillräckligt med kunskap för att ge enhetliga behandlingsrekommendationer. Det behövs många fler välgjorda kliniska studier, ffa. avseende den farmakologiska behandlingen, innan det går att ge enhetliga rekommendationer. De största meningsskiljaktigheterna i omhändertagandet av personer i prodromalfas finns just kring medicineringen. De studier som gjorts med farmakologisk antipsykotisk behandling har alla haft brister och begränsningar, och i nuläget går det inte att ge några rekommendationer. Bedömningen av om och när det är dags att erbjuda antipsykotiska läkemedel får fortsatt göras utifrån en samlad klinisk bild, ”treatment as usual”. I någon studie har följsamheten vid antipsykotisk behandling varit mycket dålig och väsentligen sämre jfr när motsvarande grupp erbjöds antidepressiva läkemedel.

Det man dock kan säga är att unga människor som uppvisar misstänkta tecken på begynnande allvarlig psykisk sjukdom och är hjälpsökande bör erbjudas; regelbunden kontakt med god kontinuitet i ett psykiatriskt öppenvårdsteam, behandling enligt gängse behandlingsprinciper för de symtom som uppträder t ex ångest, depression och missbruk, psykoedukativa insatser kring sina symtom, symtomhantering och individuell information om aktuell symtombild både för egen del och för familjen. Genom att systematiskt erbjuda dessa ganska självklara insatser när vi sannolikt tidigare de patienterna som utvecklar ett allvarligt psykotiskt tillstånd tidigt. Vi kan då bidra till att minska konsekvenserna av sjukdomen. Här är utbildning av personal i primärvård och skolhälsovård av avgörande betydelse utöver att vi inom psykiatrin behöver vara uppmärksamma på ungdomar som söker oss med diffus problematik.

Kerstin Lindell, överläkare
kerstin.h.lindell@skane.se

Nya antipsykotika. Buprenorfin till unga. ADHD och forensiskt



LARS ERIKSSON

Antipsykotika

Jag menade i förra årets kongressrapport att det nog "våras för depoterna" och det intrycket kvarstår. Den benämning som man nu försöker arbeta in är förvisso "långverkande injektioner" (LAI) vilket nog kan vara bra med tanke på att även vissa slow-release-beredningar får depot som tillnamn.

Vid postersutställningen om schizofreni skulle cirka 20 stycken handlat om långverkande injektioner, de flesta om redan beprövade risperidon och uppföljaren paliperidon. Fem bidrag om olanzapin drogs tillbaka utan förklaring vilket väl måste tyda på att man drabbats av problem. Aripiprazol har ännu inte dykt upp i detta sammanhang men kanske dyker upp nästa år. En nykomling i sammanhanget var iloperidon som visade upp lovande resultat med 28-dagarsberedning.

Iloperidon (Fanapta® från Vanda) kan för övrigt bli nästa antipsykotikapreparat på den amerikanska marknaden. Det är ytterligare ett preparat i gruppen med effekt på dopamin och serotonin men gynnsam biverkningsprofil och möjligheten till att utveckla långverkande injektioner kanske innebär en potential.

Ett D2/D3-läkemedel är på gång men här redovisades endast tidiga data från farmakokinetik och säkerhet. Spännande med ett preparat med annan grundprincip liknande amisulprid som är stort i Frankrike men som Läkemedelsverket på diffusa grunder inte lät komma in i Sverige.

Paliperidon ER (Invega®) har ju nu funnits i ett år på den amerikanska marknaden och en hel del positiva resultat redovisades.

Svårigheten framöver blir väl framför allt att hävda fördelar mot risperidongenerika. Ett eventuellt lyft för preparatet kan komma i och med paliperidonpalmitatet som förefaller ha klara fördelar gentemot risperidoninjektionerna. Farmakokinetiken är mer traditionell och man talar här till och med om möjlighet till längre doseringsintervall än en månad.

