

APA 2009 • SAN FRANCISCO

American Psychiatric Association

Shaping Our Future: Science and Service



Personliga reflektioner
från en svensk delegation

Inledning

Det 162:a årsmötet för the American Psychiatric Association (APA) ägde rum i San Francisco på den amerikanska västkusten. Mottot var *"Shaping Our Future: Science and Service"*, vilket kan lämpligen översättas som *"Vår framtid formas genom vetenskap och vård"*.

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 nyheter kring bl a diagnostik och behandling av bipolär sjukdom, schizofreni, beroende/missbruk, m fl.

Årets möte hade föregåtts av diskussioner om relationer mellan APA och läkemedelsindustri och mötet präglades också av de beslut man fattat i samband med detta. Det var färre industrisponsrade aktiviteter än vanligt inklusive de annars alltid så välbesökta frukost- och kvällsmötena. Hur kommer framtida APA-möten att se ut? Lars Häggström och Christina Spjut reflekterar kring detta i sina respektive avsnitt.

På APA-mötets första dag överraskades i alla fall vi europeiska deltagare av en relativt stor demonstration mot detta årsmöte och psykiatri i största allmänhet. Demonstrationen arrangerades av de välorganiserade och högljudda amerikanska scientologerna med flera. Demonstrationen bevakades av polis och förlöpte relativt lugnt utan några våldsaktioner.

Denna kongressrapport är den nionde 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 2009:s års sammanställning.

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: Jiri Prochazka där inget annat anges.
Projektledning, grafisk form och produktion: LTS Kommunikation.
Repro och tryck: Palmeblads Tryckeri, Göteborg.



En stor demonstration mot årsmötet och psykiatrin i största allmänhet arrangerades av de välorganiserade amerikanska scientologerna med flera.

Innehåll

SID 6. Bipolär sjukdom i livsperspektiv, depression och ångest

LARS HÄGGSTRÖM
överläkare Halmstad

SID 12. Psykiatri enligt Hippokrates?

CHRISTINA SPJUT
överläkare Stockholm

SID 16. Schizofreni/nya antipsykotika, forensiskt och brott kopplade till Internet (cyberstalking)

LARS ERIKSSON
överläkare Göteborg

SID 20. Den senaste forskningen om alkoholmissbruk och komorbiditet

MAJ-LIZ PERSSON
överläkare Stockholm

SID 28. Behandling av opioidberoende (uppdatering med fokus på buprenorfin/metadon)

JIRI PROCHAZKA
Schering-Plough AB

Bipolär sjukdom i livsperspektiv, depression och ångest



LARS HÄGGSTRÖM

Från den legendariska Golden Gate-bron är utsikten storslagen ut mot fängelseön Alcatraz. Strömmarna i vattnet runtom är så starka att det en gång var svårt att rymma. Från bron har över 1 200 människor hoppat för att ta sina liv. Det finns inga höga staket utmed bron. Det är enkelt, även för den kortvuxne, att ta ett steg över och hoppa. Så gjorde en person under APA-kongressen. Trafiken stannade ett tag. Sedan var allt som vanligt.

Ungefär samtidigt som hopparen slog i vattnet, knäckte ett flertal av kroppens ben och drogs ner i strömmarna, satt ett hundratal psykiatrer och några av världens experter på självmord och diskuterade varför folk hoppar. Man kan se det som en symbolisk bild av den svenska debatten om en metafysisk ”nollvision” i kontrast till den praktiska verkligheten. Man kunde önska att hopparen i stället höll det avgörande föredraget.

Av dem som tar sitt liv har 80% haft en tydlig depression. Sannolikt är det fler. Mörkertalet finns för de ”oförklarliga” självmorden. Detta drabbade nyligen en god väns son. Han var aldrig behandlad, men hängde sig. I analysen efteråt tonade ändå en depression upp sig. Av dem som tar sitt liv, ofta ”oförklarligt”, på grund av depression är sannolikt fler bipolärt än unipolärt sjuka. Bipolariteten, främst bipolär II, är dock inte alltid diagnostiserad.

Bipolär sjukdom och metabolt syndrom

Vid ett av de fåtaliga företagssponsrade symposierna vid kongressen fokuserades på Bipolär sjukdom under ”livscykeln”; från barndom till ålderdom.



Från den legendariska Golden Gate-bron är utsikten storslagen. Men över 1 200 människor har hoppat från bron för att ta sina liv.

I sista föredraget diskuterades resultat i en studie på 20 018 personer med bipolär sjukdom i Ohio under åren 1998–2002. Under dessa år avled 3% av patienterna, med en medelålder på 47,7 år, (man preciserade tyvärr inte hur många som hade diagnosen Bipolär I eller Bipolär II).

En statistiskt skrämmande slutsats var att personer med bipolär sjukdom i medeltal dör 25 år tidigare jämfört med befolkningen i stort. 21% dog på grund av hjärt- och kärlsjukdom, 18% på grund av självmord och 14% på grund av olyckor. Lite överraskande var alltså hjärtsjukdom en vanligare dödsorsak än självmord. Detta relaterades till metabola störningar på grund av behandling med antipsykotiska läkemedel, främst några av de nya ”atypiska” medlen.

I en sammanställning av prevalensen för metabolt syndrom från fyra större studier var det personer med diagnoserna schizofreni och bipolär sjukdom som statistiskt klart skiljde sig från populationen i stort. Personer med diagnosen unipolär depression eller ångestsjukdom skilde sig inte alls.

Hos personer med bipolär sjukdom är fetma korrelerat till fler antal insjuknanden, längre duration av episoderna och tidigare återfall. Ökat BMI (Body Mass Index) förefaller olyckligtvis också innebära en sämre effekt av stämningsstabiliserande medicin. Flera återfall i depression – som hos patienter med bipolär sjukdom ofta innefattar symtom som energiförlust, trötthet, inaktivitet och ökat sömnbehov – gör också att den fysiska aktiviteten avtar vilket bidrar till viktuppgången.

