

FARMAKOLOGISK BEHANDLING AV SCHIZOFRENI - EN OPPDATERING

Undervisning NKS Jæren distriktpsikiatriske senter AS

Onsdag 23. september 2020

Jon Johnsen overlege dr. med.

Klinikk for rus og psykiatri, psykiatrisk avdeling Blakstad

jon-john@online.no

AGENDA

- Ulike nasjonale retningslinjer for behandling av schizofreni
- Hvordan bruke nasjonale retningslinjer?
- Hva sier ulike nasjonale retningslinjer om behandling av schizofreni?
- Generelle behandlingsprinsipper
- Valg av antipsykotisk medikament
- Nye antipsykotiske medikamenter – lurasidon, brexpiprazol og kariprazin
- Behandling uten eget samtykke med antipsykotiske medikamenter
- Sykehistorie

ULIKE NASJONALE RETNINGSLINJER SOM ER AKTUELLE FOR NORSKE KLINIKERE

- Helsedirektoratet; Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser, 2013.
- Sosialstyrelsens Nasjonelle Riktlinjer for Vård ved Schizofreni og schizofrenilignede tilstand
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Canadian Schizophrenia Guidelines
- British Association for Psychopharmacology
- The American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Schizophrenia, 2020
- Medicinrådet, 2020 (Danmark)

HVORDAN BRUKE RETNINGSLINJER

- Skal fungere som en støtte i behandlingen og være frivillig både for pasient og behandler
- Er ikke kontinuerlig oppdatert – nye behandlingsmetoder kan være utelatt
- Fokuserer på en begrenset del av behandlingen
- Er ikke bestemmende for kvaliteten på behandlingen
- Ingen erstatning for tverrfaglige kliniske vurderinger
- Tar ikke høyde for heterogeniteten blant pasientene
- Ikke garantert et vellykket behandlingsresultat selv om man følger retningslinjene

HVORDAN GRADERES ANBEFALINGENE I RETNINGSLINJENE?

- Basert på tilgjengelig kunnskap fra kliniske studier, ekspert gjennomganger og brukernes preferanser graderes sannsynligheten for at en spesifikk intervensjon vil føre til større fordeler enn skadevirkninger
- Skadevirkninger kan være:
- Alvorlige og mindre alvorlige bivirkninger
- Negative effekter på livskvalitet
- Praktiske utfordringer
- Direkte og indirekte kostnader
- Der man mangler klinisk kontrollerte studier vil anbefalinger fra profesjonelle organisasjoner være viktig for retningslinjene

GRADERINGEN ER NUMERISK

- Grad 1 betyr at behandlingen har helt klare fordeler
- Grad 2 betyr at man antar at behandlingen har fordeler
- Hver gradering vil bli ledsaget av grad av vitenskapelig støtte
- A Høy grad av forskningsevidens
- B Moderat grad av forskningsevidens
- C Lav grad av forskningsevidens

1 A; Klare fordeler med høy grad av vitenskapelig støtte

2 C; Antar at behandlingen er fordelaktig med lav grad av vitenskapelig støtte

INTERNASJONALE GENERELLE RETNINGSLINJER VED BEHANDLING AV SCHIZOFRENI

- Pasienter med schizofreni skal kartlegges med hensyn til (IC):
 - ✓ Pasientens målsetning og ønsker for behandlingen
 - ✓ Differensial diagnoser; Anti-NMDA encephalitt, Wilsons sykdom, Huntington chorea, neurosyfilis, 22q11.2 delesjon og ulike systemsykdommer med og uten delirium
 - ✓ Komorbide psykiatriske sykdommer inkludert rusmiddelproblemer
 - ✓ Indremedisinske sykdommer
 - ✓ Kognitiv vurdering – samtykke kompetanse
 - ✓ Suicid risiko – fare for eget liv og helse
 - ✓ Voldsrisiko – fare for andres liv og helse
 - ✓ **NB! Noen pasienter vil kunne bli engstelige og mistenksomme med en for omfattende kartlegging og slike kartlegging er tidkrevende**

INTERNASJONALE GENERELLE RETNINGSLINJER VED BEHANDLING AV SCHIZOFRENI

- Den psykiatriske evalueringen bør inkludere en validert kartlegging av de psykiatriske symptomene (IC)
- ✓ PANSS-6 og 8 korrelerer med PANSS-30
- ✓ Bush-Francis Catatonia Rating Scale
- ✓ Calgary Depression Scale
- ✓ NB! Endel pasienter opplever en dette som en upersonlig form for kontakt

PANSS REMISJONSSKALA

Vrangforestillinger	P1 Vrangforestillinger
	G9 Uvanlig tankeinnhold
Hallusinasjoner	P3 Hallusinatorisk atferd
Disorganisert tale	P2 Tankemessig desorganisering
Disorganisert eller kataton atferd	G5 Unaturlig, maniert motorisk atferd og kroppsholdning
Negative symptomer	N1 Affektmatthet
	N4 Passiv/apatisk sosial tilbaketrekning
	N6 Mangel på spontanitet og ledighet i samtale

INTERNASJONALE GENERELLE RETNINGSLINJER VED BEHANDLING AV SCHIZOFRENI

- Pasienter med schizofreni bør ha en behandlingsplan som innbefatter både psykososial og farmakologisk behandling som oppdateres med jevne mellomrom(IC)
- ✓ Skal sikre en behandling som kan føre til remisjon
- ✓ Skal sikre en behandling som øker livskvaliteten
- ✓ Skal sikre etterlevelse av behandlingen
- ✓ Ved manglende etterlevelse av den farmakologiske behandlingen. NB! Husk på: Mikstur, oppløsbare tabletter, depotformulerte antipsykotika, supervisert medikasjon med dosett, daglige besøk og SMS

INTERNASJONALE RETNINGSLINJER - FARMAKOTERAPI VED SCHIZOFRENI

- ✓ Pasienter med schizofreni anbefales behandling med antipsykotisk medikament (IA)
- ✓ Behandlingen skal følges opp og kartlegges i forhold til effekt og bivirkninger (IA)
- ✓ Pasienter som har vist både symptomatisk og funksjonell bedring bør fortsette med det samme medikamentet (IA)
- ✓ Pasienter som ikke oppnår signifikant bedring innen to uker eller som får en partiell respons uten funksjonell bedring foreslås følgende:
 - A. Øke dosen
 - B. Hvis så ingen respons etter to uker vil et skifte av medikament være svært aktuelt

The American Psychiatric Association Practice Guidelines for the treatment of patients with Schizophrenia, 2020. Sammenfallende med en rekke andre retningslinjer.

INTERNASJONALE RETNINGSLINJER - FARMAKOTERAPI VED SCHIZOFRENI

- ✓ Hvis pasienten er adekvat behandlet med to antipsykotiske medikament uten effekt – anbefales et behandlingsforsøk med klozapin (1B)
- ✓ Hvis pasienten er suicidal og voldsrisiko er høy kan også klozapin være aktuelt å prøve ut (2C)
- ✓ Depotformulert antipsykotika brukes til de pasienter som foretrekker denne administrasjonsmetoden eller til pasienter som ikke etterlever behandlingen (2B)

The American Psychiatric Association Practice Guidelines for the treatment of patients with Schizophrenia, 2020. Sammenfallende med en rekke andre retningslinjer.

INTERNASJONALE RETNINGSLINJER – PSYKOSOSIALE INTERVENSJONER VED SCHIZOFRENI

- Første episode pasienter trenger et koordinert spesial program (IB)
- Pasienter med schizofreni har effekt av kognitiv-atferdsterapi for psykose (IB)
- Pasienter med schizofreni har effekt av psykoedukasjon (IB)
- Pasienter med schizofreni har effekt tiltak for å komme ut i jobb (IB)
- Pasienter som har vansker med å etterleve behandlingen har effekt av ACT (IB)

The American Psychiatric Association Practice Guidelines for the treatment of patients with Schizophrenia, 2020. Sammenfallende med en rekke andre retningslinjer.

FARMAKOTERAPI VED SCHIZOFRENI – GENERELLE PRINSIPPER

- ANTIPSYKOTIKA ER EN VIKTIG KOMPONENT I BEHANDLINGEN – MEN BEHANDLINGEN SKAL VÆRE EVIDENSBASERT BESTÅENDE BÅDE AV FARMAKOLOGISKE OG IKKE FARMAKOLOGISKE INTERVENSJONER
- VALG AV ANTIPSYKOTISK MEDIKAMENT AVHENGER AV MANGE FAKTORER SOM ER SPESIFIKKE FOR HVER ENKELT PASIENT
- VED VALG AV MEDIKAMENT ER DET VIKTIG Å HØRE PASIENT OG FAMILIENS MENINGER
- GRADEN AV PASIENTENS INVOLVERING VIL VÆRE AVHENGIG AV TILSTAND

HVORDAN STARE BEHANDLING MED ANTIPSYKOTISK MEDIKASJON

- Utforsker alltid pasientens synspunkter og stimulerer til diskusjon
- Viktig ikke å fremheve egne meninger, men få tilgang til pasientens synspunkter
- Viktig å finne frem til en realistisk målsetning som er i tråd med evidensbaserte retningslinjer for behandling

HVORDAN UTFORSKE PASIENTENS SYNSPUNKTER VEDRØRENDE EGEN SYKDOM OG BEHANDLING?

- Utforsker hvordan pasienten forstår sin sykdom
- Hvilken psykisk sykdom har du?
- Hva forårsaker din psykiske sykdom?
- Hvor lenge varer en sykdomsperiode?
- Hvilke konsekvenser får sykdommen for deg?
- Kan du få tilbakefall?
- Hva forårsaker tilbakefall?
- Hvordan kan sykdommen din behandles?

