

BILAG TIL PUNKTET

**DRØFTELSE AF FORHOLDENE OMKRING MEDICINERING PÅ
BOCENTRENE**

3 AF 3

**Center for
Neuropsychiatric
Schizophrenia
Research**

***Behandling med antipsykotisk medicin
Birte Glenthøj***

Overlæge, forskningslektor, dr.med.

Center for Neuropsychiatric Schizophrenia Research

University of Copenhagen

Bispebjerg Hospital

Dept. of Psychiatry E

DK-2400 Copenhagen NV

Denmark

E-mail: birte.glenthøj@cnsr.dk

Center for Neuropsychiatric Schizophrenia Research

University of Copenhagen – Bispebjerg Hospital

Research Leaders

- **Ralf Hemmingsen**
- **Birte Y. Glenthøj**

Collaborating groups (Birte Glenthøj):

- Danish Research Center for MRI Research, Hvidovre Hospital (William Baaré, Elbrich Jagersma, Olaf Paulson)
- The Panum Institute (Elisabeth Bock m.fl.)
- Neurobiology Research Unit, Rigshospitalet (Gitte Moos Knudsen, Claus Svare, Charlotte Videbæk)
- Center for Psykiatrisk Grundforskning, Aarhus (Ole Mors)
- Psykiatrisk Center, Glostrup (Henrik Lublin)
- Neuropsykiatrisk Forskningslaboratorium, RH (David Woldbye)
- Sct. Hans Forskningslaboratorium (Thomas Werge)
- Rigshospitalet, Psykiatrisk afd. O (Anders Fink-Jensen)
- Dept. of Nuclear Medicine, Bispebjerg Hospital (Lars Friberg)
- University of Pennsylvania (Ruben Gur)
- University of Utrecht

Post doc

- Bob Oranje
- Katrine Pagsberg
- Birgitte Fagerlund
- William Baaré

Ph.D. students/research assistants

Clinical studies:

- Bettina Søholm
- Hannah Bro
- Trine Bjørk Hammer
- Rune Andersen
- Hans Rasmussen
- Malene Wienberg
- Kristian Jensen
- Projektsygeplejerske: Lilian Gjøl

Preclinical studies:

- Thomas Secher
- Nanna Lind

Hvad er skizofreni?

- En kompleks hjernesygdom med meget heterogene symptomer, der rammer 1 % af befolkningen
- *Koster mere for samfundet end hjerte-karsygdomme*
- *Er farligere for patienterne end HIV smitte (2 - 4 gange øget mortalitet)*
- Behandlingsmetoderne er insufficiante
- Ætiologi: ufuldstændigt belyst
- Stærk evidens for en række kandidatgener og loci, der interagerer med hinanden og med miljøet

Skizofreni: Årsager til øget dødelighed I

- 50 % øget risiko for at dø af medicinsk lidelse
 - Hjerte- karsygdomme (øget x 2.3)
 - Lungesygdomme
 - Cancer
 - Epilepsi
- Selvmord
- Ulykker

Skizofreni: Årsager til øget dødelighed II

- Livsstil:
 - Rygning
 - Misbrug
 - Manglende motion
 - Dårlig ernæring
 - Socialstatus/arbejdsløshed
 - Manglende opmærksomhed på symptomer/modstand mod behandling/manglende evne til at følge behandling
- Genetisk betinget
- Antipsykotisk behandling

Hvad er symptomerne?

Den deskriptive psykopatologi kan bl.a. inddeles i:

- Positive skizofrene symptomer
- Negative skizofrene symptomer
- Forstyrrelser i informationsbearbejdningen/kognitionen

Negative symptomer i henhold til ICD-10

- Affekt-affladning
- Kontakt-forringelse
- Initiativløshed
- Manglende fremdrift eller interesser
- Passivitet
- Tom eller formålsløs adfærd
- Sprogfattigdom
- Indsynken i sig selv
- Social tilbagerækning eller ensomhedssøgen

Kognitive forstyrrelser ved skizofreni

Den tidlige informationsbearbejdning:

- Sensorisk gating

Opmærksomhedsfunktion

Højere kognitive funktioner:

- Arbejdshukommelse
- Eksekutive funktioner
- Reaktionsid
- Indlæring

Diagnostic criteria for schizophrenia

ICD-10 F20

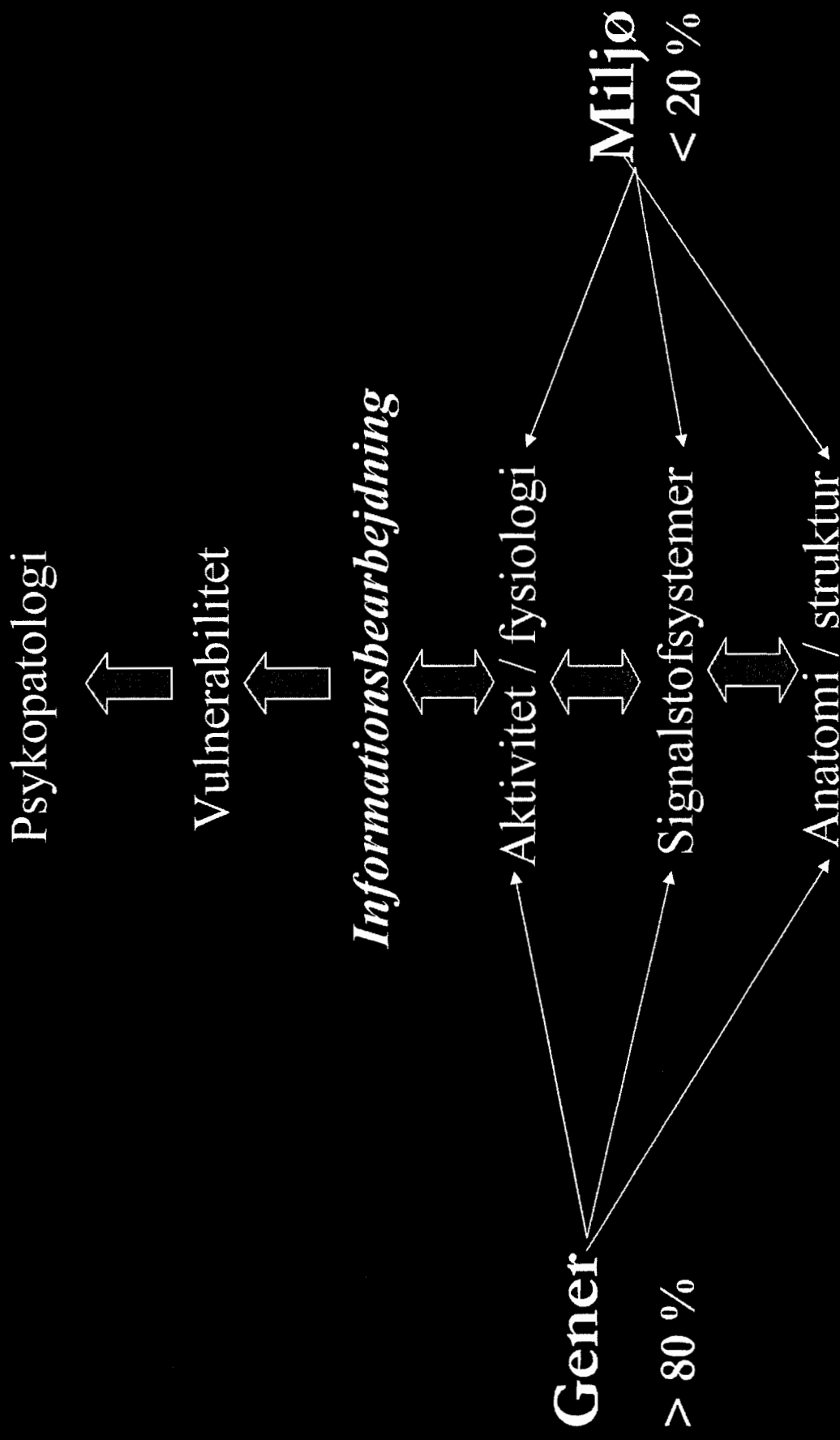
- I
1. > 1 of the following:
 - “First Rank Symptoms”
 - Persistent “bizarre” delusions
 1. > 2 of the following:
 - Thought disorder
 - Persistent hallucinations
 - Catatonic behaviour
 - Negative symptoms
 - Significant behaviour change

II Duration \geq 1 months

Hvad er skizofreni?

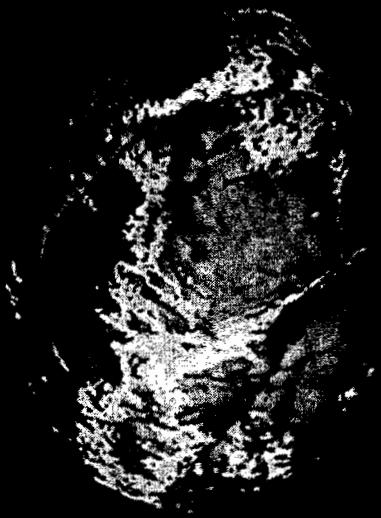
- Det afhænger af definitionen
- Spørgsmålet kan ikke besvares før vi har objektive, *målbare, markører* for sygdommen, der er associeret til specifikke kliniske kriterier
- Spørgsmålet er afgørende for udvikling af bedre og mere målrettet behandling

Sammenhængen mellem forstyrrelser i informationsbearbejdningen og hjernens biologi ved skizofreni