Slutsatsen är att de vanligaste dödsorsakerna på gruppnivå hos personer med bipolär sjukdom borde gå att undvika eller minska påtagligt om; man behandlar så att metabola riskfaktorer inte uppstår och om man behandlar så att antalet självmord minimeras. Det är inte rimligt att en grupp individer i samhället, med en behandlingsbar sjukdom, i medeltal har 25 års kortare livslängd. Det hade aldrig accepterats om det gällt en internmedicinsk sjukdom.

Att i första hand använda läkemedel som ger minst viktuppgång och alltid informera om och ha program för kostrådgivning och fysisk aktivitet, är något som bör kunna tas med i lokala vårdprogram för schizofreni och bipolära sjukdomar.

Ångest och depression

En faktor som starkt är knuten till självmordsrisk, vid både unipolära och bipolära affektiva sjukdomar, är stark ångest. Uttalade ångestsymtom förefaller slå ut de kognitiva resurserna och personer som i sista stund räddats från att suicidera brukar just påpeka; ”jag kunde inte tänka”.

Ett symposium med titeln ”*Anxious Depression*” borde därför kunna precisera denna problematik, och gjorde det delvis. Flera studier har konstaterat att svåra ångestsymtom vid depression är förknippade med ett antal faktorer: Ett allvarigare sjukdomstillstånd, tidigare debut och yngre medelålder i sjukdomsgruppen, mer risk för ett kroniskt sjukdomsförlopp med fler återfall, sämre psykosocial funktionsförmåga och större risk för självmord. Genetiskt finns en gemensam känslighet för depressions- och ångestsjukdom. I en grupp med generaliserad ångestsjukdom som primär diagnos finns en tre gånger ökad risk att drabbas av depression jämfört med befolkningen i stort. För dem som drabbats av depression som primärdiagnos är riskfaktorn för ångestsjukdom senare i livet densamma, dvs förhöjd med 3 gånger.

Arv och miljö

En intressant hypotes som man refererade till var kombinationen av genetisk sårbarhet och tidig psykosocial stress, kopplat till utvecklandet av ångestsymtom. Stein et al¹⁾ fann att en specifik genotyp (S/S) av serotonintransportören i kombination med svårt barndomstrauma, gav just uttalade ångestsymtom senare i livet.

De regioner i hjärnan som diskuterades var, inte överraskande, amygdala och anteriora cortex cinguli, och den känsliga balansen dem emellan. Man kan tänka sig att det är denna balans – mellan emotion och kognition – som störs tidigt vid en kombination av genetisk sårbarhet och trauma.

Behandlingsmässigt var det inga överraskningar som presenterades. Amerikansk psykiatri lever nu i efterdyningarna av STAR*D studierna och det mesta refereras till dem. Det handlar alltså om antidepressiv medicinering i olika kombinationer. Man tog inte upp stämningsstabiliserande medicin som tillägg vid recidiverande depression, vilket borde ha fått ”litiumprofessorn” från Århus –

Mogens Schou – att vilja återvända till livet. Hans sista hälsning till psykiatrivärlden var just att aldrig glömma litium vid recidiverande affektiv sjukdom, antingen den var uni- eller bipolär.

Kognitiv psykoterapi

Bland psykoterapeutiska behandlingsmetoder var det naturligtvis kognitiv terapi som dominerade. Intressant var att man berörde problemet med att flera psykoterapistudier vid depression eller ångestsymtom, har väntelistpatienter som kontrollgrupp, något som svenska Socialstyrelsens tjänstemän och expertgrupp verkar ha duckat för. Flera studier går alltså inte att jämföra med de farmakologiska. Vid mild till måttlig depression (vilket nästan aldrig definieras vad det är, varken på Socialstyrelsen eller på APA) har dock kognitiv psykoterapi varit likvärdigt med en SSRI-behandlad grupp. Möjligen finns också effekt vid svårare depression. Intressant är att det kan finnas en återfallsprofylaktisk effekt av kognitiv terapi, men åter vill man se studier som håller samma standard som läkemedelsstudier. Vad som ytterligare påpekades var att även om flera patienter blir bättre i studierna så är det betydligt färre som når remission. Och det är kanske det som bör fokuseras på bättre framöver. Remissionsbegreppet är det enda hållbara i ett längre perspektiv, för att skydda patienten från framtida kognitiva besvär och allt tätare återfall. Många frågor är ännu obesvarade med det perspektivet.

Tunnare program

APA-kongressen i San Francisco var tunnare med mindre utbud än vi varit vana vid. En anledning kan vara att samarbetet med läkemedelsindustrin har skurits ned ordentligt. Ett symposium handlade om APA:s relation med industrin framöver. Till kommande år verkar de välbesökta morgon- och kvällsseminarierna, som alltid varit företagssponsrade, försvinna helt. Det hela

har lite ”amerikanskt” över sig – antingen eller; antingen stora symposium med frukost/middagar eller också inga symposier alls. Den gyllene medelvägen verkar man ha uteslutit, vilket kan innebära att flera framstående prekliniska och kliniska forskare som varit med på industrisponsrade seminarierna inte kommer i samma utsträckning. Det blir ett annorlunda APA, med mer kurser som man tar betalt för. Kanske också mer tillrättalagt för en amerikansk publik?

1) Neuropsychopharmacology 2008;33:312-319

Lars Häggström, överläkare

lars.haggstrom@halmstad.net



Det var färre industrisponsrade aktiviteter på årets APA-kongress. Kommande år verkar de välbesökta morgon- och kvällsseminarierna försvinna helt.

Psykiatri enligt Hippokrates?



CHRISTINA SPJUT

Vi är vana vid att tänka oss den moderna psykiatrins födelse med Sigmund Freud ungefär. Men psykiatrins rötter ligger betydligt längre tillbaka i tiden. Redan på Hippokrates tid fanns i den medicinska litteraturen goda beskrivningar av olika psykiska sjukdomar och deras prognos. Många av beskrivningarna äger fortfarande giltighet nästan 2 500 år senare.