Asenapin var i fokus både i posters och vid seminarier där resultaten från de stora registreringsstudierna presenterades. Sammanfattningsvis kan väl konstateras att förhoppningarna om en gynnsam biverkningsprofil tycks infrias och att effekten i de flesta studierna varit signifikant bättre än placebo och jämförbar med haloperidol, risperidon och olanzapin. Förhoppningarna om specifik effekt mot negativa symtom kan nog också komma att stämma med den kliniska effekten.

Forensiskt

Ett mindre antal sessioner av varierande kvalitet tog upp rättspsykiatriska frågor. Professor Doug Mossman, Wright State University i Dayton, Ohio, diskuterade i en bejublade föreläsning med musikaliska inslag i Tom Lehrers anda svårigheter i riskbedömningar och när/om man som terapeut ska agera när en hotbild framkommer. Vi har ingen definitiv tröskel när vi förväntas agera, ingen allmänt accepterad risknivå menade han.

Vid ett seminarium under ledning av John Monahan diskuterades bedömningar av och försök att minska våld från patienter med schizofreni. Inledningsvis konstaterade ordföranden att våld från patienter med bipolär sjukdom, depression eller personlighetsstörning faktiskt är vanligare än bland patienter med schizofreni. När man bedömer farlighet bör man väga in vem patienten är, vad han har gjort, vad han har för övrig belastning (t ex missbruk) och vad man gjort mot honom.

Från CATIE-studien har man kunnat se hur höga poäng på PANSS positiva delskala korrelerar med våld medan höga poäng på

PANSS negativa del minskar risken för våld. Det som framför allt slår ut som ökad risk är beteendeproblem i barndomen. Vad gäller medicinering var denna viktig men mellan de olika preparaten fanns inga signifikanta skillnader.

Diskussionen om tvång i öppen vård förefaller gå i samma banor i USA som i Sverige. Efter olika tragiska våldsdåd har de flesta delstater en lagstiftning som möjliggör visst tvång under öppenvårdsuppföljning och i en studie kunde man konstatera att detta lett till färre och kortare inläggningar. För att fungera krävs dock en tät öppenvårdskontakt. Åsikten att tvånget i sig kan provocera ilska och våld framfördes också och synpunkten att tiden under tvångsvård bör utnyttjas för motiverande insatser t ex genom motiverande samtal för att skapa en arbetsallians som kan bära även efter att tvånget avslutats.



Prevalens av ADHD i skolåldern ligger mellan två och tio procent.

Hur man hanterar våld på avdelningar inom den tyngre vården diskuterades av Krakowski som jämfört behandling med haloperidol med klozapin och olanzapin. Det visade sig, vilket stämmer med tidigare erfarenheter, att klozapin fungerade klart bäst följt av olanzapin. Detta är intressant eftersom man ibland möter den inställningen att när det gäller svåra och farliga patienter då ska man ta till de gamla beprövade neuroleptikapreparaten.

Skolskjutningar diskuterades i ett seminarium med deltagande av sociolog, psykiater och FBI-agent. Små slutna samhällen ”där ingenting händer” har varit platsen för flera skolskjutningar och retrospektivt kunde konstateras att där funnits klara varnings-signaler som inte lett till åtgärd. Flera av de unga förövarna har varit mycket aktiva på nätet och i bloggar klart varnat för sina planer. Nätet kan också ha fungerat som en smittkälla för ”copy-cats”

Behandling av heroinberoende ungdomar

Professor George Woody, University of Pennsylvania, pratade på detta för oss i Sverige något kontroversiella tema. Hos oss anser ju Socialstyrelsen att man ska vara fyllda 20 år innan substitutions-behandling med buprenorfin får inledas.

I vanliga fall behandlas unga opioidberoende personer med avgiftning och psykosociala åtgärder. Emellertid har man i USA och så även i Sverige och övriga världen sett en nedåtgående trend i fråga om ålder, med opiatberoende även ned i 15–16 årsåldern. Frågan infinner sig naturligtvis om det är möjligt och om så är fallet hur blir resultatet vid behandling med ersättningspreparatet buprenorfin, som är en partiell agonist på opioidreceptorerna.