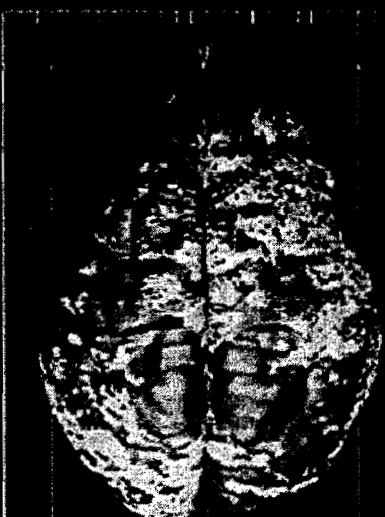


Significant Progressive Gray Matter in Schizophrenia

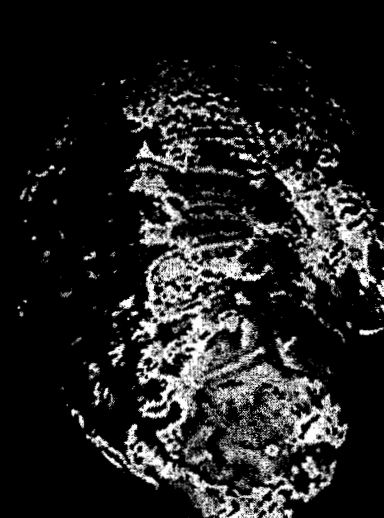
NORMAL SCHIZOPHRENIC DIFFERENCE



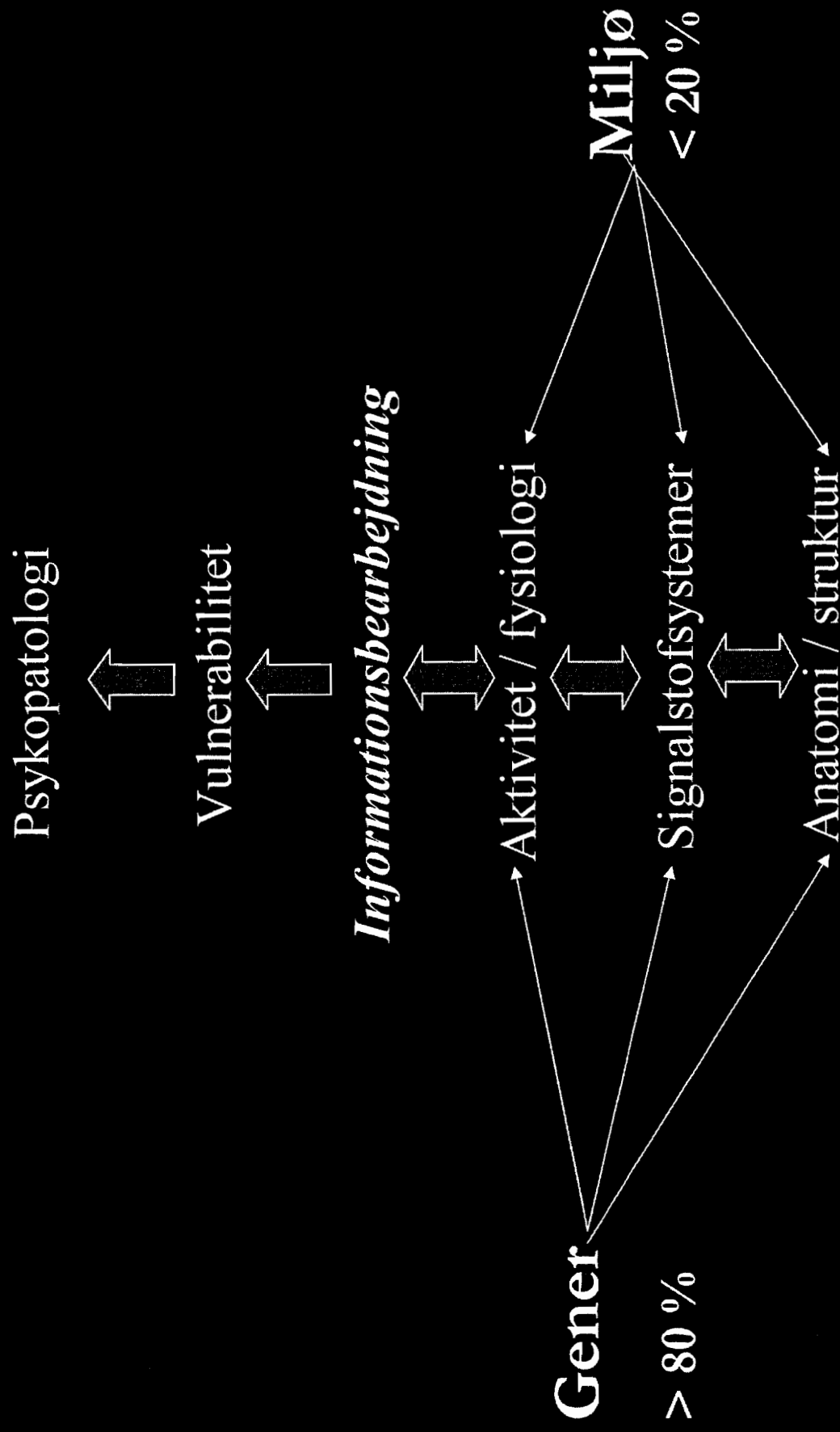
p-value



0.005
0.01

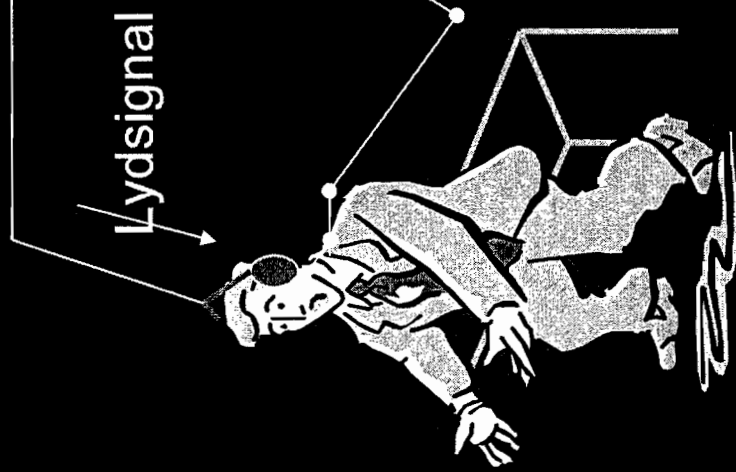
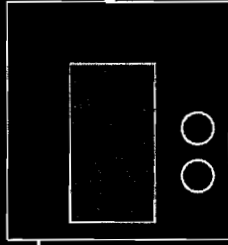
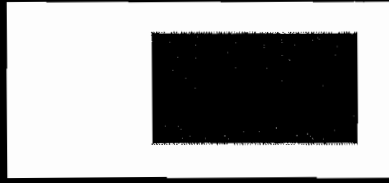
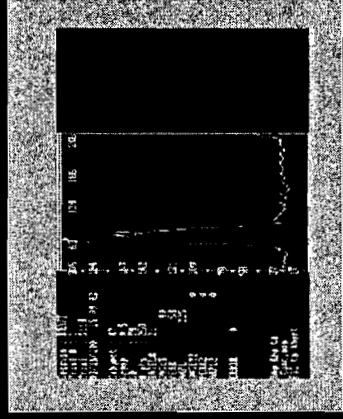


Sammenhængen mellem forstyrrelser i
informationsbearbejdningen og hjernens biologi ved skizofreni



Akustisk startle system:

Startle respons



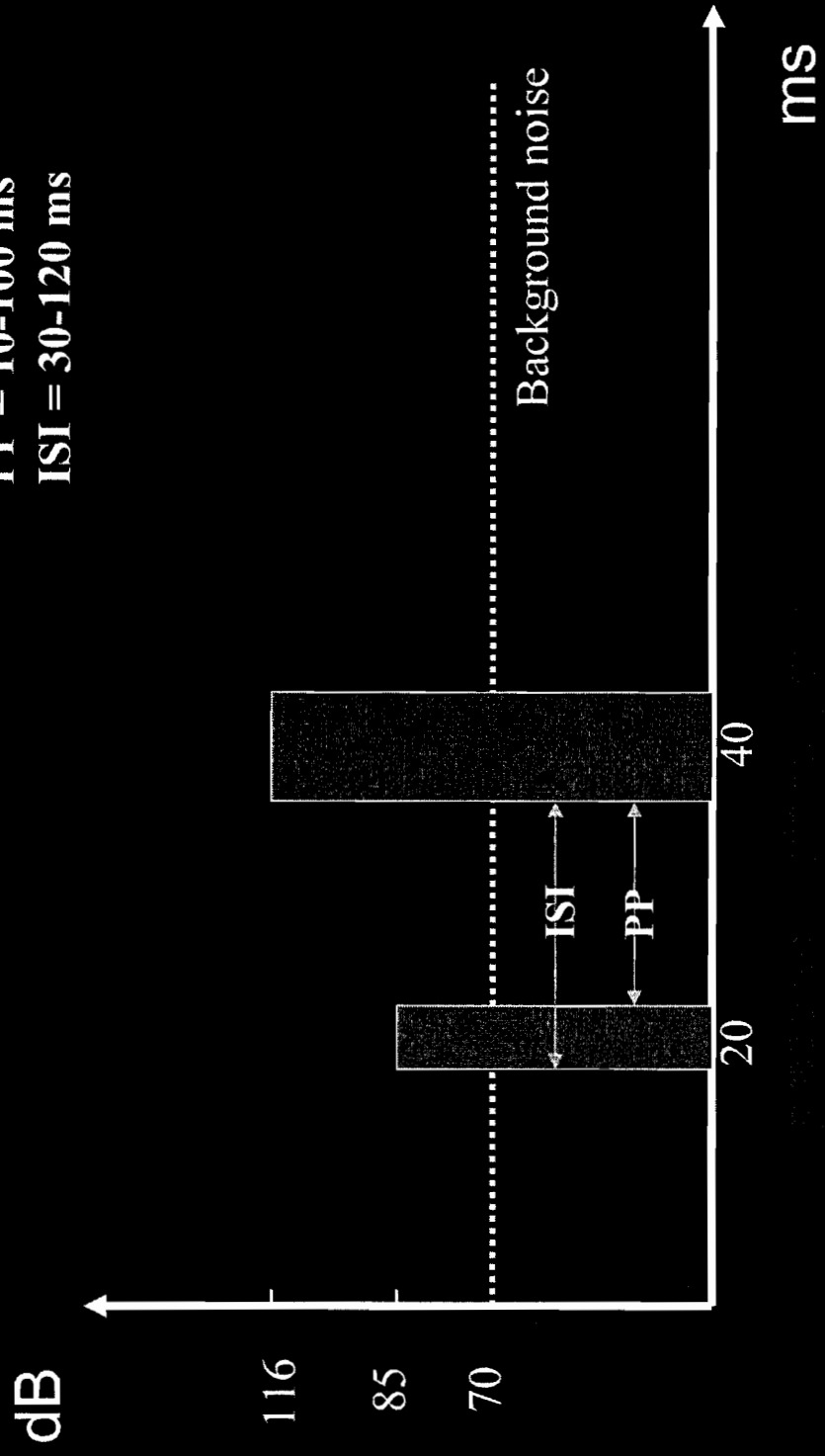
Lydsignal

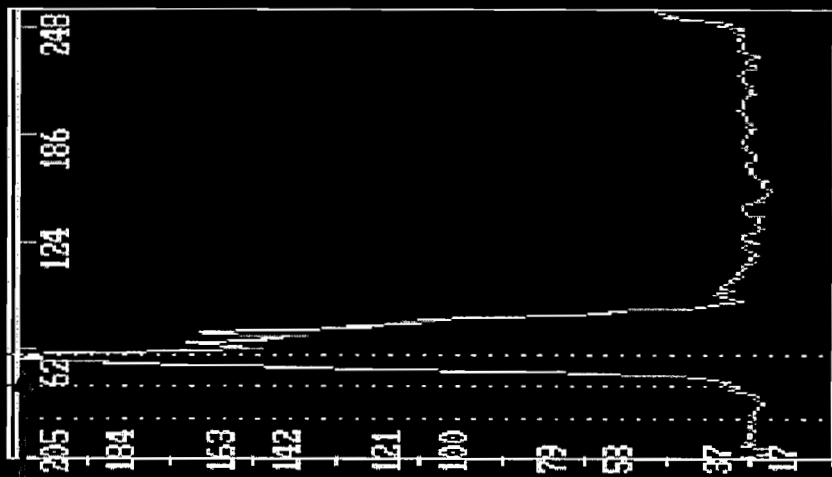
EMG signal



PPI

PP = 10-100 ms
ISI = 30-120 ms

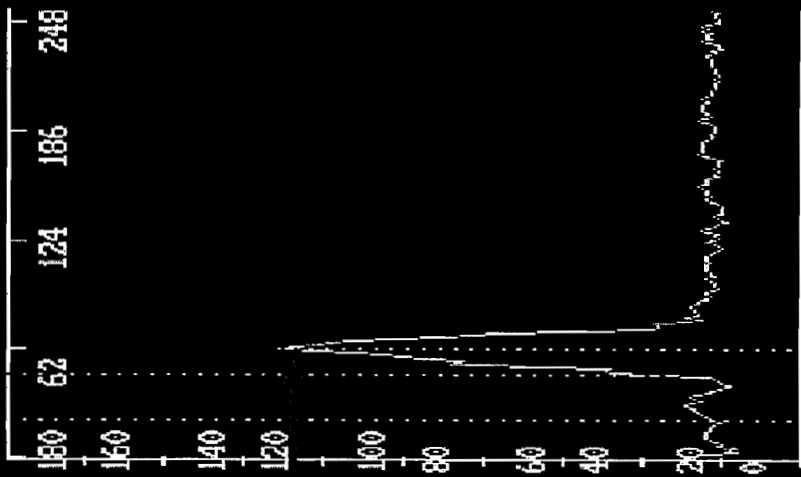




Pulse-alone amplitude:

Baseline: 21 units
 Latency to onset: 40 ms
 Latency to peak: 58 ms
 Peak amplitude: 225 units
 Baseline corrected peak amplitude: 204 units