HVORDAN UTFORSKE PASIENTENS SYNSPUNKTER PÅ BEHANDLING MED ANTIPSYKOTISK MEDIKASJON?

- Hvordan virker antipsykotisk medikasjon?
- Hvilke erfaringer har du med bruk av antipsykotisk medikasjon?
- Hva er fordelene med å bruke antipsykotisk medikasjon?
- Hva er ulempene med å bruke antipsykotisk medikasjon?
- Diskuterer de vanligste bivirkningene
- Hvilke av disse bivirkningene kan du tolerere og hvilke bivirkninger er uakseptable for deg?
- Gjennomgår et utvalg av aktuelle antipsykotiske medikamenter
- Hvilket antipsykotisk medikament synes du passer deg best?

TERAPEUT - PASIENT RELASJONEN

- **Den terapeutiske alliansen;** Tilknytningen, oppgavene og målet. Her og nå fenomen
- **Overføringen;** De følelser, tanker og fantasier pasienten har om terapeuten som er basert på tidligere livserfaringer. Overføringen ikke nåtidig eller realistisk
- **Den reelle relasjonen;** Hvordan pasient og terapeut samhandler og som ikke er knyttet til selve terapien

HVA ER ALLIANSE ?

Alliansen består av tre komponenter:

- Enighet om målsetning
- Enighet om arbeidsoppgavene; Etterleve behandlingen både den farmakologiske og den psykososiale
- Grad av tilknytning

Alliansen svært viktig for etterlevelsen av den farmakologiske behandlingen

TIPS FOR Å UTVIKLE EN GOD ALLIANSE

- Forklar hvordan jobber med seg selv som psykisk syk, og hvordan antipsykotika er en svært viktig komponent
- Vær nysgjerrig i forhold til deg selv og ditt samspill med pasienten og familien
- Vær empatisk, entusiastisk og støttende
- Konsentrer deg om de viktigste terapeutiske oppgavene; **lytte, forstå, reflektere og vise empati**
- Vær pasientens angst termometer - vis at du forstår at innlagte pasienter kan ha det vanskelig
- Identifiser de kvalitetene ved pasientene som du setter pris på og anerkjenn disse positive egenskapene

TIPS VED MOTSTAND MOT BEHANDLING MED ANTIPSYKOTISK MEDIKASJON

- Viktig å utforske pasientens synspunkter
- Ha fokus på god kommunikasjon med pasient og pårørende
- Øk dosen med psykiater/sykepleier dvs tettere oppfølging
- Psykotiske symptomene kan være et forsvar mot smertefulle følelser
- Psykotiske symptomene kan ha en sekundær gevinst
- Motstanden kan være uttrykk for internaliserte objektrelasjoner som er ubevisste

David Mintz et David Flynn. Psychiatr Clin Am. 35;143-163,2012

MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV AGGRESJON VED SCHIZOFRENI

- Alle antipsykotika som har effekt på psykotiske symptomer vil kunne redusere aggresjon forbundet med den psykotiske komponenten
- Sammenheng mellom serotonerg neurotransmisjon og aggressiv atferd
- Medikamenter som blokkerer serotonege reseptorer som 1a, 2a, 2c, 3,6 og 7 har i dyreforsøk vist en antiaggressiv effekt
- Medikamenter som blokker noradrenerge reseptorer 1 og 2 har også i dyreforsøk vist en antiaggressiv effekt

Miczek ka et al. Neurobiological mechanisms controlling aggression:preclinical developments for pharmacotherapeutic interventions. Neurosci biobehav rev;18.97-110,1994

MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV AGGRESJON VED SCHIZOFRENI

- Siden atypiske antipsykotiske medikamenter er serotonerge antagonist har de i ukontrollerte studier og i noen kontrollerte studier vist bedre effekt enn første generasjons antipsykotika.
- Virker akutt som blokkere av serotoninfunksjon, men nevroadaptasjon vil på sikt føre til en forandring i serotoninreseptorene slik at disse medikamentene på sikt vil virke som serotonerge agonister
- I dyrestudier har klozapin vist en sterk antiaggressiv effekt ved aggresjon fremkalt både av isolasjon og fencyklidin
- **Klozapin en spesifikk antiaggressiv effekt uavhengig av den sedative og antipsykotiske effekten**

Krakowski Ml et al. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry:63:622-629,2006

FARMAKOTERAPI VED SCHIZOFRENI – GENERELLE PRINSIPPER

- Pasienter vil utvikle allianse dersom du som behandler fokuserer på de symptomene som er mest plagsomme for pasienten som f. eks. angst, nedstemthet, dårlig søvn og stemmehøring og fremhever at både antipsykotika og psykoterapi kan bedre disse plagsomme symptomene
- Hvis du gir informasjon om mulige bivirkninger som kan komme som f.eks. sedasjon, trøtthet og rastløshet kan dette virke befordrende på alliansen
- Husk at pasienten i akuttfasen har kognitive utfordringer, slik at det er viktig å gjenta informasjonen eventuelt gi den skriftlig

HVILKET ANTIPSYKOTIKUM SKAL VELGES?

- Utført få sammenlignende studier
- Valg av medikament blir styrt av:
 - Pasientens valg
 - Erfaringer og respons med tidligere bruk av antipsykotika
 - Bivirkningsprofilen
 - Somatiske sykdommer som kan forverres av bivirkninger
 - Legemiddelinteraksjoner
 - Reseptor profil – Dopamin D2 antagonist eller D2 partiell agonist
 - Farmakokinetisk profil
 - Administrasjonsform

MEDICINRÅDETS ANBEFALING AV ANTIPSYKOTIKA TIL VOKSNE PASIENTER MED PSYKOTISKE TILSTANDER

- ANVEND VED FØRSTE BEHANDLINGSFORSØK
- Amisulprid
- Aripiprazol (I)
- **Brexpiprazol**
- **Lurasidon**
- Paliperidon
- Risperidon

I. Da aripiprazol rangeres lavt for alle undersøkte bivirkingsmål og findes formulert som et depotinjeksjonspreparat, betrakter fagutvalget det som et opplagt valg til gruppen nydebuterende og behandlingsnaive pasienter

MEDICINRÅDETS ANBEFALING AV ANTIPSYKOTIKA TIL VOKSNE PASIENTER MED PSYKOTISKE TILSTANDER

- **OVERVEJ VED ANDRE EVENTUELT TREDJE BEHANDLINGSFORSØK**
- Amisulprid
- Aripiprazol
- ***Brexpirazol***
- ***Cariprazin***
- ***Lurasidon***
- Paliperidon
- Risperidon

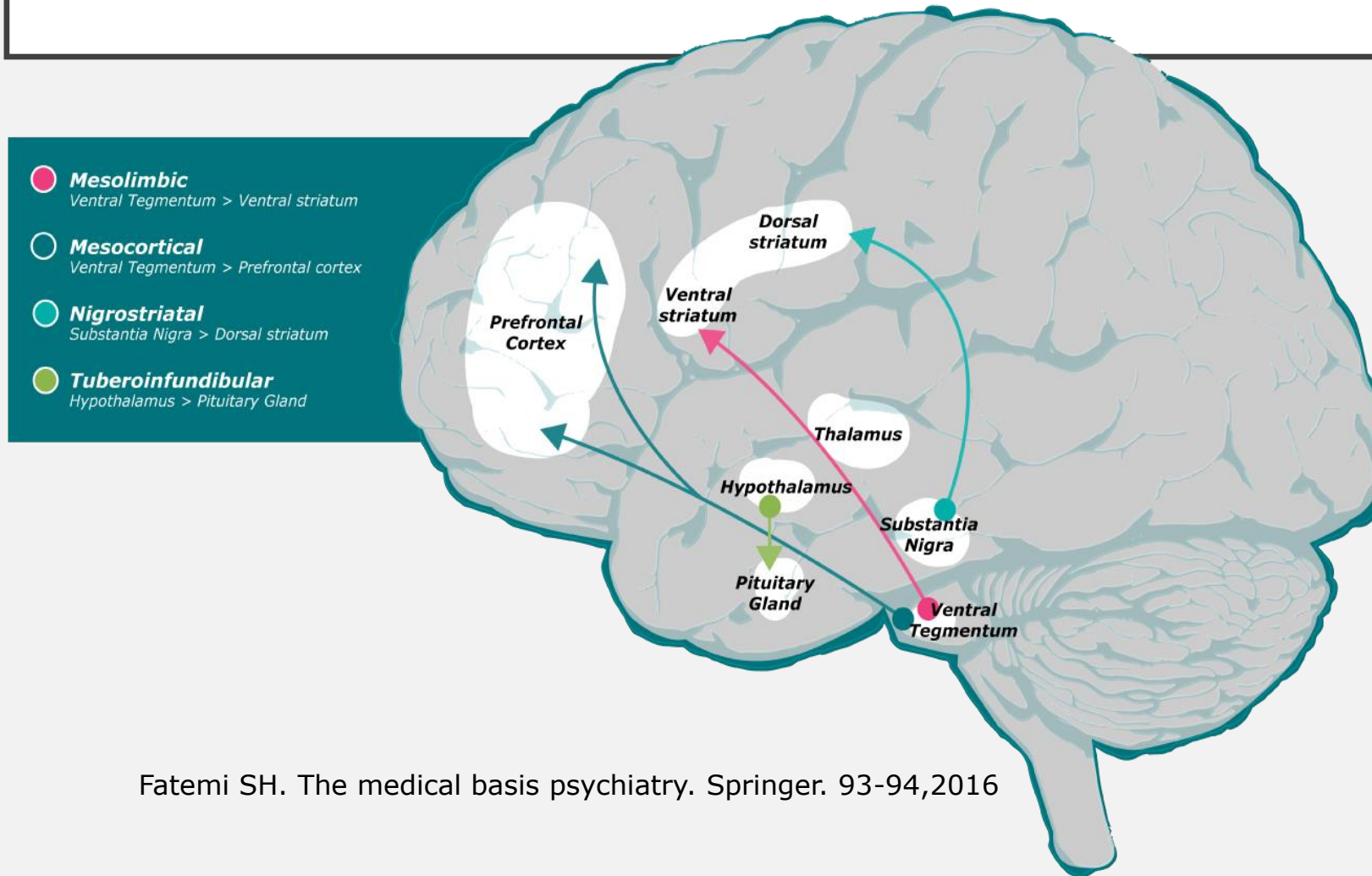
MEDICINRÅDETS ANBEFALING AV ANTIPSYKOTIKA TIL VOKSNE PASIENTER MED PSYKOTISKE TILSTANDER