Med detta som bakgrund valde man att i samarbete med National Institute on Drug Abuse (NIDA) genomföra en kontrollerad klinisk studie. Skälet att inte använda metadon istället för buprenorfin var att metadon är förknippat med större risker och har en större beroendepotential, samt att buprenorfin anses lättare att använda i både slutna och öppenvård.

Det var inte så lätt att hitta centra som hade möjlighet att delta, många hade inte så unga patienter och i en del fall var tveksamheten för stor.

Av 234 screenade ungdomar randomiserades 152 stycken till endera 12 veckors buprenorfin/naloxon behandling med uttrappning under vecka 9–12 och med samtidig gruppterapi eller till endast en två veckors avgiftning och samtidig psykosocial behandling.

Medelåldern var 19 år, 27 stycken under 18 och en bara 15 år!

Primära utfallsmått var retention, dvs kvarstående i behandling samt förekomsten av positiva urinprover. Tilläggas bör att dessa är de mått som i stort sett alltid används när behandling av beroende utvärderas.

Resultatet avseende urinprover skilde sig signifikant mellan de två grupperna till buprenorfingruppens fördel. Retentionen var 20% i avgiftningsgruppen och dryga 70% i buprenorfingruppen. Man kan emellertid se en ökning av antalet positiva urinprover i buprenorfingruppen efter vecka 9, vilket förklaras med att det är då man börjar att trappa ut preparatet.

Vid självrapportering av opioidintag skiljer det sig också signifikant mellan grupperna.

I avgiftningsgruppen så rapporterar cirka 60% av patienterna att man tagit opioider, i buprenorfingruppen är motsvarande siffra 22%.

Den vanligaste biverkan som rapporterades under studiens gång var huvudvärk (16–21%), frekvensen av övriga biverkningar var under 10%.

Slutsatsen enligt författaren och huvudansvarige prövaren är:

- Både primära och sekundära resultatmått utfaller till stark fördel för buprenorfingruppen.
- Det saknas belägg för att buprenorfin skulle ge någon påverkan på leverfunktionen.
- Studien visar inte hur länge behandlingen optimalt skall fortgå.

- Man skall inte hasta fram en total drogfrihet utan fortsätta med substitutionsbehandling som avslutas med en individuellt anpassad successiv nedtrappning.

ADHD – måste man testa ?

Att farmakologisk behandling av ADHD och då främst med stimulantia är mycket ”hett” i USA återspeglades i ett antal symposier och seminarier samt inte minst på utbudet på mässan. Vad som jag fann särskilt intressant var att man inte rekommenderade rutinmässig testning av ADHD-patienterna utan endast fann detta nödvändigt vid exempelvis inlärningsproblem. Detta kan jämföras med den praxis som utbildats i Sverige där vi lägger massor av tid och pengar på testning och därigenom försenar och fördyrar behandling av patienter där diagnosen kan vara helt klar utifrån status, anamnes och uppgifter från föräldrar och lärare.

Ett intressant studiefynd var att ungdomar som fått farmakologisk behandling med stimulantia löpte mindre risk att utveckla drogmissbruk.

En intressant ny beredningsform för metylfenidat är plåster.

Lars Eriksson, överläkare

lars.eriksson@vgregion.se

Sömn och sömnbesvär



LENA MALLON

*“I sleep like a baby.....
I wake up after 2 hours,
I cry, I fall back to sleep,
I wake up after 2 hours”*

Under APA-mötet i Washington belystes sömn och sömnproblematik på ett par bra symposier. Beskrivningen ovan av insomni gavs på symposiet *“Sleep and sleep disorders across the life cycle: What psychiatrists need to know.”*