PPI = 47,6%

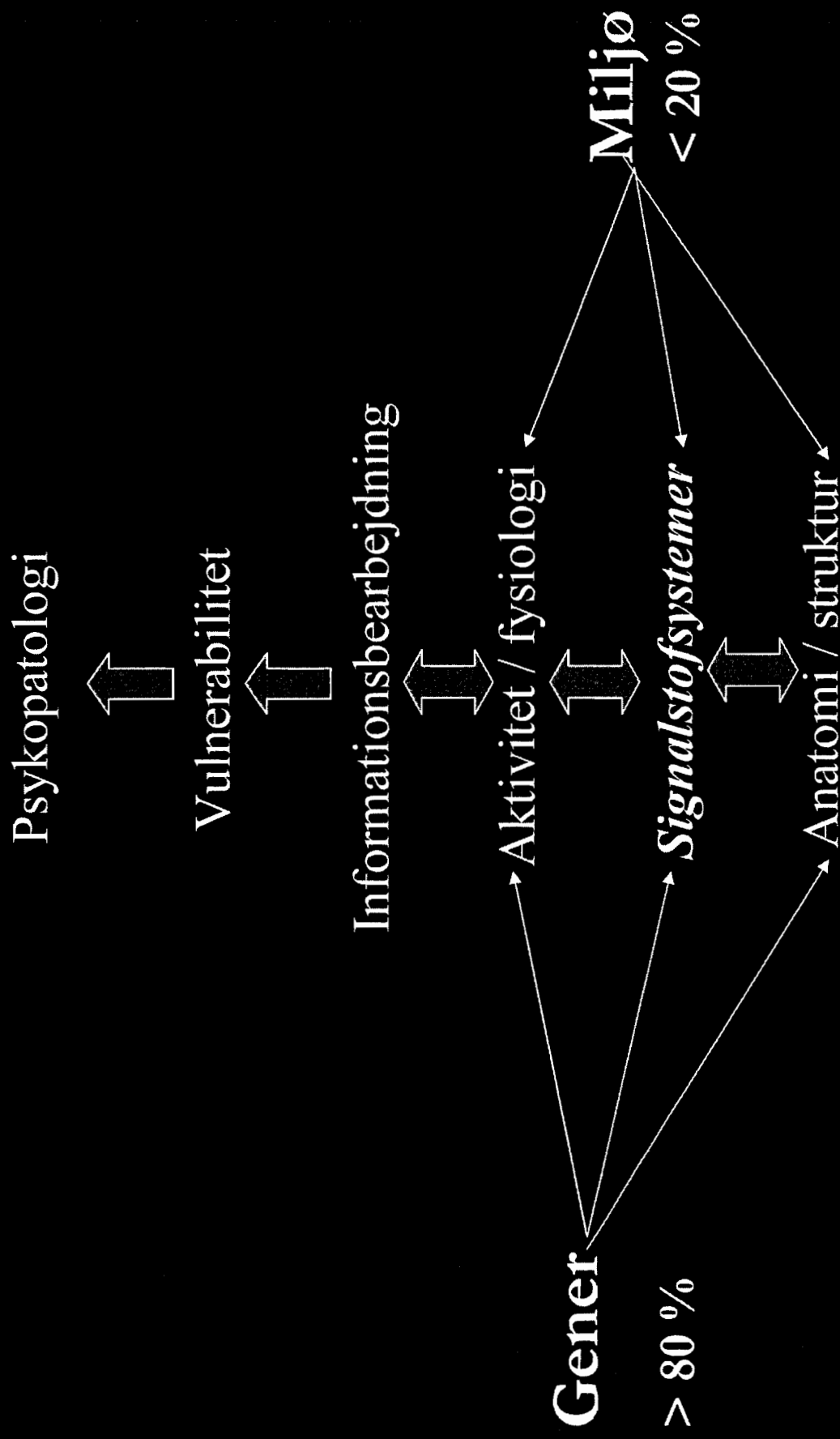


Prepulse₁₂₀-Pulse amplitude:

Baseline: 22 units
 Latency to onset: 46 ms
 Latency to peak: 61 ms
 Peak amplitude: 129 units
 Baseline corrected peak amplitude: 107 units

1 unit = 0,78 μ V

Sammenhængen mellem forstyrrelser i informationsbearbejdningen og hjernens biologi ved skizofreni