- **OVERVEJ TIDLIGST VED TREDJE BEHANDLINGSFORSØK**
- Haloperidol
- Olanzapin
- Perfenazin
- Quetiapin
- Serindol
- Ziprazidon
- Zuclopenthixol

MEDICINRÅDETS ANBEFALING AV ANTIPSYKOTIKA TIL VOKSNE PASIENTER MED BEHANDLINGSRESISTENT SCHIZOFRENI

- ANVEND VED EHANDLINGSRESISTENT SCHIZOFRENI
- Klozapin

DE DOPAMINERGE BANENE

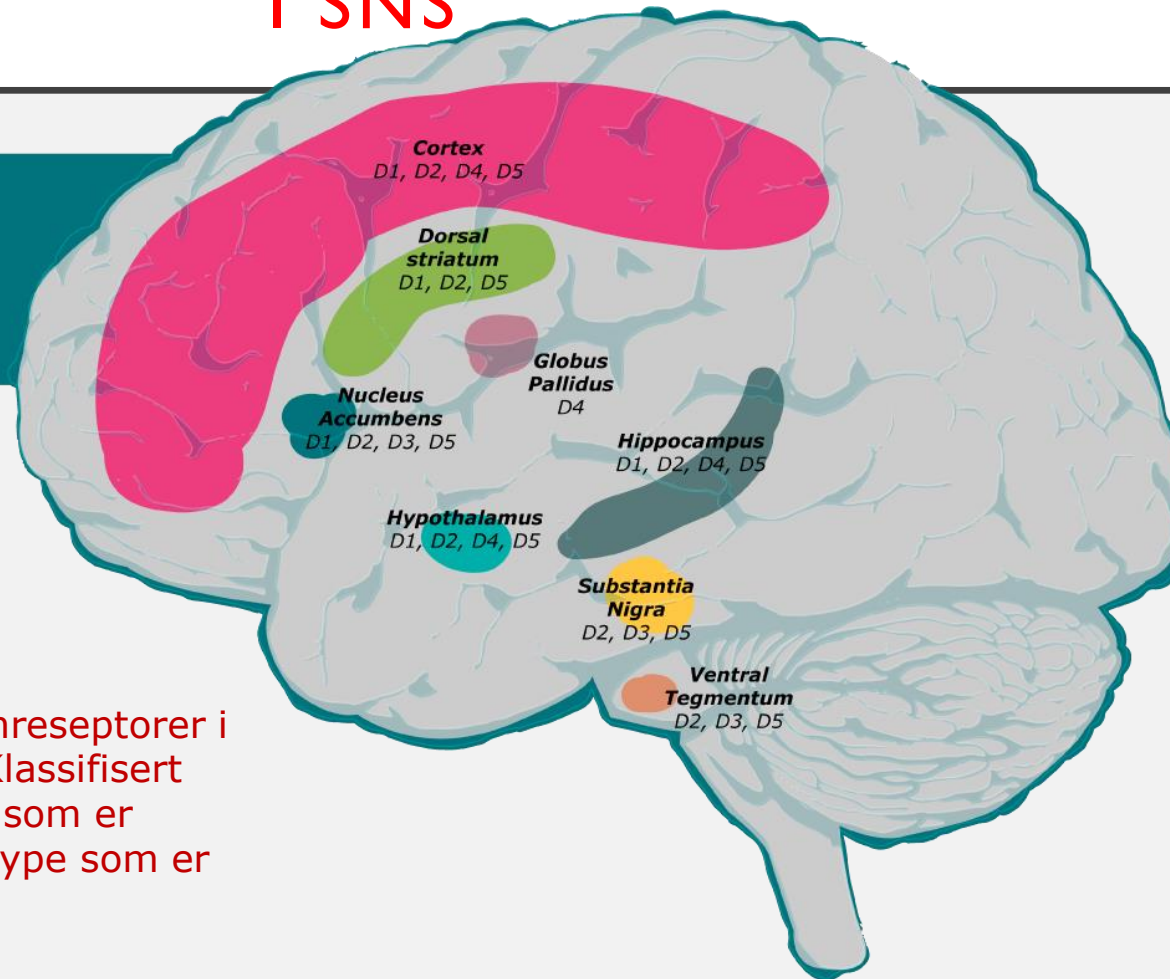


DISTRIBUSJON AV DOPAMINRESEPTORER I SNS

**Dopamine receptors:
(G protein-coupled)**

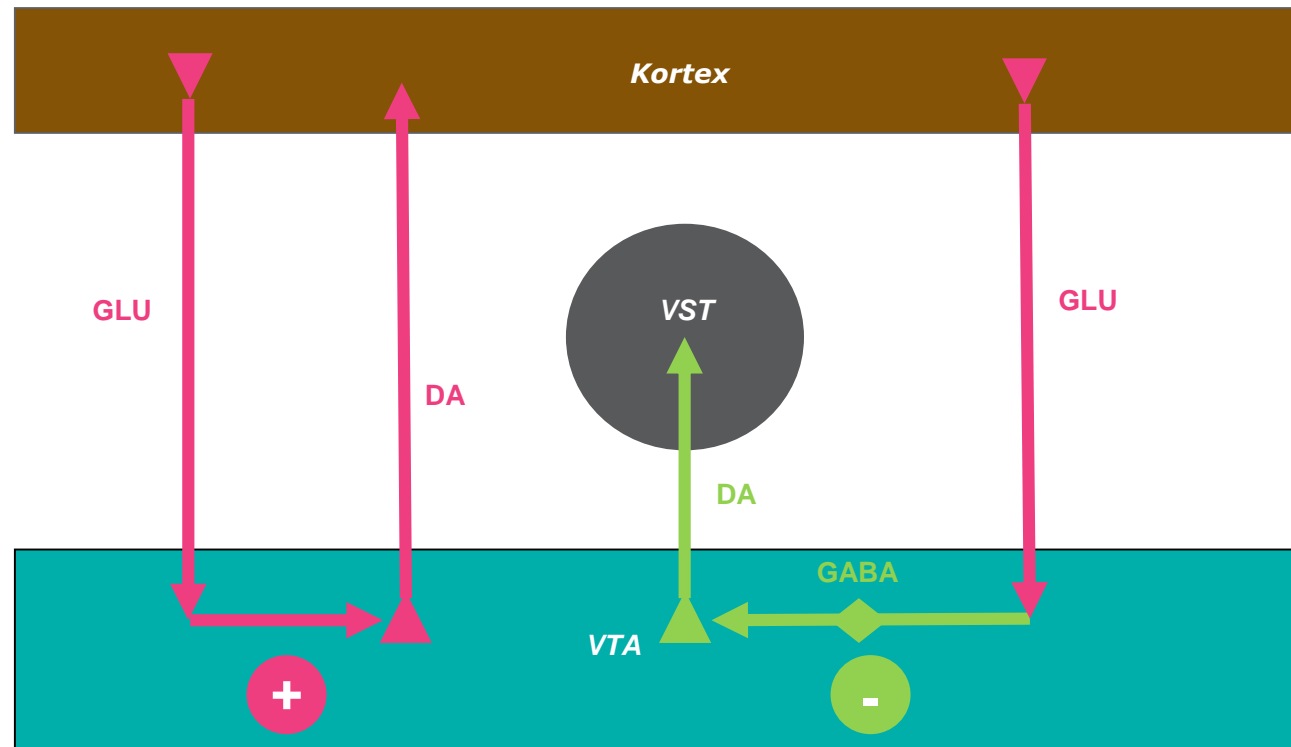
D1-like: D1, D5

D2-like: D2, D3, D4



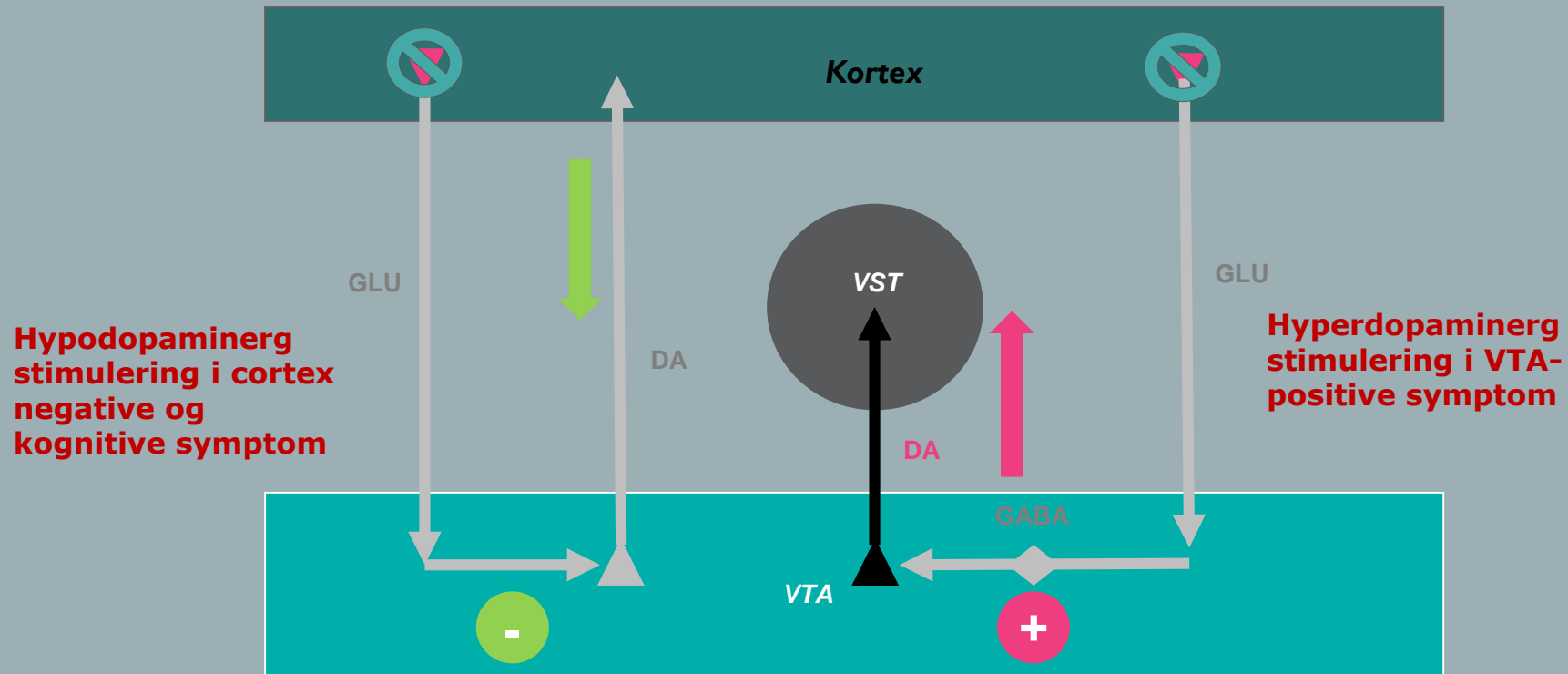
Det er fem ulike dopaminreseptorer i SNS hos mennesker. Klassifisert enten som D1-type som er stimulerende eller D-2 type som er hemmende