Sömn under uppväxten presenterades av dr David Neubauer, John Hopkins University, Baltimore. Nyfödda sover ca 15 timmar per dygn och nästan hälften av sömnen är REM-sömn. Sömntiden minskar successivt under uppväxten. Under tonåren behövs 8,5–9,5 timmars sömn och andelen REM-sömn har då minskat till 15–20%. Under tonåren är sömnbrist ett vanligt problem som oftast orsakas av försenad sömnfas och dålig sömnhygien. Insomnia förekommer också i tonåren. I en nyligen publicerad studie ⁽¹⁾ följde man drygt 4 000 ungdomar 11–17 år under ett år. Man fann att under året fick 14% sömnbesvär och 5,5% sömnbesvär med dagtrötthet och dagsömnighet. Av dem som fick sömnbesvär blev nästan hälften av besvären bestående (46%) och av dem som fick sömnbesvär med dagtidssymtom blev ungefär en tredjedel (35%) kroniska besvär. Författarna drog slutsatsen att bland ungdomar är sömnbesvär ett allvarligt problem med hög incidens och risk för kronisk utveckling.

Bland vuxna är förutom insomni, restless legs syndrom (RLS) och obstruktiv sömnapné (OSA), de vanligaste sömnsjukdomarna. En genomgång av dessa sjukdomstillstånd gav dr Dimitri Malkov, Thomas Jefferson University, Philadelphia.

RLS är en klinisk diagnos baserad på symtom i form av obehagliga känslöförmågelser (myrkrypningar) i benen kombinerat med ett starkt behov av att röra på benen. Besvären uppträder huvudsakligen eller endast vid vila och avtar när individen rör på sig. De är oftast besvärligast på kvällen och under natten. Prevalensen är 5–10%, vanligast bland kvinnor och förekomsten ökar med stigande ålder. Behandlas med levodopa (Madopark®, Sinemet®) eller dopaminagonister (Sifrol®, ADARTREL). Antidepressiva läkemedel (både SSRI och tricykliska) kan utlösa besvär.

Risikfaktorer för OSA är manligt kön, övervikt, stigande ålder, hereditet, bruk av alkohol och lugnande medel och rökning. För psykiater är det viktigt komma ihåg att patienter med schizofreni ofta är överviktiga och har OSA. Man har funnit att schizofrenipatienter med långvarig neuroleptikabehandling har hög risk för OSA. Dessa patienter bör naturligtvis utredas för eventuell förekomst av OSA.

När det gäller kvinnor ökar förekomsten av OSA efter klimakteriet till 25%. Dessa postmenopausala kvinnor är sällan överviktiga eller rökare. De söker inte för snarkningar utan oftast för insomni och dagtrötthet! OSA hos kvinnor förefaller påverka REM-sömn mer än hos män och kvinnorna drabbas ofta av nedstämdhet och kognitiva problem. Orsaken till denna könsskillnad är okänd. OSA risken minskar hos de kvinnor som behandlas med HRT (hormone replacement therapy).

Dr Milton Erdman, University of San Diego, pratade om sömnbesvär hos äldre. Han menade att det fortfarande är en utbredd uppfattning att äldre behöver mindre sömn än vuxna. Han hävdade att det är förmågan att sova som är nedsatt hos

äldre. Många äldre klagar över dagtrötthet som en konsekvens av insomni. Dr Erdman sa att om vi verkligen behövde mindre sömn när vi blir gamla skulle gamla personer vara pigga och alerta trots litet sömn, och så är ju inte fallet. Prevalensen av frekventa insomningsbesvär, svårigheter att bibehålla sömnen och/eller tidigt morgonuppvaknade är 43% bland äldre. Besvären är ofta kroniska. I en 2-års uppföljning av äldre hade 83% av dem med svår insomni fortsatta besvär efter 2 år ⁽²⁾. Bland äldre är, som tidigare nämnts, också RLS och OSA vanligt och förtidig sömnfase kan vara ett problem.