Vid 2009 års APA-kongress pratade professor S. Nassir Ghaemi från Tufts Medical Center in Boston, Massachusetts, över temat *”Towards a Hippocratic Psychopharmacology”*, dvs han lyfte fram de principer enligt vilka Hippokrates arbetade och menade att detta klassiska men samtidigt moderna diagnostiska sätt att arbeta med medicinska frågeställningar behöver få en renässans.

Hippokrates föddes cirka år 460 före Kristus som son till en präst i Asklepiens tempel, som ju var helgat botande av sjukdomar. Han blev en mycket känd läkare i hela den hellenska världen och även utanför den. Hippokrates rensade ut religiösa orsaker till sjukdom, beskrev psykologiska orsaker till psykisk funktionsstörning och fastställde att både epilepsi och psykisk sjukdom hade sitt säte i hjärnan. Han menade också att den enda vägen till ökad medicinsk kunskap är observation av sjukdomarna.

Hippokrates lyfte fram nödvändigheten av att läkaren observerade sjukdomar för att kunna dela in dem i huvudsakligen tre grupper: sjukdomar som var självläkande, sjukdomar som var obotliga och sjukdomar som var behandlingsbara. Läkaren skulle endast

”Efter förmåga och omdöme skall jag vidtaga dietetiska anordningar till gagn för de sjuka, och vad som kan skada eller göra dem ont skall jag söka avvärja.”

HIPPOKRATES ED.

Hippokrates levde ungefär från 460 f.Kr. till 370 f.Kr och kallas läkekunstens fader på grund av sina bestående bidrag som grundare av den hippokratiska medicinska skolan.

ägna sig åt att behandla de sjukdomar som var behandlingsbara. Ghaemi menade att psykiatrin i dag har glömt de viktiga teserna att inte skada och att skada mindre än göra gott, när man behandlar även sådant som inte borde behandlas. ”We need awareness that we shouldn’t always treat”.

Behandla syndrom och inte bara symtom

Skadlig överbehandling har alltid skett inom medicinen – förr blodiglar och åderlätning, i dag överbehandling med antidepressiva läkemedel. Ghaemi påpekade, att redan William Osler (1849-1919) uttalade “All drugs are toxic – it is only their indication and their dose that make them worth using”.

Dagens psykiatri arbetar inte enligt Hippokrates metod. Vi behandlar t ex enskilda symtom vid bipolär sjukdom efter hand de uppkommer, men i många fall inte själva syndromet bipolär sjukdom. Vi ger antidepressiva läkemedel vid bipolär depression,

antipsykotika vid mani och centralstimulantia för kognitiva problem. Samtidigt får patienten i många fall inte en kontinuerlig behandling för själva sin bipolära sjukdom, där den bästa evidensen för effekt finns för litium.

Ghaemi passade på att berätta att han tidigare gjort en studie av klonazepam som profylax mot episod av bipolär sjukdom och att effekten var på placebonivå. Tyvärr publicerades studien aldrig, vilket förr ofta skedde med negativa studier. Han berättade också att det nu verkar finnas en djurmodell för bipolär sjukdom med inavlade möss med en mutation i sin clock-gen. Dessa möss är hyperaktiva, får inte depressionsbeteende och tillbringar mera tid i öppet utrymme än Wild type mice. Mössen har också större benägenhet än Wild type mice att använda både kokain och socker och deras annorlunda beteende normaliseras av litium! (Nyfiken? Läs själv i referens nedan.) Kanske kan dessa möss göra det möjligt att utveckla läkemedel mot själva den bipolära sjukdomen och inte endast mot olika delsymtom.

Eftersom jag tyvärr inte läst Hippokrates texter om psykisk sjukdom blev jag förstörd tvungen att göra detta så snart jag kom hem. Och det fanns en del psykiatri att hitta. Hippokrates gjorde t ex skillnad mellan olika slag av delirier och beskrev att prognosen var olika för de olika typerna:

Frosskakning och delirier efter omåttligt drickande är dåliga tecken.

Delirier åtföljda av skrott är mindre farliga. Åtföljs de däremot av en allvarlig stämning, är de mera betänkliga.

Fortfarande är delirium tremens ett livshotande tillstånd. Mani är i många fall inte akut livshotande medan däremot en psykotisk depression är ett mycket farligt tillstånd. I dag händer det att psykisk sjukdom med psykotiska symtom uppfattas som schizofreni och att vi alltså är sämre diagnostiker än Hippokrates var för 2500 år sedan!

Deltagandet på APA kan påverkas

Årets APA-kongress skiljde sig betydligt från tidigare kongresser. I år hade amerikanska psykiatriska föreningen bestämt sig för att av ideologiska skäl inte ha industrisymposier (eftersom beslutet kom sent förekom ändå några få sådana symposier). Detta innebar att det totala utbudet av symposier sjönk drastiskt när endast få frukost- och middagssymposier förekom och programmet därmed började och slutade någon timme tidigare än förut. Nassir Ghaemi berättade att ett stort antal bipolära symposier inte hade accepterats i år, medan påfallande många symposier om borderline personlighetsstörning hade accepterats. Man kan bara undra vad detta står för.

Det var flera svenska kongressdeltagare som spontant uttalade, att kongressen i år kändes mycket tunn jämfört med tidigare APA-årsmöten och att de kanske skulle komma att ompröva sitt deltagande 2010.

Ref: Weiss JM. Rats selectively-bred for behavior related to affective disorders: Proclivity for intake of alcohol and drugs of abuse, and measures of brain monoamines. *Biochem Pharmacol* 2008; 75:134-159.

Christina Spjut, överläkare
christina.spjut@comhem.se

Schizofreni/nya antipsykotika, forensiskt och brott kopplade till Internet (cyberstalking)



LARS ERIKSSON

Delayed onset – en myt?