Mesolimbiske og mesokortikale nervebaner



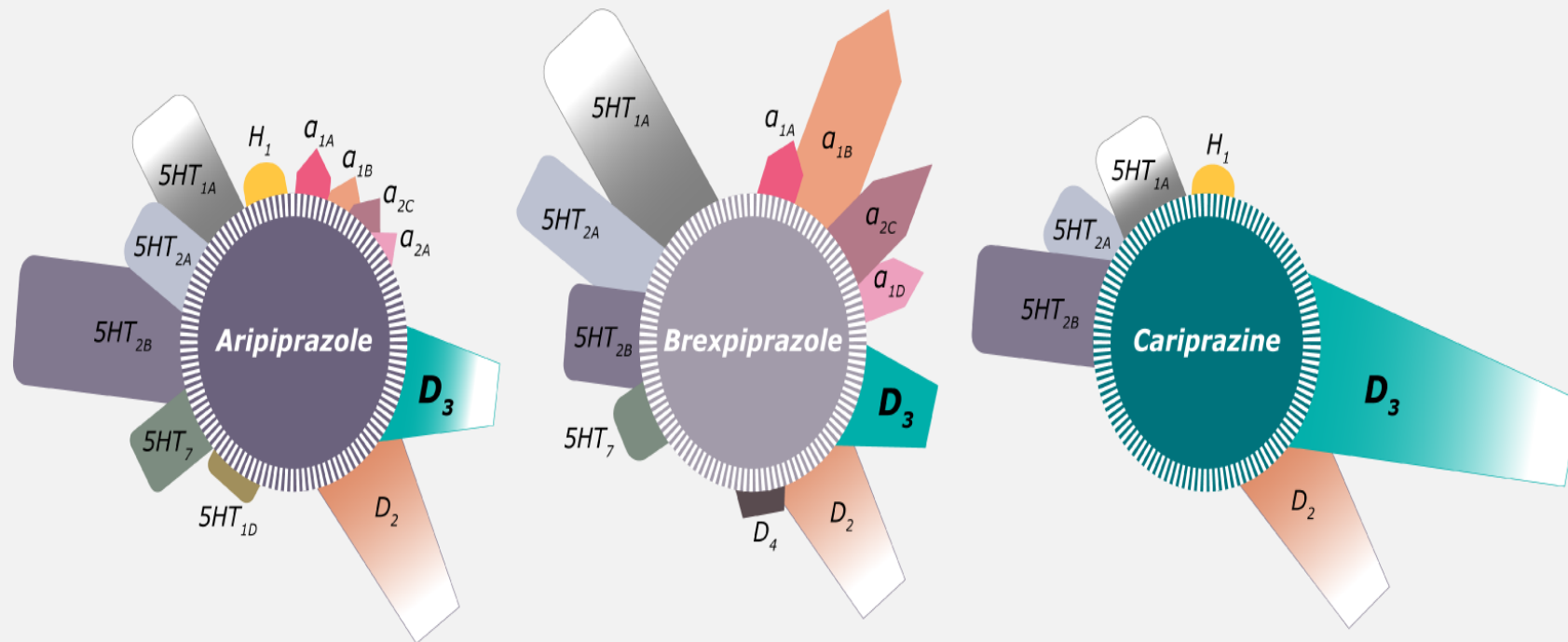
Nakazava K et al. Neuropharmacology.62(3):1574-83, 2012.

Schizofreni og dopamin dysfunksjon



Nakazava K et al. Neuropharmacology.62(3):1574-83,2012.

DE TRE PARTIELLE DOPAMIN AGONISTER

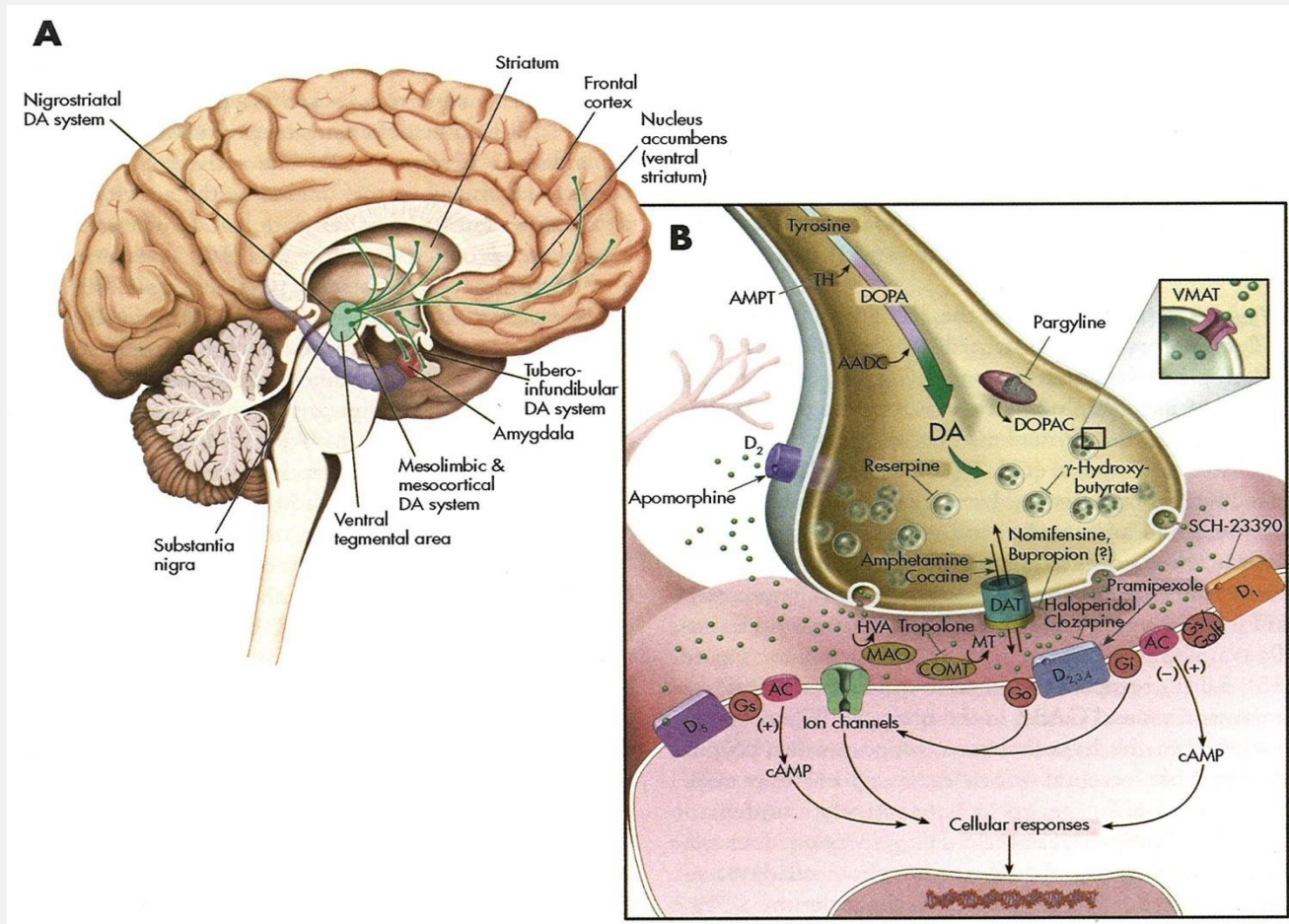


Stahl SM. CNS Spectr.21;1-6,2016

VIKTIGE FARMAKOLOGISKE TERMER

- **Affinitet:** Hvor godt bindes medikamentet til reseptoren?
- **Virketiden på reseptoren:** Dissosiasjons hastigheten?
- **Egen aktivitet:** Hvordan virker medikamentet på reseptoren ? Agonist, partiell agonist og antagonist
- **Allosterisk modulasjon:** Hvilke konformasjonsendringer skjer i reseptoren?
- **Selektivitet:** Hvilke andre reseptorer bindes medikamentet til?