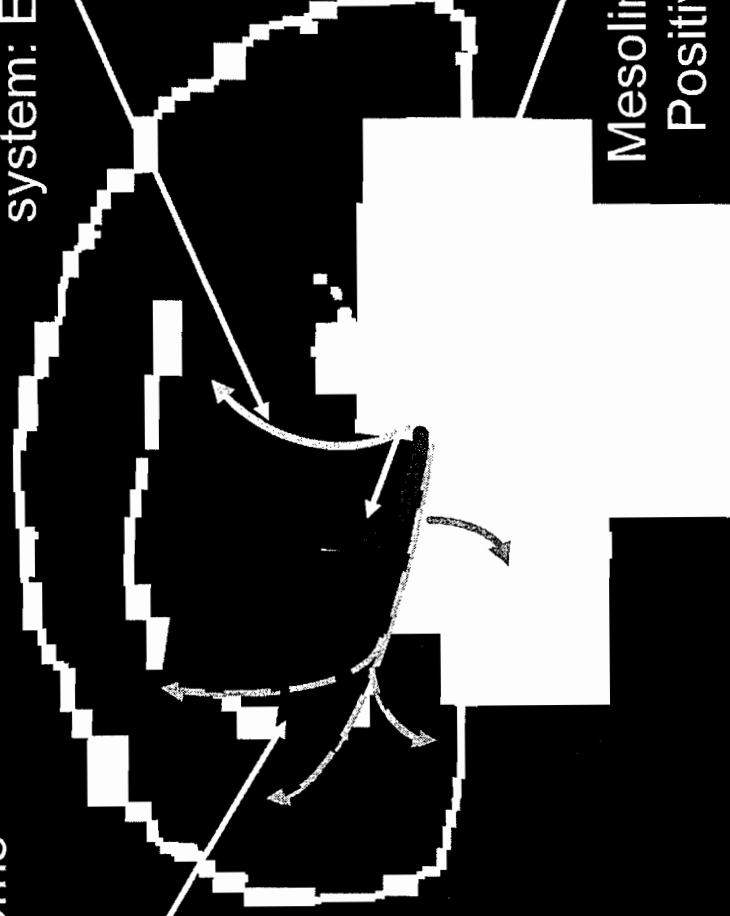


Dopamine Hypothesis for Schizophrenia

PFC D2: Positive symptoms
PFC D1: Negative symptoms

Nigrostriatal DA
system: EPS

Mesolimbic system
Positive symptoms

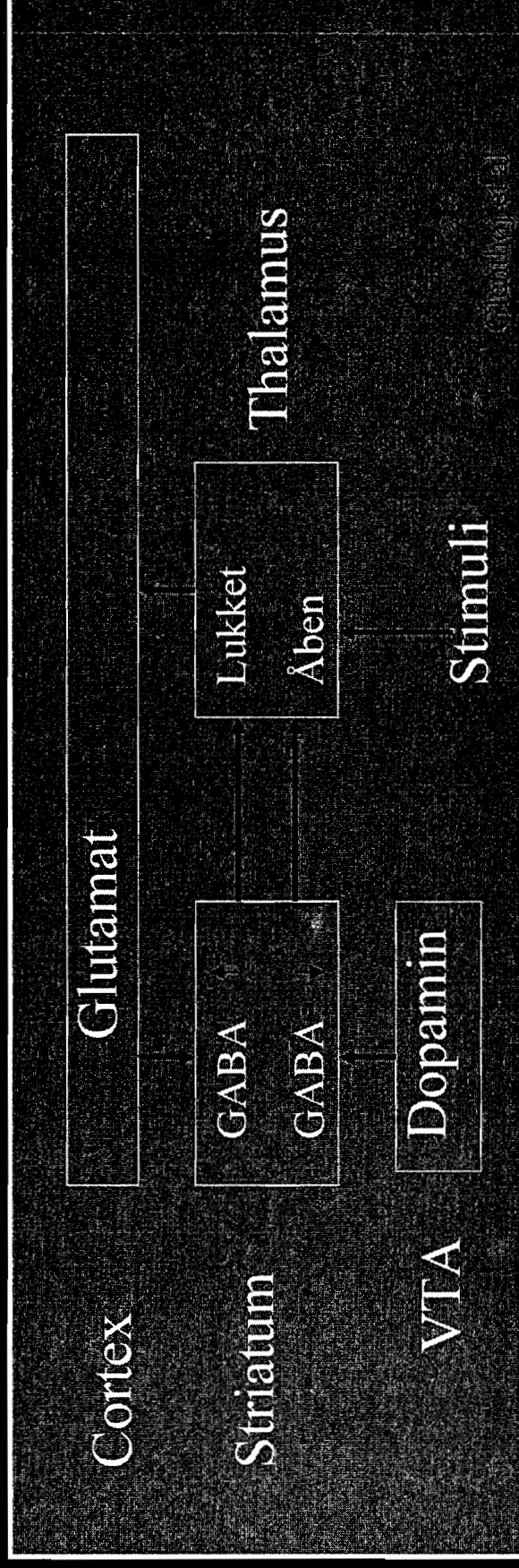


Dopaminsystemet

- Vigtigt for signal/støjforholdet, når vi modtager indtryk (evnen til at sortere indtryk)
- Det limbiske dopaminsystem aktiveres af alle indtryk, der er vigtige for organismen:
 - Mad
 - Sex
 - Fare
 - Musik
 - Alle misbrugsstoffer

Dopaminhypotesen og informationsbearbejdning

- ”Filterhypotesen”: Dysfunktion i de kortiko-striato-thalamo-kortikale netværk med fokus på