Vid årets APA-kongress i San Francisco hade inslaget av stora industrisponsrade symposier minskat betydligt. Detta kan man givetvis ha olika synpunkter på, men helt klart är att dessa symposier ofta haft ett högt utbildningsvärde och inneburit en effektiv uppdatering inom olika angelägna områden. Det är emellertid sällan behandlingsprinciper och uppfattningar ställs på ända vid denna typ av möten, men så kan sägas vara fallet med Stefan Leuchts presentation vid ett symposium betitlat *"Prediction and Management of Antipsychotic Nonresponse in Patients with Schizophrenia"*

Vi är väl många som ansett och även lärt ut att antipsykotisk effekt kommer mycket långsamt och inte kan utvärderas förrän efter en längre tids farmakologisk behandling. Gällande "delayed onset" hävdade Stefan Leucht, med gott empiriskt stöd, att man oftast bör kunna predicera den antipsykotiska effekten efter cirka två veckors behandling med antipsykotika. Har det då inte hänt någonting är sannolikheten inte så stor att det händer så mycket framledes heller. Tidigt svar på antipsykotika predicerar god framtida effekt och god compliance menade Leucht. Så det är kanske dags att revidera en del undervisningsmaterial och att framför allt bli lite snabbare med preparatbyten vid medicininställningar?

Antipsykotika på gång

Som väntat kommer nu olanzapin i depotform och var i år rikligt representerat på posterutställningen, liksom paliperidonpalmitatet som ligger något halvår-år efter. Detta innebär ju bara nyheter



Stalking är ett ämne som tycks röna stort intresse i USA och belystes ur flera perspektiv. Det vanligaste offret är en före detta partner och 75% är kvinnor.

vad gäller beredningsformen, men det blir givetvis intressant att se vad det kommer att innebära för synen på långverkande injektioner. Iloperidon (Fanapta®) är nu ute på den amerikanska marknaden som ytterligare ett alternativ i serotonin/dopamingruppen. Asenapin ligger nu inne för registrering och i en uppföljningsstudie till den stora studien på patienter med negativa symtom (Aphrodite-studien) kunde man se hur förbättringen i den negativa symtombilden fortsatte under den halvårslånga uppföljningstiden. Detta är givetvis lovande för en patientgrupp som inte gör så mycket väsen av sig, men som genom mer specifik medicinering kanske kan få möjlighet till ett aktivare liv med bättre rehabiliteringsmöjligheter.

Rättspsykiatri i cyberåldern

Inom det rättspsykiatriska området förekommer inga industrisponsrade aktiviteter, men väl ett relativt omfattande program där somligt var så välbesökt att platserna tog slut. Riskbedömningar, riskhantering och brottsbeteende tycks vara ett område som intresserar även utanför den mer forensiskt inriktade gruppen av psykiatrer.

Henning Sass och Alan Felthous diskuterade psykopatibegreppet i USA och Europa och kunde konstatera att enbart psykopati inte är tillräckligt för att patienter ska bli föremål för rättspsykiatrisk vård, och att ineliggande psykiatrisk vård knappast är lämpligt eller önskvärt för denna svårbehandlade och svårmotiverade patientkategori.

Fokus på stalking

Stalking är ett ämne som tycks röna stort intresse i USA och belystes ur flera perspektiv. Det vanligaste offret är en före detta partner och 75% är kvinnor. Stalking mot kända personer på basen av vanföreställningssyndrom (erotomani) är mer spektakulärt och mer ovanligt.

Stalking måste tas på allvar då risken för våldsbrott är hög, och det är viktigt att lagstiftningen har anpassats så att samhället kan ingripa. Så har ju skett även i Sverige genom en anpassning av lagstiftning sedan något år.

Det konstaterades att det är viktigt med kraftfullt ingripande, gärna från polis, tidigt i förloppet annars ökar risken för malign utveckling som kan sluta i våldshandlingar.

Stalking mot sjukvårdspersonal är relativt vanligt förekommande konstaterades i en studie från Ontario. Här är offren oftast män, hela 58%. Distriktsläkare och psykiatrer är oftast drabbade och det handlar oftast om vanföreställningar, förälskelse eller missnöje med behandling. Att sätta klara gränser, vara försiktig med egna personuppgifter, är viktigt för att förebygga. När man drabbas är det viktigt att klart avsluta kontakten och spara allt bevismaterial.

Lagstiftningen hänger inte med

Internet har på allvar kommit in i rättspsykiatri och nya brott utvecklas snabbare än vad lagstiftning och psykiatri hinner med. Internetberoende är ett snabbt växande problem med klara paral-

leller till andra beroendestillstånd. Många, speciellt ungdomar, tillbringar en stor del av sin fritid, och tid som kanske borde användas till skola eller arbete, på Internet, vilket i sin tur öppnar för en brottslighet där lagstiftningen inte riktigt hänger med. "Cyberbullying" – trakasserier på nätet, och

kanske framför allt via sms, är ett ökande problem. Det är framför allt tonåringar som utför och drabbas av detta, och i de flesta fall känner offer och förövare varandra. Att lägga ut kompromiterande bilder eller filmsekvenser från mobiltelefoner på nätet är vanligt förekommande. Nästa steg är så kallad "Cyberstalking" då den olaga förföljelsen bedrivs med den moderna teknologin, och där lagstiftningen nu har fått uppdateras. Så har nu skett i 46 amerikanska delstater.

Antingen stalking sker med "konventionella metoder" eller innefattar cyberstalking kan man se en "Väg till våld" (Path to Violence) som är viktig att beakta. I botten finns oftast en sorg/kris (t ex över att blivit avvisad) och därefter kommer ett stadium av tankar på hämnd och våld som sedan övergår till en mer konkret planering. Så länge finns då ännu hyfsade möjligheter till intervention för att hejda förloppet. I senare stadier, där planeringen övergått till konkreta förberedelser inför den slutliga våldshandlingen, är det betydligt svårare att ingripa. Observera likheten med den välkända "suicid-trappan" där högre trappsteg kan kräva tvångsintervention.