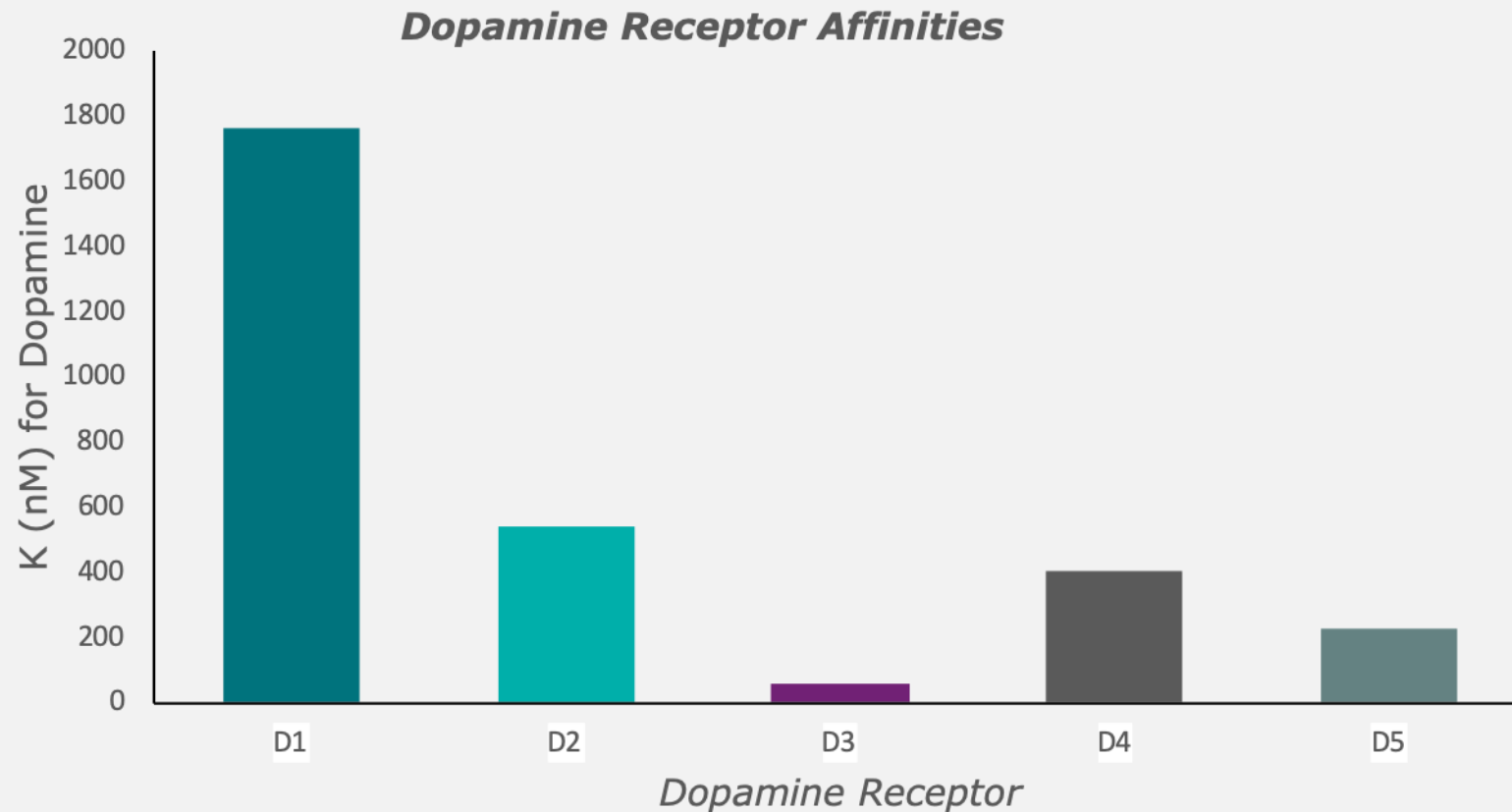
DET DOPAMINERGIC SYSTEM



DOPAMINERG NEVROTRANSMISJON

- Dopaminerg neurotransmisjon moduleres av hvor mye dopamin som frigjøres i synapsene og hvor fort denne frigjøringen skjer
- Langsom basal irregulær frigjøring av dopamin kalles **tonisk signalering**
- Rask kortvarig utskillelse i synapsen kalles **fasisk signalering**
- Lave konsentrasjoner av dopamin vil aktivere D3 reseptorene, mens større mengder dopamin må til for å aktivere D2 og D1 reseptorene

DOPAMINS AFFINITET TIL ULIKE RESEPTORER



LURASIDON- FARMAKOKINETIKK

- ANTAGONIST PÅ D2 RESEPTORENE
 - Reduserer positive symptomer (1)
- ANTAGONIST PÅ 5 HT 2A RESEPTORENE
 - Fører til økning i av dopamin i spesielle hjerneområder noe som reduserer motoriske bivirkninger og muligens bedrer affektive og kognitive
- PARTIELL AGONIST PÅ 5 HT 1A reseptorene
 - Kan føre til en antidepressiv effekt
- ANTAGONIST PÅ 5 HT 7 (3)
 - Er gunstig for kognisjon, søvn, stemningsleiet og negative symptom (2)

1. Latuda Summary of Product Characteristics 13 December 2018 (SmPC) point 5.1.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/002713/WC500164683.pdf

2. Ishibashi T et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 334(1):171-181, 2010

3. Stahl MS. *Essential Psychopharmacology*. 5 ed. 377-389, 2014

LURASIDON-FARMAKOKINETIKK

- Halveringstid 20-40 timer
- Likevektsskonsentrasjon innen 7 dager
- Psykotiske symptomer kan bedres innen en uke, men det kan ta flere uker før full effekt
- Anbefalt å vente misnt 4 til 6 uer for å vurdere effekten av lurasidon

Latuda Summary of Product Characteristics 13 December 2018 (SmPC) point 5.2

BIVIRKNINGER

Concomitant administration of strong CYP3A4 inhibitors and strong CYP3A4 inducers is contraindicated. Dose adjustment is recommended for patients with moderate and severely impaired renal function and in patients with endstage renal disease (ESRD). Dose adjustment is recommended for patients with moderate and severely impaired hepatic function. Caution is recommended in patients with severely impaired hepatic function (I)

System organ class	Very common (incidence $\geq 1/10$)	Common (incidence $\geq 1/100$ to $< 1/10$)
Immune system disorders		Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders		Increased weight [†]
Psychiatric disorders		Insomnia, agitation, anxiety, restlessness
Nervous system disorders	Akathisia, somnolence*	Parkinsonism, [‡] dizziness, dystonia, [§] dyskinesia
Gastrointestinal disorders		Nausea, vomiting, dyspepsia, salivary hypersecretion, dry mouth, upper abdominal pain, stomach discomfort
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash, pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Musculoskeletal stiffness, blood creatine phosphokinase increase
Renal and urinary disorders		Serum creatinine increased
General disorders and administration site conditions		Fatigue

[†]Some patients may gain weight and this was identified as a common side effect with Latuda (4.8% gained $\geq 7\%$ of their weight in 6-week studies).^{1,2} Patients should continue to be monitored for weight gain as some patients gained weight in long-term trials.^{1,2}

¹In clinical studies, $< 1\%$ of patients treated with Latuda experienced hyperprolactinaemia.¹

^{*}Somnolence includes adverse reaction terms: hypersomnia, hypersomnolence, sedation and somnolence.

[‡]Parkinsonism includes adverse reaction terms: bradykinesia, cogwheel rigidity, drooling, extrapyramidal disorder, hypokinesia, muscle rigidity, parkinsonism, psychomotor retardation and tremor.

[§]Dystonia includes adverse reaction terms: dystonia, oculogyric crisis, oromandibular dystonia, tongue spasm, torticollis and trismus.

1. Latuda Summary of Product Characteristics 13 December 2018 (SmPC) point 4.2, 4.4 and 4.8

2. Meyer et al. Weight change during long-term treatment with Lurasidone: pooled analysis of studies in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2015, 30:342–350.

POTENSIELLE FORDELER

- Metabolske parametre er minimalt påvirket hos pasienter med schizofreni (1)
- Lavt potensiale for QTC forlengelse (1)
- I de kliniske studiene var det mindre enn 1 % av pasientene som utviklet hyperprolaktinemi (2)
- Administrering en gang daglig om kvelden var effektivt i et studie (3)

1. Leucht S et al. Sixty Years of Placebo. Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review Bayesian Meta-Analysis, and Meta-regression of Efficacy Predictors. Am J Psychiatry 174(10), 927-942, 2017

2. Latuda Summary of Product Characteristics 13 December 2018 (SmPC) point 4.8

3. Loebel A et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and active controlled trial. Schizophrenia Research 145,101-109, 2013

LURASIDON METABOLSK PROFIL – VEKTØKNING

- Lavere grad av potensiale for vektøkning en andre antipsykotika (1)
- Totalt sett liten påvirkning av vekten (1)
- Noen pasienter kan oppleve vektøkning - forekommer hos 4.8 % av pasientene som fikk en vektøkning på mer enn 7 % i løpet av 6 uker.
- Pasientene skal også monitoreres videre siden noen av pasientene også fikk en vektøkning i langtidsstudiene.(2,3)

1. Leucht S et al. Sixty Years of Placebo Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review Bayesian Meta-Analysis, and Meta-regression of Efficacy Predictors. Am J Psychiatry 174(10), 927-942, 2017

2. Latuda Summary of Product Characteristics 13 December 2018 (SmPC) point 4.4 and 4.8

3. Meyer et al. Weight change during long-term treatment with Lurasidone: pooled analysis of studies in patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 2015, 30:342–350.