Ett annat sömnsymposium hade temat "Sleep-Wake disorders: Too much arousal, too little arousal or both?" Dr Daniel Buysse, University of Pittsburgh, påpekade vikten av att skilja mellan insomni och sömnbrist när man tar anamnes.

	Insomnia	Sömnbrist
Möjlighet att sova	Adekvat	Minskad
Förmåga att sova	Minskad	Adekvat

Förutom anamnes rekommenderades användning av frågeformulär och sömndagbok vid utredning av insomni. Aktigrafi kan utnyttjas, men sällan blir utredning med polysomnografi nödvändigt. Utöver rutinlabprover bör man kontrollera s-ferritin och s-järn med tanke på RLS och mäta vikt och halsomfång med tanke på OSA. Insomni är vanligt vid olika somatiska sjukdomar och skall betraktas som en "egen sjukdom" som kräver diagnos och behandling. Alltfler undersökningar visar på värdet av psykologisk behandling (KBT) vid insomni.

När det gäller läkemedelsbehandling var fokus på de nya melatoninläkemedlen, varav vi kommer att få tillgång till en del i Sverige. Melatonin är ett "mörkerhormon" som syntetiseras i corpus

pineale under natten och syntesen av melatonin går via tryptofan och serotonin. Äldre individer har en klart lägre melatonin topp jämfört med yngre (se bild 1) och tillförsel av melatonin har visat sig förbättra upplevd sömnkvalitet. I USA finns en melatoninreceptoragonist, Rozerem (ramelteon). Agomelatin är ett antidepressivum som är en melatoninagonist i kombination med en 5-HT₂ antagonist. Circadin (prolonged-release melatonin) har nyligen blivit tillgängligt i Sverige och har indikationen insomni hos personer över 55 år.

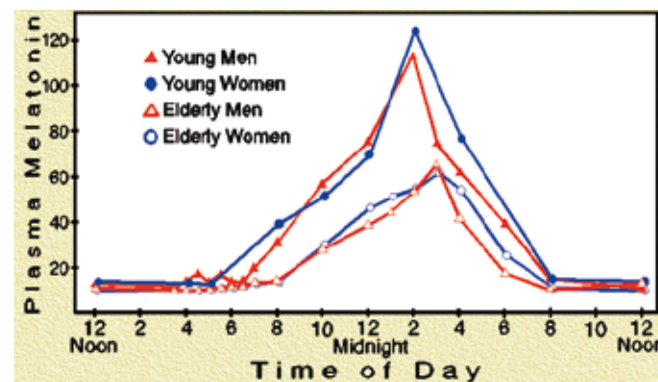


Fig 1. Insöndring av melatonin hos yngre respektive äldre män och kvinnor.

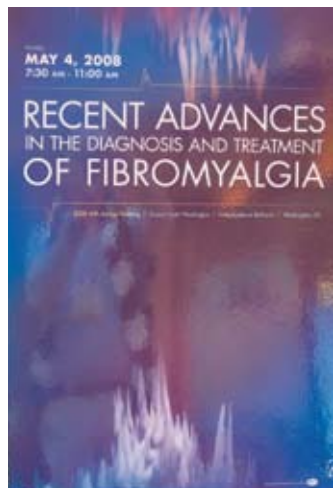
Referenser:

1. Roberts RE et al. Sleep, 2008
2. Katz DA et al. Arch Intern Med, 1998

Lena Mallon, överläkare
lena.mallon@ltdalarna.se

Finns fibromyalgi?

HERMAN HOLM



Inbjudan till ett av APA:s symposier om fibromyalgi.

Om ni någon gång vill ha igång en häftig diskussion så räcker det ofta med att lite öppet ställa frågan "Finns fibromyalgi"? Ofta kommer skarpa argument både för och emot ibland kan samtalen riskera att haverera. Förmodligen för att frågan inte är helt lätt att besvara. Bara denna randanmärkning kan ibland få vissa kollegor att se rött – det finns ju vedertagna kriterier – och så är diskussionen igång igen.