limbisk/subkortikal dopaminhyperaktivitet og kortikal glutamaterg dysfunktion (Carlsson, Braff, Glenthøj, Andreassen, m.fl.)



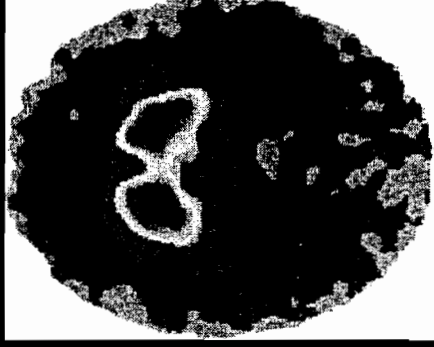
Virkningsmekanismer: Typiske antipsykotika

- Blokade af ca. 65% af hjernens dopamin
- D2-receptorer, resulterer i:
 - Øget ”sensorisk gating” / beskyttelse mod mange samtidige stimuli.
- Psykiske bivirkninger.
- EPS
- Bivirkninger fra andre receptorsystemer

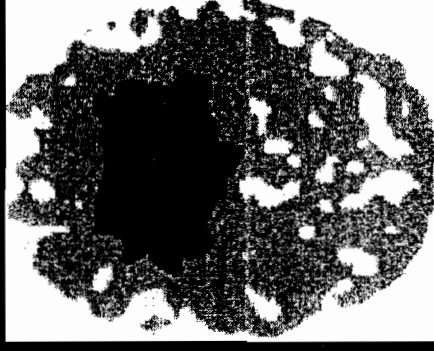
SPECT D₂-receptors

Occupancy:

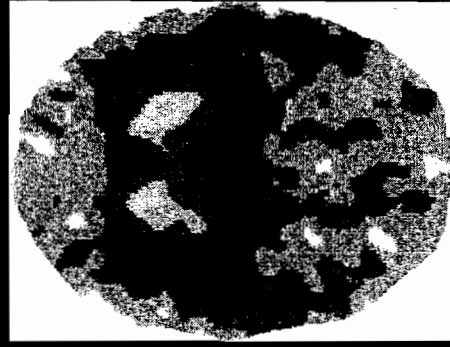
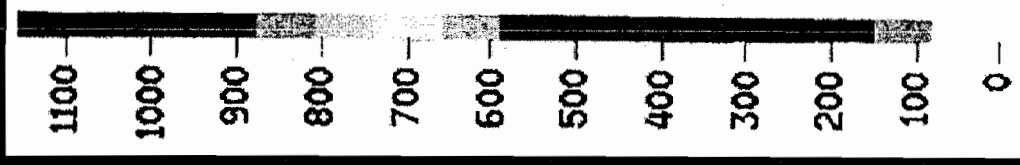
Frontal cortex	0,44
Temporal cortex	0,45
Striatum	0,55