Foto: www.fotoakuten.se

I botten finns oftast en sorg/kris t ex över att blivit avvisad) och därefter kommer ett stadium av tankar på hämnd och våld.

Lars Eriksson, överläkare
lars.eriksson@vgregion.se

Den senaste forskningen om alkoholmissbruk och komorbiditet



MAJ-LIZ PERSSON

I Europa är cirka 5% av männen och 1% av kvinnorna alkoholberoende. Det finns rapporter om att endast 10–40% av dessa patienter får behandling för sin sjukdom, och av de som får behandling lyckas endast 60% vara nyktra i mer än ett år. Alkoholberoende minskar livslängden och kan orsaka ett flertal sjukdomar som cancer i matstrupe och lever, skrumplever, epileptiska anfall, trafikolyckor mm. Detta sammantaget gör att det finns flera hälsofördelar om man lyckas få patienterna att minska sitt alkoholintag eller helt sluta med att inta alkohol.

I ett samarbete mellan APA och National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), presenterades en speciell sessionsdel om alkoholmissbruk/-beroende, där forskning av framstående psykiatrer och neurovetenskapare redovisades. Det var allt från föreläsningar till symposier och diskussionsgrupper. Temat var: Alkohol och samsjuklighet med andra psykiatriska sjukdomar. Vad vet vi i dag och vart är vi på väg?

Gener och alkoholism

För att få en uppdatering av uppkomsten och orsakerna till alkoholmissbruk/-beroende, var det ett ypperligt tillfälle att få lyssna till en av de ledande forskarna inom detta område, Dr. Marc A. Schuckit, University of California, San Diego and San Diego VA Hospital, som också tilldelats Adolf Meyer Award detta år.

Föreläsningens titel var: *”How Alcoholism Develops: Identification of Genetic and Environmental Influences in a 25-year Longitudinal Study”*.

Han började sitt anförande med att referera till tiden då han var ST-läkare i början av 70-talet och systematiskt frågade de patienter som hade ett alkoholberoende hur det var när de började dricka.

Svaret var oftast: ”jag kände mig normal” med ett välbefinnande, men ännu oftare: ”jag kunde dricka vem som helst under bordet”. Detta gjorde att han blev intresserad av att försöka hitta de biologiska och genetiska faktorerna och deras eventuella samband till varför de som tålde mycket redan från start blev alkoholberoende. Rent kliniskt kunde man anta att de som tålde mer än kamraterna vid unga år också drack mer för att uppnå ruset, vilket ju är syftet i unga år. Det kunde ju också vara så att det fanns en genetisk koppling till att de inte svarade så prompt med att må dåligt vid alkoholintaget, utan tvärtom mådde bra.

Biologiska hinder

Sedan finns det rent biologiska hinder för att få ett alkoholberoende, t ex asiater som är homozygota för en mutation i det enzym som metaboliserar alkohol, acetaldehyd dehydrogenas, ALDH, till koldioxid och vatten. Dessa personer kan överhuvudtaget inte dricka alkohol för då blir de mycket sjuka. De som är heterozygoter (dvs bara har den ena allelen som inte kan bryta ner alkoholen) blir i stället ”knallröda” i ansiktet och ”flushar”, vilket begränsar intaget.

Han delade upp föreläsning i tre delar:

- Riskfaktorer för alkoholmissbruk eller alkoholberoende
- LR (low responders) som en riskfaktor
- Arv och miljö

Riskfaktorer förutom LR finns även vid impuls kontrollstörningar som vid personlighets- och beteendestörningar och psykiatriska sjukdomar som schizofreni och bipolär sjukdom.

I en longitudinell studie (San Diego Prospective study, n=453 individer), som startade 1978, delades hälften av individerna in i



Det är fyra gånger ökad risk att bli alkoholberoende om det finns en familjehistoria av alkoholism.

två grupper: de med en familjehistoria av alkohol och de utan familjehistoria av alkohol. Dessa individer följdes från det de var 20 år och därefter vart femte år, (samt även deras fruar/sambor, barn) i 25 års tid prospektivt.

Resultatet visade att:

1. En låg respons (LR) till alkohol (dvs högre halter av alkohol behövs för att ge respons), är en av flera

endotyper som är relaterade till ökad risk för alkoholberoende. Detta trots att koncentrationen av alkohol i blodet var lika.

2. En låg respons (LR) till alkohol var relaterat till familjehistoria av alkohol.

3. En låg respons (LR) till alkohol var relaterat till ”tyngre alkoholdrickande och alkoholproblem samt användandet av alkohol i avstressande syfte.

Mätningen av LR gjordes med hjälp av självskattningsformulär som omfattade frågor som: subjektiv känsla av alkoholdrickandet, humörsvängningar, yttre påverkan och kortisolnivåer före samt 1 timme efter alkoholintaget.

När man undersöker genetiska faktorer för alkoholism har familje-, adoptions- och tvillingstudier visat att det är:

- fyra gånger ökad risk att bli alkoholberoende om det finns en familjehistoria av alkoholism
- fyra gånger ökad risk att bli alkoholberoende för adopterade barn

som har biologiska föräldrar med familjehistoria av alkoholism

- ökad risk för enäggstvillingar om den ena är alkoholberoende

Ur den ursprungliga engelska studien från Bristol, ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children), som startade 1991 (där en kohort på 14501 gravida kvinnor samlades in), har cirka 8 000 barn följts upp årligen eller vartannat år sedan 7 års ålder. Ur denna grupp valdes sedan 156 pojkar och flickor ut (54,5% pojkar) som var 12 år och hade druckit en eller flera standarddrinkar alkohol och följdes upp två år senare. Mätformuläret var SRE (”Self-Report of the Effects of Alcohol Questionnaire”).