CARDIOMETABOLIC CHALLENGES IN SCHIZOPHRENIA – WEIGHT GAIN

- Medication side effects as well as lifestyle and disease factors place patients at increased risk for developing obesity and metabolic side effects
- Catie study found a greater than 7 % weight gain from baseline in:
 - 30 % of patients receiving olanzapine
 - 16 % of patients receiving quetiapine
 - 14 % of patients receiving risperidone
 - 7 % of patients receiving ziprazidone
- Propensity to cause weight gain and other cardiometabolic side effects may be substantially greater in young adults

Lieberman JA et al. Clinical Antipsychotic trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 353(12).1209-1223, 2005

For more information on mentioned medicines, please see felleskatalogen.no

METABOLIC SYNDROME

- Co-occurrence of atherogenic dyslipidemia, with abdominal adipositas, insulin resistance, impaired fasting glucose og overt diabetes mellitus and hypertension is known as metabolic syndrome
- Baseline data from CATIE study indicated that more than 40 % of subjects had metabolic syndrome, with women carrying a greater risk than men

McEvoy JP et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from CATIE schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. Schizophr Res 80(1):19-32,2005

KARDIOMETABOLSKE UTFORDRINGER HOS SCHIZOFRENE - DIABETES

- Forekommer to til fire ganger mer hyppig hos schizofrene
- Multifaktoriell risiko
- Data tyder på at atypiske antipsykotika er assosiert med glukose dysregulering som hyperglykemi, debut av diabetes og diabetisk ketoacidose
- Noen atypiske antipsykotiske medikamenter øker risiko mer enn det som forekommer med typiske antipsykotika. Klozapin og olanzapin er beskrevet som de med høyest risiko
- Risiko forbundet med aripiprazol, ziprazodon, lurasidon og cariprazin (1) blir beskrevet som svært lav

Kessing et al. Treatment with antipsychotic and the risk of diabetes in clinical practice.

Br J Psychiatry 197(4).266-271, 2010

1: Uncommon cases of glucose related adverse reactions e.g. Increase in blood glucose have been reported in clinical trials with lurasidone. Appropriate clinical monitoring is advisable in diabetic patients and in patients with risk factors for the development of diabetes mellitus.

KARDIOMETABOLSKE UTFORDRINGER HOS SCHIZOFRENE - HYPERLIPIDEMI

- Visse antipsykotika som; Klozapin, olanzapin and quetiapin og også første generasjonsantipsykotika er assosiert med hyperlipidemi (1)
- Ziprasidon, aripiprazol og lurasidon er nøytrale med hensyn til triglycider og kolesterol
- Lurasidon hadde svært liten effekt på total kolesterol and triglycider (2)

1. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. Schizophr Res, 70(1):1-17, 2004

2. Latuda Summary of Product Characteristics 13 December 2018 (SmPC) point 4.8

KARDIOVASKULÆR MONITORERING ETTER OPPSTART MED ET ATYPISK ANTIPSYKOTISK MEDIKAMENT

- Vei alle pasienter og følg med på BMI
- Få informasjon om pasientens og familiens om diabetes, fedme og dyslipidemi
- Mål livvidden en cm over navlen, blod trykk, fastende blodsukker og fastende plasmalipid profil
- Utred om pasienten er :
 - Overvektig BMI 25-30
 - Fet BMI > 30
 - Har prediabetes eller diabetes
 - Har hypertensjon BT > 140/90
 - Har dyslipidemi med økt nivå av kolesterol and triglycerider and lavt HDL kolesterol
- Blod trykk, fastende blodsukker og fastende lipider innen 3 måneder og så hver år
- Tidligere og mer hyppig hos pasienter med diabetes og vektøkning på mer enn 7 %

American Diabetes Association et al: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes, J Clin Psychiatry 65(2):267-272, 2004

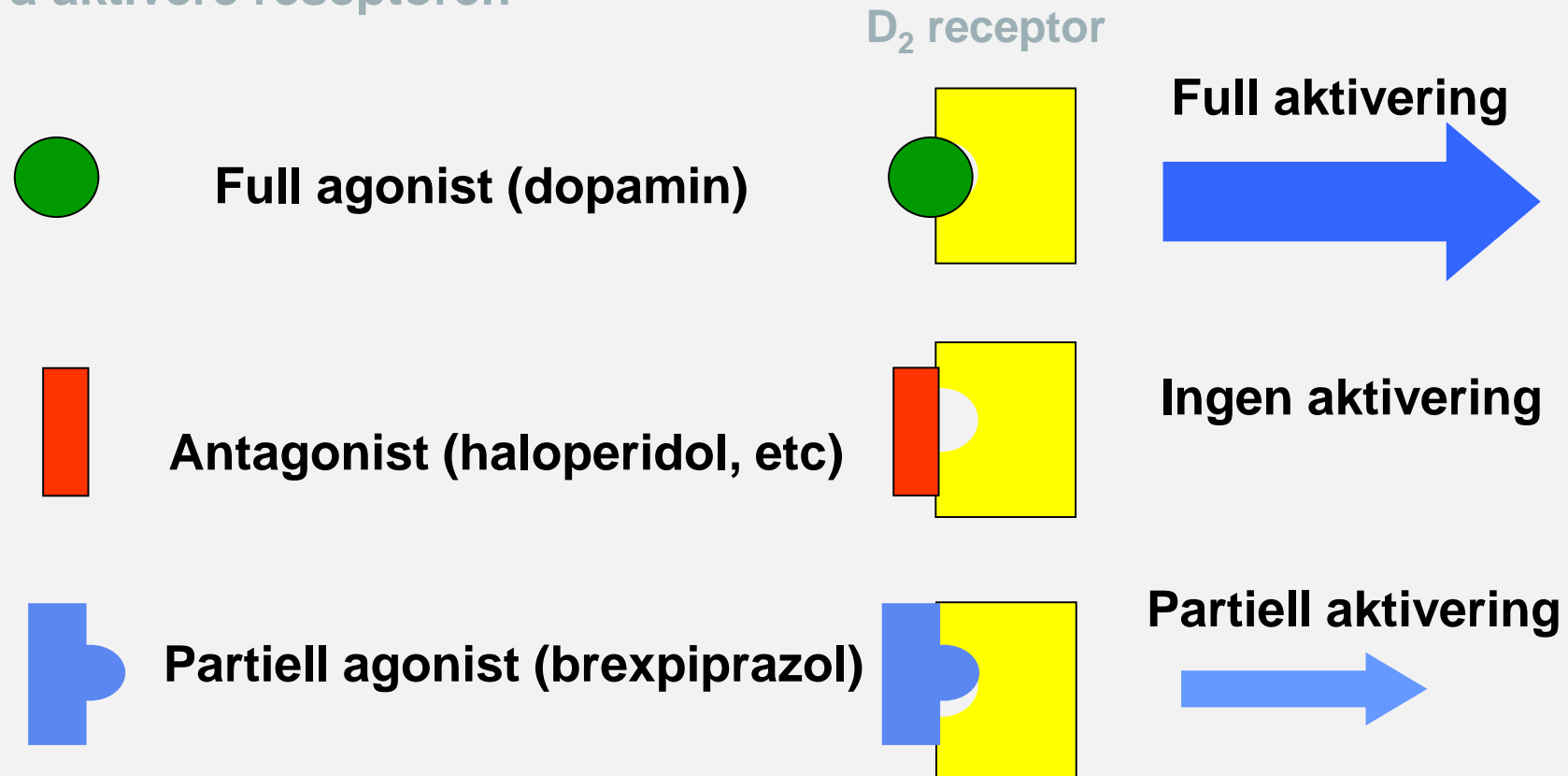
BREXPIPRAZOL FARMAKODYNAMISKE PROFIL I DOPAMIN SYSTEMET

- Partiell dopamin reseptor type 2 agonist med høy bindingsaffinitet
- Partiell dopamin reseptor type 3 agonist med relativ høy bindingsaffinitet
- Dopamin reseptor type 4 antagonist med lav bindingsaffinitet