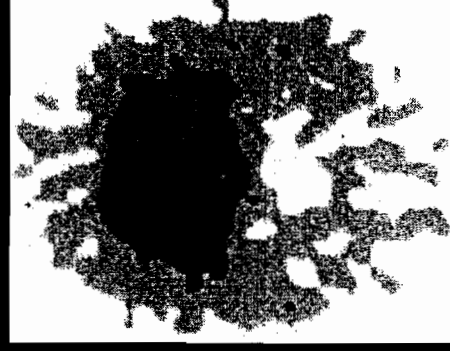
Drug naive



Risperidone 7 mg



Drug naive



Zuclopenthixol 8 mg

Occupancy:

Frontal cortex	0,41
Temporal cortex	0,49
Striatum	0,52

2. Generation antipsychotics: Mechanisms of action

	$K_{off} D_2$ ↑	5-HT _{2A} > D ₂	Partial 5-HT _{1A} agonism	Limbic selectivity	Partial D ₂ agonism
Aripiprazole	-	-	+	?	+
Risperidone	-	+	-	(+)	-
Ziprasidone	-?	+	+	+?	-
Olanzapine	-?	+	-	+	-
Sertindole	-?	+	-	+	-
Quetiapine	+	+	-	+?	-
Clozapine	+	+	-	+	-

Det ideelle antipsykotiske stof

Effektivt imod:

- Positive symptomer
- Negative Symptomer
- Kognitive forstyrrelser
- Tilbagefald

Fri for bivirkninger:

- EPS
- Autonome bivirkninger
- Kognitive bivirkninger
- Vægtøgning
- Andre

Typiske antipsykotika

Positive Symptomer

- 60%: Væsentlig forbedring
- 32%: Nogen forbedring
- 8 %: Ingen forbedring

Kognitive forstyrrelser og negative

symptomer:

- Ingen eller beskedent effekt

Tilbagefald:

- Seponering medfører tilbagefald hos 75% indenfor 12-18 måneder

Bivirkninger Typiske Antipsykotika

	EPS	Sedation	Autonome	Vægt
Lav dosis	+++	+	+	+
Middel dosis	++	++	++	++
Høj dosis	+	+++	+++	++

Atypiske antipsykotika

Positive symptomer

- Som typiske – eller bedre

Kognitive forstyrrelser

- Effekt på visse forstyrrelser

Negative symptomer

- Nogen effekt

Depressive symptomer

- Nogen effekt

Bivirkninger: Atypiske antipsykotika

* EPS dosisafhængige

Stof	EPS	Sedation	Autonome	Vægt	Prolakt.
Aripiprazole	(+)	0	+	(+)	0
Risp.	++*	+	+(+)	+	+++
Ziprasi.	+*	+	+(+)	0	0
Quetiap.	0	++	++	+	0
Olanza.	(+)*	++	+(+)	++(+)	0
Clozap.	0	+++	+++	+++	0

Metaboliske bivirkninger

	Lepo- nex	Risper- dal	Zypre- xa	Sero- quel	Zeldox	Abilify
Vægt	+++	+(+)	++++	++	+/-	+/-
Lipider	+++	+/-	+++	+	0	0
Sukker syge	+++	+	+++	+	0	0

In vivo QTc forlængelse (%)

Serenase	7.3
Sertindol	3
Risperdal	NS
Zeldox	1.4
Seroquel	4.8
Zyprexa	1.1
Leponex	NS

Forholdsregler

- Bedre medicinsk behandling
- Bedre forebyggelse (livsstil/miljø)
- Bedre psykiatrisk behandling
- Bedre monitorering af patienter i antipsykotisk behandling
- Bedre uddannelse af psykiatere i psykofarmakologi (specialfunktion)
- Mere forskning mhp. udvikling af en bedre, mere sikker og mere specifik behandling
- Mere forskning i årsager til øget dødelighed

Varighed af behandling

Patienter med mere end 2 recidiver og effekt af behandling:

- Mindst 5 år. Ved psykotiske episoder forbundet m selvestruktiv eller aggressiv adfærd, eller ved gentagne psykotiske recidiver er varig behandling ofte indiceret (lavest mulige dosis).

Ældre patienter og patienter med organisk hjerneskade

Er mere følsomme overfor antipsykotikas effekt og bivirkninger pga.:

- Nedsat DA og Ach-aktivitet
- Nedsat udskillelse
- Evt. somatisk lidelse og polyfarmaci
- Evt. organisk hjerneskade
- *Indikation for plasmamonitorering*

Birte Glenthøj

Atypiske antipsykotika i behandlingen af bipolare affektive sindslidelser

- Antipsykotika har i årevis været anvendt i den akutte behandling af manier.
- Tiltagende evidens for effekt af også de atypiske stoffer på akut mani: Alene eller sammen med stemningsstabiliserende farmaka (hurtigere/bedre effekt ved komb. beh.).
- Evidens for forebyggende effekt (olanzapin godkendt).
- NB! Forskelle mellem de forskellige præparater.

Birte Glenthøj

Konklusion: Antipsykotika

Atypiske antipsykotika er primært indicerede i behandlingen af:

1. Psykotiske symptomer uanset lidelse
2. Mani: alene – eller sammen med stemningsstabiliserende farmaka (begrænset dokumentation)
3. Bipolære affektive sindslidelser (begrænset dokumentation) – eller adjuverende til SSRI ved:
 - 4. Svære agiterede eller psykotiske depressioner
 - 5. Behandlingsresistent OCD og PTSD med psykotiske symptomer (begrænset dokumentation)

Birte Glenthøj