Resultat visade att de som drack mer för att få samma effekt i SRE (dvs var LR), visade sig senare dricka mer alkohol/vecka för att få effekt enligt SRE-skattningen och hade också fler alkoholrelaterade problem. Kön och ålder förändrade inte resultat. Egentlig depression, ångest eller annat missbruk var ej relaterat till LR.

Liknande mönster har också visats i djurstudier och retrospektiva studier på alkoholberoende patienter. Detta skulle kunna vara ett sätt att uppmärksamma ungdomar med riskbeteende innan de blir alkoholberoende.

Schuckit’s ”take-home message” var att:

- Alkoholberoende, som han menade var skilt från alkoholmissbruk genetiskt, är ärftligt till 60% (endast 10% av alkoholmissbrukare blir alkoholberoende).
- Att det inte beror på ”dålig moral” om man har ett alkoholberoende. Det finns inte bara en orsak utan många olika riskfaktorer som spelar in.
- Att man med enkla frågor kan screena för ett kommande alkoholberoende hos ungdomar.
- Att de som tål alkohol väl och kan dricka mer än normalt redan från början har större risk att bli alkoholberoende.
- För mycket unga har det stor betydelse vilka kompisar de har

och om de dricker stora mängder, men i vuxen ålder har det ingen betydelse vilken typ av kompisar man har.

Serotonintransportgenen

I en intressant *"Solomon Carter Fuller Award Lecture"* med titeln: *"Pills to Treat Alcoholism"*, redogjorde professor Bancole A. Johnson på ett oerhört fångslande sätt om den genetiska forskningen som bedrivs vid University of Virginia, USA.

Det är välkänt att det är en hög samsjuklighet vid beroendediagnoser, t ex alkohol och nikotin-/ kokainberoende och andra psykiska sjukdomar. Denna komorbiditet medför både möjligheter och svårigheter vid genetisk forskning. När en genetisk variant associeras med mer än en psykisk sjukdom, kan det bli en utmaning att bestämma vilken association som kan anses som "primär". Därtill kommer arv- och miljöinteraktionen, t ex tillgängligheten av alkohol/droger, som också spelar roll.

Det är välkänt att serotoninssystemet spelar en viktig roll vid alkoholdrickandet. SSRI-läkemedlen har visat att alkoholintaget minskar vid typ A men inte vid typ B (problem med drickandet före 25 års ålder) alkoholism.

Här redogjordes för en studie om 33 män och 1 kvinna med alkoholberoende.

Genen som styr serotonintransportören (SLC6A4) kan finnas i två olika genvarianter, så kallade alleler (i promoterregionen, kromosom 17). Genen i fråga är antingen lång (L) eller kort (S). Eftersom människan har två kopior av varje gen, en på vardera kromosomen, blir kombinationsmöjligheterna tre: LL, LS och SS. Det visade sig då i denna studie att LL/LS-genotypen hade lägre serotoninbindning och upptag i trombocyterna. Hypotesen var att den lägre serotoninneurotransmission hos L-bärarna borde medföra "ökat sug" (craving) hos dessa alkoholberoende individer, samtidigt som suget minskade efter tryptofanfattig kost. Som man väntat sig, hade denna grupp ökat sug (högre poäng på Craving Scale) och

den ökade ju yngre individerna var när de fick problem med drickandet (typ B alkoholister).

I en annan studie på 289 individer med alkoholberoende undersöktes en annan genvariant av SLC6A4, där man analyserade G- samt T-bärare. De som var T-bärare var "heavy drinkers" och om de behandlades med ondansetron, (5-HT₃ antagonist, 4 mikrogram/kg) minskade suget och intaget av alkohol jämfört med TG-, GG-bärarna. Hos de individer som hade LL/TT kombinationen minskade dryckesdagarna då de fick ondansetron. Detta skulle alltså kunna vara en möjlighet att se vilka individer som är hjälpta av ondansetron.

Viktig transportör

Tidigare studier, t ex den där professor Avshalom Caspi, Nya Zeeland år 2003, i ett material om 847 individer hos en allmänbefolkning (21-åringar) som följdes i 5 år, visade att L-bärare gav bättre skydd mot psykisk instabilitet än den korta S-allelen, som ökade sårbarheten.

Detta sammantaget skulle tyda på att det finns en viktig "serotonintransportör" som får ett annat uttryck beroende på miljö. Det man kallar för epigenetik, dvs miljöpåverkan under livet som kan leda till att genernas uttryck hos en individ ändras, t ex att de slås av eller på. Detta påverkar sedan egenskaperna hos individens avkomma.

En annan intressant behandling av alkoholberoende individer, med topiramet (upp till 300 mg/dag), har också testats i kliniska studier med lovande resultat, vilket professor Johnson redovisade.



Foto: FreeFoto.com

Det är välkänt att serotonin systemet spelar en viktig roll vid alkoholdrickandet.



Alkoholmissbruk hos kvinnor

Vi får idag via media information om att dryckesmönstret har ändrats de senaste decennierna. Speciellt i Sverige har alkoholmissbruket ökat hos kvinnor över 65 år.

Det var därför extra intressant att delta i den session som tog upp betydelsen av ”kvinnofokuserad” behandling för alkohol-/drogmissbrukare. Här föreläste Dr. Shelly F. Greenfield, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts, USA.

Det var så sent som 1994, i National Institutes of Health Guidelines, som det bestämdes att kvinnor och minoriteter skulle inkluderas i klinisk forskning.

Sedan dess har ett stort antal kvinnofokuserade program och behandlingsplaner tagits fram. Detta i syfte att möta kvinnors behov och ta fram den mest effektiva behandlingen, som skiljer sig från mannens behov och behandlingsresultat. Detta är långtifrån klart och det behövs fler större studier för att få evidens för bästa möjliga behandling för missbrukande kvinnor.