I USA finns det ett läkemedel som av FDA är godkänt på indikationen fibromyalgi – pregabalin, mer känt under namnet Lyrica. Således fanns fler symposier som tog upp behandling av fibromyalgi.

Jag ska med en gång erkänna att jag tillhör de mer skeptiska till fibromyalgidiagnosen – men nu erbjöd sig ett gyllene tillfälle att dyka lite djupare. Således iväg till satellitsymposiet "*Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Fibromyalgia*".

Översikt fibromyalgi

Det hela inleddes med en orienterande översikt kring fibromyalgins historia som gavs av Daniel Clauw. Doktor Clauw är professor i reumatologi vid universitetet i Michigan och har ägnat de senaste 15 åren i huvudsak till forskning om fibromyalgi, kroniskt trötthetssyndrom och Gulf War syndrom.

Det var en kunnig och fascinerande framställning kring att det självklart förmodligen alltid funnits personer med kronisk långdragen muskulär smärta. I början av 1900-talet myntades begreppet fibrosit och kom 1970 att ersättas av fibromyalgi eftersom någon inflammatorisk (-it) aktivitet inte kunde uppmätas. 1990 fastslog The American College of Rheumatology de ännu gällande diagnoskriterierna som kan sammanfattas med långdragen muskulär smärta, smärta vid palpation av elva eller fler av 18 fastställda så kallade tender points. Smärtan måste vara spridd till både övre/nedre respektive höger och vänster kroppshalva. Trötthet, sömnsvårigheter och många andra associerade symtom är vanligt.

Doktor Clauw talade om att det skett ett paradigmskifte vad gäller synen på fibromyalgi. Från att ha varit en separerad sjukdom med fokal smärta till att vara en del i ett större spektrum där många somatiska och psykiska symtom ingick. Han visade en bra bild som sammanfattade detta och sa att det där med tender points inte var så centralt – fibromyalgipatienterna har som regel ont överallt. De har en hyperalgesi/allodyni. Med hyperalgesi avses en ökad intensitet och långvarighet av smärta vid retningar som normalt framkallar smärta och med allodyni menas smärta vid normalt inte smärtsamma retningar.

Det finns stor överlappning mellan exempelvis fibromyalgi, kroniskt trötthetssyndrom och somatoforma syndrom. Det finns också en stor mängd komorbida symtom från i stort sett alla organ-system (GI-symtom, inte minst IBS, irritable bowel syndrome), hypotension, interstitiell cystit, parestesier med mera.

Den nu huvudsakliga hypotesen är att det rör sig om ett tillstånd där dels smärtimpulser lättare överleds till hjärnan och att det samtidigt finns bortfall av hämmande inhibitorisk aktivitet i nedåtgående nerver som ofta har serotonin och noradrenalin som signalämne. Det är lätt att se hur en ond cirkel kan bildas.

Det vi har är en diagnos där det inte finns några objektiva fynd

(lab eller röntgen) som kan fastställa diagnosen. Det är ett rent kliniskt syndrom baserat på anamnes och status. Den muskuloskeletala smärtan har sorterat in fibromyalgin under reumatologin. I USA utgörs cirka 20% av patientstocken hos reumatologerna av just fibromyalgipatienter. Tillstånd utan objektivt fastställda positiva test med mycket symtom brukar hamna inom psykiatrin och kanske en förklaring till den nuvarande situationen är den tidigare tanken om att detta skulle vara någon form av mjukdelsreumatism vilket det inte är. Det rör sig snarare om en neurologisk ökad känslighet både i det perifera och också det centrala nervsystemet. Är det männe en neurologisk sjukdom?

Fibromyalgi – vad kan man göra

Flera efterföljande talare gick systematiskt igenom olika dokumenterade behandlingsstrategier. Mot slutet av symposiet tyckte



Att promenera ett par gånger om dagen har visat sig vara framgångsrikt i behandling av fibromyalgi.

jag nog att det gick att urskilja en del tydliga strategier för vad som kan vara framgångsrikt.