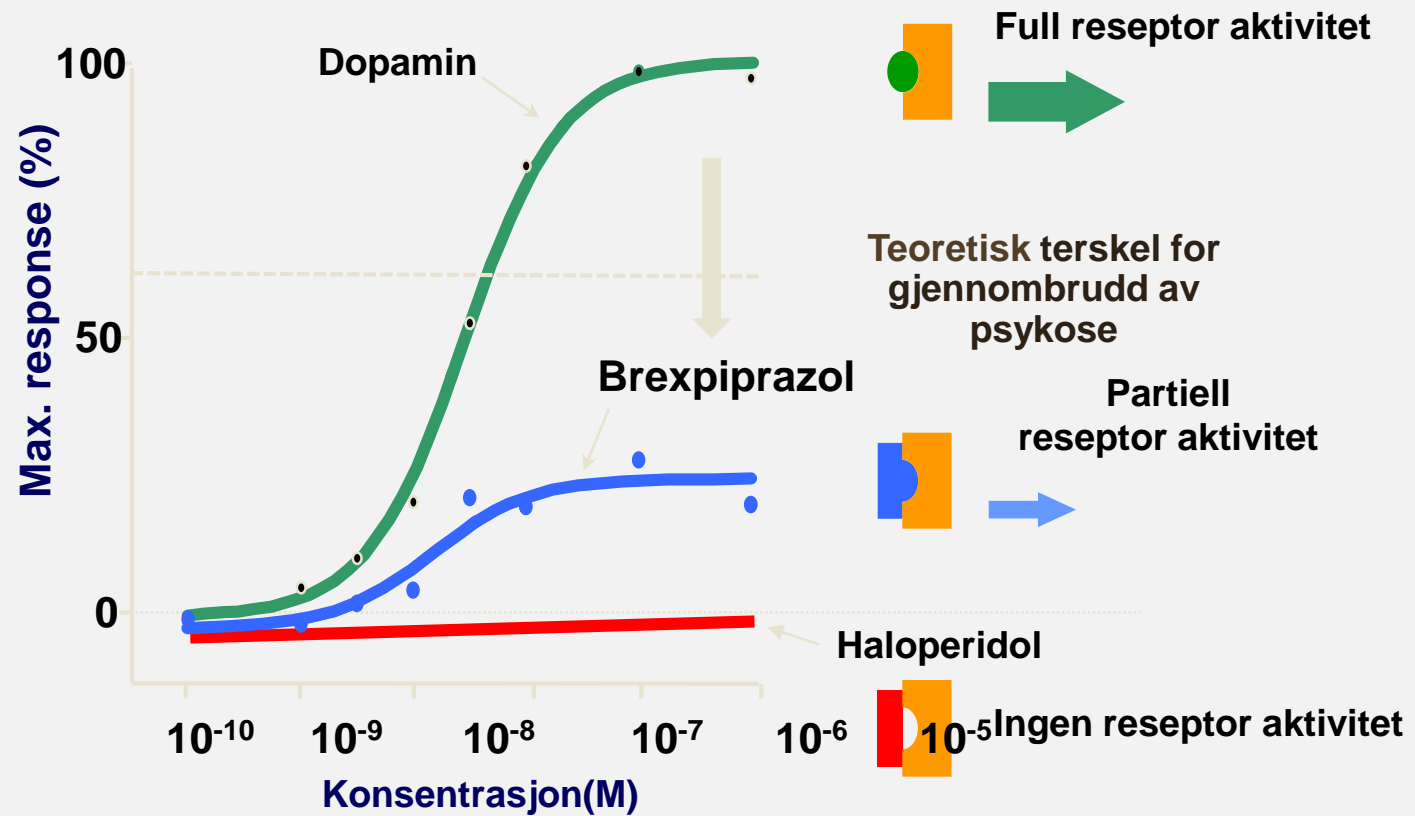
Frampton JE. Brexpiprazole: A Review in Schizophrenia. *Drugs*:79;189-200,2019

Egenaktivitet på D₂ reseptorer av ulike substanser

Egenaktivitet (intrinsic activity) beskriver stoffets evne til å aktivere reseptoren



**PARTIELLE DOPAMIN AGONISTER OG
AKTIVITET PÅ KLONEDE HUMANE D2-
RESEPTORER**



AGONIST, ANTAGONIST OG PARTIELL AGONIST

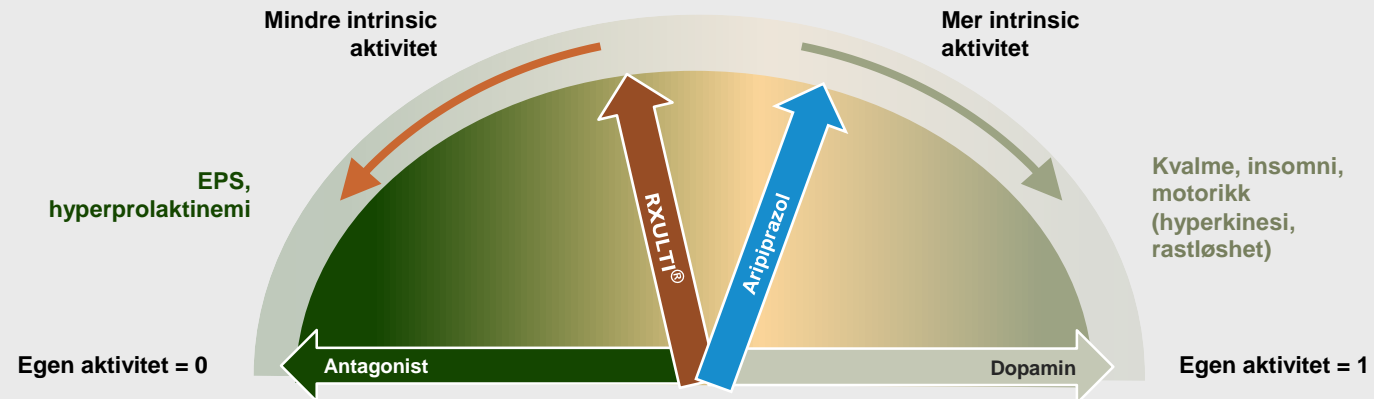
- **Agonister** bindes til dopamin reseptorene og aktiverer. Etterligner effekten av dopamin
- **Antagonister** bindes til reseptoren, men aktiverer ikke reseptorene. Hindrer agonister å binde seg
- **Partiell agonist** effekten avhenger av dopaminstatus i synapsen. Antagonistisk effekt når det er høye nivå av dopamin i synapsen. En funksjonell agonistisk effekt når det er lavt nivå av dopamin i synapsen. Dette kan bidra til lavere grad av risiko for EPS og prolaktinstigning

DOPAMIN AGONIST - VIRKNINGSMEKANISME

- Når den synaptiske konsentrasjonen av dopamin er høy vil den **partielle dopamin agonisten brexpiprazol** virke antagonistisk
- Når den synaptiske konsentrasjonen er lav vil den **partielle dopamin agonisten brexpiprazol** virke agonistisk
- **En partiell dopaminagonist** vil dempe den fasiske dopamin stormen og samtidig opprettholde den toniske dopamin stimuleringen
- En full antagonist vil hemme både fasiske og toniske dopamin signalering
- **Avhengig av det endogene dopaminnivået kan en partiell dopamin agonist kunne virke som en antagonist eller agonist på D2-reseptorene**

RXULTI® (BREKSPIPRAZOL) HAR EN FARMAKOLOGISK PROFIL SOM SKILLER SEG FRA ARIPIPRAZOL

Funksjonell aktivitet av RXULTI® og aripiprazol på D₂ reseptorer



Analysert *in vitro* i celler med overuttrykk av humane reseptorer.

*Legemidler er vurdert å ha høy bindingsaffinitet for en reseptor når bindingsaffinitetens verdi (K_i) er <1 nM; lavere K_i indikerer høyere bindingsaffinitet.

Ikke for aktiv – ikke for passiv – akkurat passe egenaktivitet

Maeda K, Sugino H, Akazawa H, et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;350:589–604.

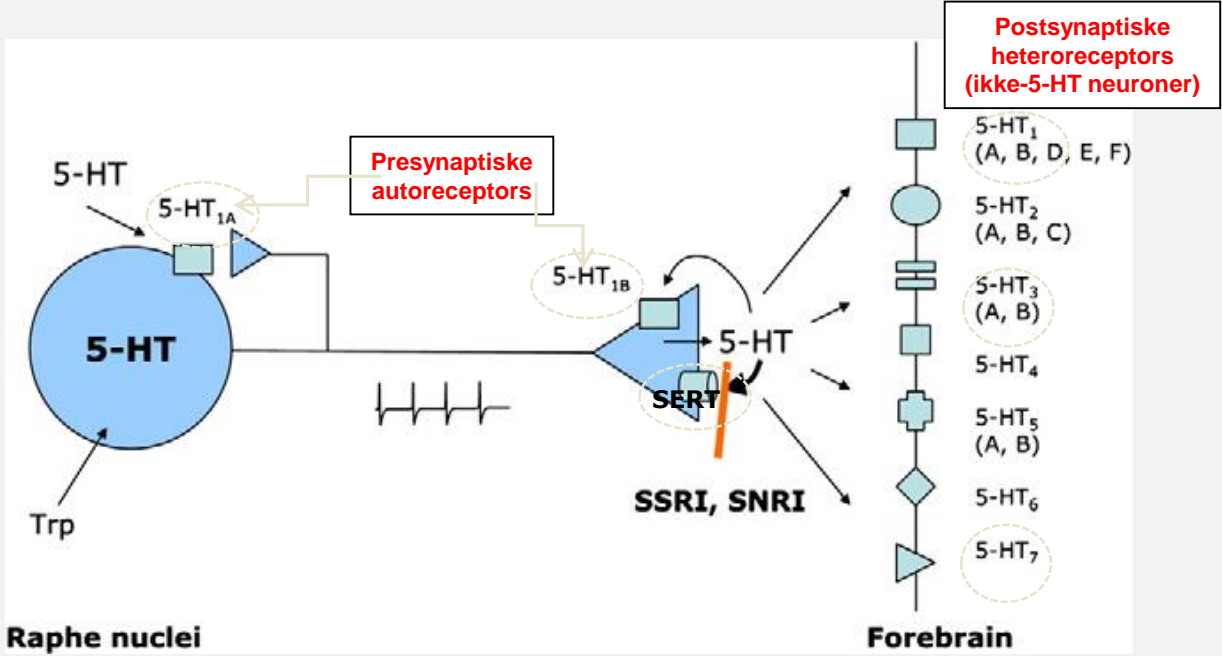
2 ABILIFY® SPC 04/2019 avsnitt 5.1.