I en studie om 486 kvinnliga alkoholister delades de in i antingen en kvinnofokuserad grupp eller en blandad grupp med både män och kvinnor. De fick behandling med 30 minuters ”Brief Intervention (BF)” samt 90 minuters gruppterapi i återfallspreventionssyfte. De skattades med SF-36, Time-line Follow-back samt Craving Scale. Det visade sig att de med komorbiditet med annan psykisk sjukdom vid baseline visade bättre resultat i den kvinnofokuserade gruppen jämfört med den blandade gruppen.

Dryckesmönstret har ändrats och i Sverige har alkoholmissbruket ökat hos kvinnor över 65 år.

Ett intressant föredrag i anslutning till detta ämne hölls av Dr. Jill B. Becker, Ann Arbor, Michigan, USA: *“The Role of Dopamine in Sex Differences in Drug Abuse”*.

Könsskillnader finns i alla faser av drogmissbruk (initialt, dosökning av drogen, beroendet samt återfall efter uppehåll).

Det allmänna mönstret när det gäller könsskillnaden är:

Kvinnor börjar missbruka droger vid lägre doser och det trappas upp fortare till ett beroende samt att återfall i missbruket händer oftare.

Det har noterats både hos djur och hos människor och tycks bero på att det finns en biologisk grund för denna könsskillnad. Den basala extracellulära dopaminkoncentrationen i striatum är t ex dubbelt så hög hos hanråttor som hos honråttor.

Detta tyder på en könsdimorfism (arter vilkas båda kön avviker starkt från varandra) i dopaminfunktionen i striatum och nucleus accumbens och spelar en roll vid könsskillnader vid alkohol-/drogmissbruk.

Sammanfattningsvis kan sägas att det pågår mycket intressant forskning inom alkoholmissbruk/-beroendområdet både i USA och Europa när det gäller förklaringsmodeller till ett beroende ur biologisk och genetisk aspekt. Även nya behandlingsmetoder presenterades. I en studie jämfördes en grupp alkoholberoende individer som fick medicinering vid behov (vb) med naltrexon med en grupp alkoholberoende individer som dagligen fick medicinering med naltrexon. Det visade sig att den grupp som fick vb medicinering rapporterade bättre effekt (signifikant) än den grupp som fick dagligt intag av naltrexon. Idag pågår även här i Sverige sådana kliniska prövningar med nya opiatantagonister liknande naltrexon.

Maj-Liz Persson, docent/överläkare
maj-liz.persson@sll.se

Behandling av opioidberoende



JIRI PROCHAZKA

“I think methadone is a great idea. We should give money to bank robbers, women to rapists, and methadone to addicts.”

Citatet kommer från en amerikansk politiker med ansvar för sociala och hälsofrågor och som uttalade sig på detta sätt år 1965. Citatet återkom i tidskriften JAMA 2008, i artikeln med rubriken ”Metadonbehandling fyra decennier senare: tusentals liv räddade men fortfarande kontroversiell”. Artikeln skrevs av professor Herbert D. Kleber, Columbia University i New York, och det var också han som gav följande uppdatering av det aktuella läget gällande opioidberoende och dess behandling i USA på årets APA-symposium *“Choosing the Right Treatment for Substance Abuse”*.

Beroende/missbruk, behandlingsbehov och konsekvenser

I USA finns det upp till 1 miljon heroinmissbrukare i behov av behandling. Antalet missbrukare på recept förskrivna opiater (smärtstillande) är tre gånger så stort. De största preparaten är OxyContin (oxikodon), Vicodin (hydrokodon + paracetamol), Percodan (oxikodon + aspirin) eller deras respektive generika. Av alla dödsorsaker står opioidmissbruk för 3,5% varje år. Injicerande missbrukare och deras sexuella partners utgör den största gruppen av nyregistrerade HIV-fall och hepatit C-infektioner. Prevalens av HCV bland injicerande heroinmissbrukare ligger mellan 75–95%.

Heroinfarmakologi

Heroin injiceras (intravenöst eller subkutant), inhaleras (”röks”) eller sniffas. I genomsnitt intas heroinet 2–4 ggr per dag. Tolerans

Foto: www.fotokuten.se



Heroinabstinens börjar 12 timmar efter det senaste intaget, med topp efter 1,5–3 dagar och går oftast över efter 5–7 dagar.

till euforin (”high”) utvecklas inom veckor, vilket innebär att det krävs högre och högre doser för att få återuppleva den önskvärda berusningskänslan – en intensiv men väldigt kort euforisk ”rush”. Euforin efterföljs av en flytande känsla av ett välmående och förhöjt stämningsläge som varar 2–4 timmar. Ett påtagligt fysiskt beroende inträder efter cirka 3 veckor av daglig användning och ännu snabbare vid tidigare missbruk.

Tolerans till ett narkotikum brukar normalt medföra tolerans till ett annat (”korstolerans”). Detta är också teorin bakom en abstinensbehandling med korstoleranta metadon. Heroinabstinens börjar 12 timmar efter det senaste intaget, med topp efter 1,5–3 dagar och går oftast över efter 5–7 dagar. Vissa symtom kan dock kvarstå under flera månader (ett fördröjt abstinenssyndrom) och eventuellt leda till återfall. Opiatabstinensen är en mycket plågsam och obehaglig upplevelse, men oftast ofarlig/ inte livshotande.



Metadon-relaterade dödsfall har ökat under de senaste åren till följd av användning av metadon för smärtlindring.

Underhållsbehandling med metadon

Metadon är bäst dokumenterat, men också den mest kontroversiella behandlingen. Metadon för oralt bruk (lösning eller tabletter) är en effektiv, långverkande, full receptor *mu*-agonist som används för behandling av heroin- eller andra opiaterberoende med en gångs daglig dosering.

Metadon normaliserar flera aspekter av hormonella rubbningar vid beroende, särskilt omställning av stresshormonaxeln (HPA-axeln), som annars ökar risken för återfall. Över 260 000 patienter behandlas för närvarande med metadon i USA. Patienterna brukar behandlas under 1–3 år, men för en minoritet kan en fortsatt behandling under flera års tid vara nödvändig.