Samtliga talare framhöll att fibromyalgi är ett multimodalt tillstånd och kräver multimodal behandling. Den ickefarmakologiska komponenten i behandling kan bestå av en lagom dos aerob träning, exempelvis 30 minuter låg till moderat belastning (t ex promenad) ett par gånger om dagen. Detta har visat sig i flera studier vara framgångsrikt jämfört med kontrollgrupp. Utbildning kring tillståndet samt KBT finns det också stöd för.

När det gäller farmaka finns inget dokumenterat stöd alls för antiinflammatoriska preparat som ju många av dessa patienter använder. Det är inte ovanligt att en del av patienterna står på opioider och inte heller här finns någon evidens trots flera studier. Tvärtom kan det vara så att opioider förvärrar symtomen genom en neuroadaptiv process som leder till ökad aktivitet i smärtbärande nerver ("nociceptive output").

Antidepressiva läkemedel kan ha en plats framförallt för att hjälpa till att förbättra sömnen och här kan en lågdos av ett tricykliskt läkemedel vara indicerat. När det gäller antidepressivas analgetiska effekter så har SNRI och tricykliska fördelar framför SSRI. Vi kan sannolikt förvänta oss att duloxetin framöver kommer att registreras på smärtindikation.

Sist men inte minst: Hur är det nu med Lyrica – symposiet sponsras ju av tillverkaren. Jo, det finns övertygande dokumentation om effekt jämfört med placebo. Man tror att verkningsmekanismen ligger i att öppnandet av kalciumkanaler i vissa nervändslut leder till minskad frisättning av bland annat substans P och glutamat, vilket i sin tur ger minskad insignal av smärta till CNS.

Egna reflektioner

Visst finns det många människor som har ont precis på det sätt som beskrivs i kriterierna för fibromyalgi. Prevalensen ligger i många

undersökningar på ett par procent i befolkningen och eftersom det är stor könsskillnad med tio gånger högre förekomst hos kvinnor talar vi om storleksordningen var 30:e vuxen kvinna.

Det är också tydligt att det inte finns en bakomliggande orsak utan att det rör sig om kombination av genetik och utlösande trauma som kan vara både av fysiologisk och psykologisk natur. Det visar sig också att den egna uppfattningen och förmåga att hantera exempelvis en kronisk smärta har stor betydelse. Flera undersökningar har visat att det som regel finns en obalans i det autonoma nervsystemet med en låg aktivitet i det parasympatiska systemet och en hög aktivitet i det sympatiska. Man bränner så att säga sitt ljus i bägge ändar. En del ser ut att falla ut i en kronisk värkproblematik som ibland uppfyller alla kriterier för fibromyalgi med elva eller fler ömmande tender points. Andra blir trötta som vid kroniskt trötthetssyndrom. Hos återigen andra dominerar bilden av sömnstörning, ångest och depressivitet.

Vi kan skruva på nervsystemet med diverse farmaka men den senaste tidens utveckling pekar allt mer mot att vi behöver fler verktyg. Kognitiv beteendeterapi verkar ju vara ett verktyg som går att använda till många vitt skilda tillstånd, fysisk aktivitet likaså. Nästa steg kanske är att preventivt se till att inte hamna i denna obalans och lära oss att se både risker och kanske också kunna identifiera riskgrupper för ett mer preventivt arbetssätt.

Efter att ha sett reklamfilmen om Lyrica som pumpas ut i de flesta amerikanska TV-kanaler "*If you have fibromyalgia ask your doctor if Lyrica is right for you*" – "*it's the first FDA-approved treatment that can help relieve my fibromyalgia pain*" så är jag övertygad om att det är vi i verksamheten – vi som möter olika patienter – som måste föra fram denna mer integrerade syn på hälsa/ohälsa och vad vi kan göra åt den.

Herman Holm, överläkare
herman.holm@telia.com