Fördelarna inkluderar en blockad av opiatintag, minskad kriminalitet och förbättrad somatisk hälsa. Metadon minskar suget och tvångsmässig användning av opiater. Till nackdelarna hör att metadon inte minskar kokain- eller alkoholintag, att det kan ge svåra abstinenssymtom samt det stora behovet av ett omfattande omhändertagande och krav på frekventa besök på behandlingsenheter. Bekymmer över ventrikulära arrytmier (torsade de pointes) ledde till en ”black box-varning” för metadon utfärdad av FDA 2006. Med stor sannolikhet inträffar arrytmier vid högre doser av metadon (> 120 mg/dygn).

Metadonrelaterade dödsfall

Man har noterat en tydlig ökning av metadonrelaterade dödsfall under de senaste åren, men denna ökning kommer huvudsakligen inte från den perorala lösning som distribueras på beroendemottagningar utan från tabletter som använts för smärtlindring. Denna ökning i användning av metadon för smärtlindring föregicks av en

skarp ökning av oxikodonrelaterade dödsfall och var ett försök från läkarna att hitta ett långverkande analgetikum som en ersättning för oxikodon. Men metadonets smärtstillande effekt är likt den av morfin (varar 4–6 timmar). Halveringstiden för eliminering är dock i genomsnitt 24–36 timmar (med spridning 15–40 h), vilket är mycket längre än den analgetiska effekten. Detta faktum kan leda till en potentiellt farlig fälla, där framför allt de första 1–2 veckorna av användning är extra farliga innan man nått en steady state-nivå i plasma.

Buprenorfin – fördelar

Buprenorfin binder starkare till opioid *mu*-receptorerna än andra opiater. Det är en partiell *mu*-agonist som bara täcker 70% av receptorn och även är en *kappa*-receptorantagonist. Dess takeffekt skyddar vid överdos – men begränsar också graden av agonisteffekten – som uppnås vid cirka 32 mg. Två sublinguala beredningsformer finns tillgängliga: Suboxone (buprenorfin med tillsats av naloxon) och Subutex (endast buprenorfin). Kombinationspreparatet Suboxone har lägre missbrukspotential. Nya beredningsformer är under utveckling.

Buprenorfin har en kort tillslagstid (30–60 min). Max effekt uppnås efter 1–4 timmar. Effektdurationen är dosrelaterad och varar upp till 2–3 dagar. Enligt professor Kleber beskriver patienterna i underhållsbehandling med buprenorfin följande:

- Känslan av att vara ”klar i huvudet”, särskilt i jämförelse med tidigare metadonbehandling
- Ökad energi
- Förbättrad sömn och stabilt stämningsläge

Buprenorfin kan vara det bästa alternativet för de flesta missbrukare av opiater på recept. Dr Kleber framhöll också att buprenorfin har en lägre risk för ventrikulära arrytmier jämfört med metadon.

Buprenorfin – antal patienter i behandling i USA (feb 2009)	
Totalt antal recept	311 000
Antal individer i behandling, varav 27% i avgiftning och 73% i underhållsbehandling	210 000 56 700 153 300

Buprenorfin-induktion

Patienterna skall befinna sig i lindrig abstinens innan den första dosen av buprenorfin ges; för kortverkande opiater åtminstone 12 timmar efter det senaste intaget, för långverkande, som t ex metadon, åtminstone 24–36 timmar.

Börja med 2–4 mg som initial dos och avvakta minst en timme innan nästa dos; 2–4 mg/h tills man uppnått en symtomlindring. Sammanlagt ligger den normala dosen dag 1 på 8 mg, men det är inte ovanligt med 12–16 mg. Metadonpatienter skall inte stå på högre dos än 34–40 mg/dag innan man börjar med buprenorfin. Om patienterna inte upplever begynnande abstinens eller står på för höga doser av metadon kan initiala doser av buprenorfin framkalla svåra abstinenssymtom.

Problem med buprenorfin

Läkarna kan känna sig otillräckligt tränade, särskilt vad gäller induktion av behandlingen. Initiala doser kan ge obehagliga symtom om patienterna inte befinner sig i abstinensfasen. De ekonomiska resurserna kan vara problematiska – både vad som gäller läkemedel- och läkarkostnader. En ökad felaktig användning – med en *mu*-receptoragonist som ges till missbrukare – är inte överraskande. En ”klar i huvudet”-effekt med buprenorfin kan medföra att patienterna känner mindre behov av att engagera sig i

behandlingen. Utsättningsvärigheter från underhållsbehandling kan förekomma.

Avgiftning från opiater: För- och nackdelar med olika tekniker

Buprenorfinavgiftning från kortverkande opiater

- börja med buprenorfin när patienter befinner sig i abstinens som beskrivet ovan
- dag 1: normalt är 8 mg sublingualt tillräckligt
- minska med 2 mg varannan dag
- vid 2 mgs dos, minska med 1 mg varannan dag
- klonidin och sömnmedicin ges vid behov

Avslutningsvis sammanfattade Kleber ”pros and cons” med buprenorfin:

Fördelar

Enkelt att använda, få biverkningar
Kontrollerad (poliklinisk) förskrivning
En kort abstinens med minimalt rebound

Nackdelar

Behov av ett särskilt tillstånd/certifiering (minimikravet är 8 timmars utbildning/kurs; i dagsläget innehas tillståndet/certifikat av 16 748 läkare i USA).

För att kunna påbörja behandlingen skall patienterna befinna sig i abstinensfasen.

Jiri Prochazka, med avd Schering-Plough AB
jiri.prochazka@spcorp.com



Schering-Ploughs monter på APA i maj 2009. "Coming soon" visade sig vara rätt. Den 13 augusti godkändes asenapin i USA under namnet Saphris®.