BREXPIPRAZOL OG ULIKE SEROTONIN RESEPTORER

- Partiell serotonin reseptor type 1A med høy bindingsaffinitet
- Serotonin reseptor type 2A og B med høy bindingsaffinitet
- Serotonin reseptor type 7 antagonist med moderat bindingsaffinitet

Frampton JE. Brexpiprazole: A Review in Schizophrenia. *Drugs*:79;189-200,2019

5HT_{1A} RESEPTORER



Artigas *Pharmacol Ther.*137:119-131, 2013.

BREXPIPRAZOL OG 5 HT1A

- 5HT1A reseptoren finnes i høy tetthet i limbisk cortex
- Autoreseptor som regulerer firingen i serotonerge nevroner fra raphe kjernen
- 5HT1A reseptorene nedreguleres av stress og lavt nivå av thyroxin
- 5HT1A postsynaptiske reseptorer på glia celler. Stimulering av reseptorene fører til nevrotrofe faktorer som er viktig for funksjonen av de serotonerge nettverkene i SNS

Nestler et al. Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience, McGraw-Hill, 2015

BREXPIIPRAZOL OG 5 HT2A RESEPTORENE

- 5HT2A reseptorene er overveiende lokalisert i cortex
- 5HT2A reseptor stimulering er hallusinogent
- 5HT2A reseptor antagonisme er forbundet med antidepressive effekter – noen antidepressiva er 5HT2A antagonister – mianserin og mirtazapin
- 5HT2A antagonisme – frigjør mer dopamin i cortex som kan redusere risiko for EPS og ha prokognitive effekter

Nestler EJ et al. Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience, McGraw-Hill, 2015

BREXPIPRAZOL OG 5HT7 RESEPTOREN

- 5HT 7 reseptoren er en postsynaptisk reseptor som er lokalisert i cortex, hippocampus, hypothalamus og raphe kjernen
- 5HT7 reseptoren regulerer stemningsleiet, biorytmer, søvn og kognisjon som læring og hukommelse
- 5HT7 antagonisme kan ha antidepressive effekter

J Clin Psychiatry.71:11,2010

HVOR LANG TID TAR DET FØR EFFEKT INNTREER?

- Halveringstid 85-90 timer
- Likevektsskonsentrasjon etter 10-12 dager
- Psykotiske symptomer bedres innen 1 til 2 uker, men det tar flere uker før full effekt inntreer
- Anbefalt å vente 4-6 uker før en vurderer effekten av brexpiprazol
- Opptrapping av dose avhenger klinisk tilstand og om det er skifte fra et annet antipsykotisk medikament

SPC. Punkt 5.2,2018

BREXPIPRAZOL OG ANDRE RESEPTORER

- Antagonist med moderat bindingsaffinitet til histamin reseptor I
- Ingen bindingsaffinitet for muskarin reseptorer
- ✓ Fører ikke til trøtthet og sedasjon
- Antagonist med moderat til høy bindingsaffinitet til noradrenerge reseptorer
- ✓ Kan muligens være viktig med tanke på akatysi

SPC. Punkt 5.1 2018

ABSORPSJON OG DISTRIBUTJON

- God peroral absorpsjon
- Absorpsjonen ikke påvirket av matinntak
- Doseres en gang daglig
- Maksimal konsentrasjon 4 timer etter inntak
- Høy grad av binding til plasmaproteiner
- Ingen aktive metabolitter

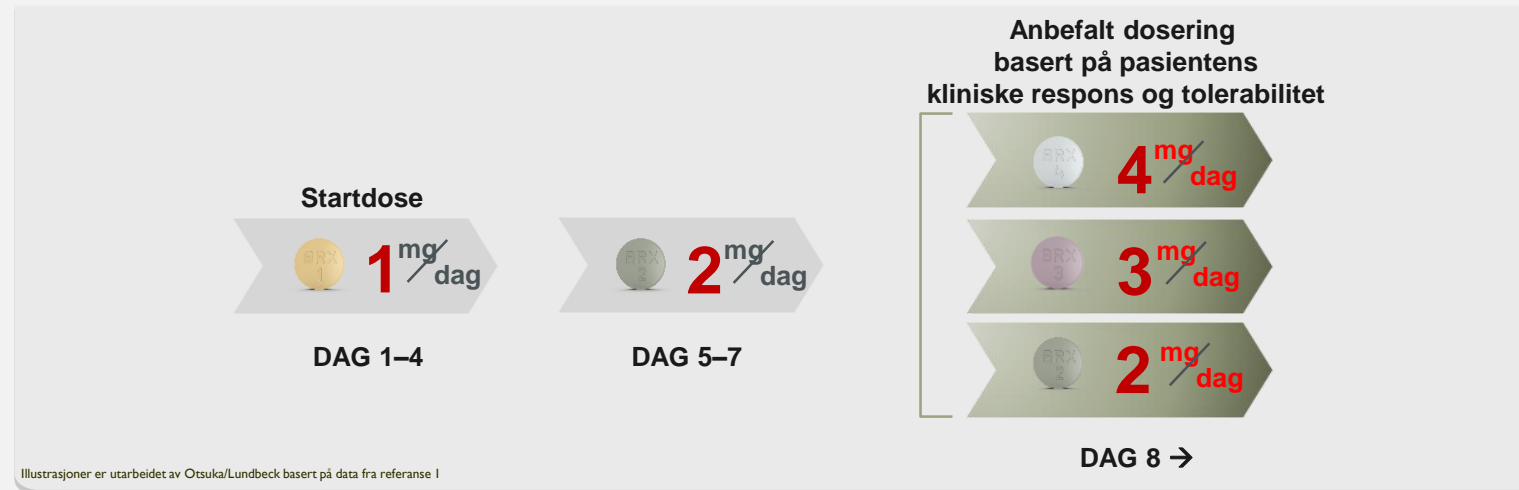
Frampton JE. Brexpiprazole: A Review in Schizophrenia. *Drugs*;189-200,2019

LEGEMIDDELOMSETNING OG INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER

- Metaboliseres i hovedsak av CYP3A4 og CYP2D6
- Dosejustering hos langsomme CYP2D6 – metaboliserere – halvparten av den anbefalte dosen
- Dosejustering hos pasienter som tar potente CYP2D6 eller CYP3A4 – hemmere – halvparten av den anbefalte dosen

RXULTI® (BREKSPIPRAZOL)- DOSERING

Dosetitrering



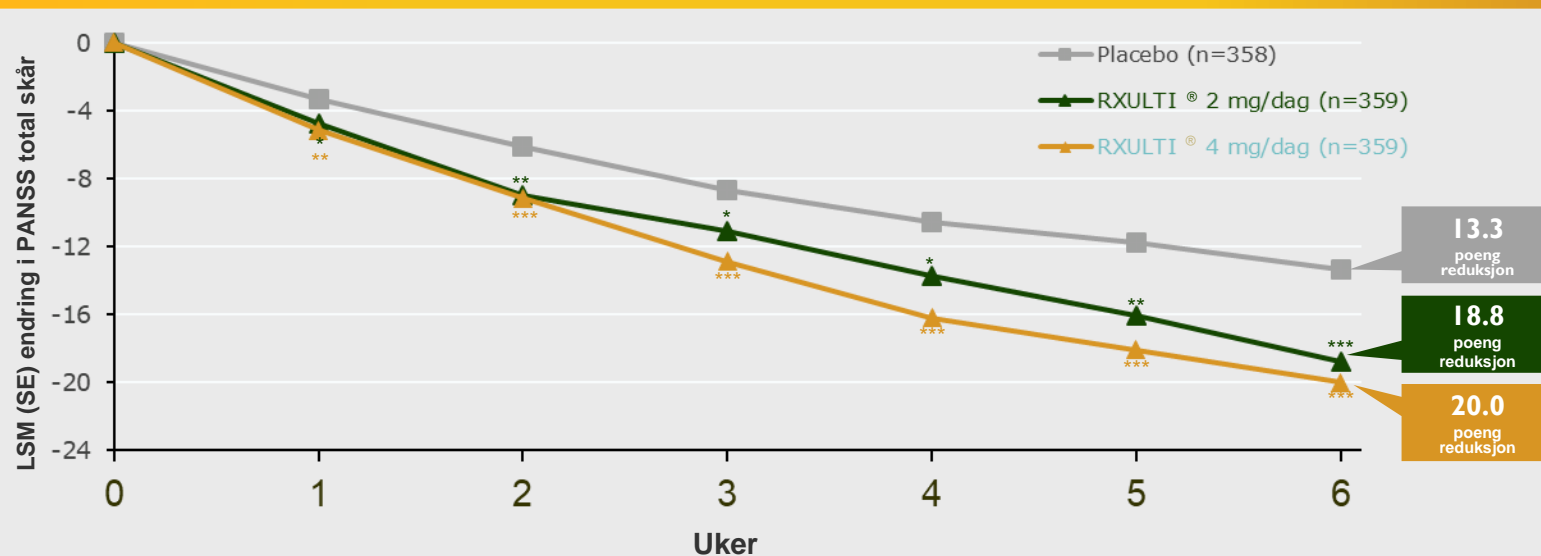
- ▶ **Anbefalt startdose for RXULTI® er 1 mg/dag på dag 1 til 4¹**
- ▶ **Dosen kan økes til 2 mg/dag dag 5 til 7, og deretter til 4 mg/dag på dag 8, basert på pasientens kliniske respons og tolerabilitet¹**
- ▶ **Maksimal anbefalt daglig dose er 4 mg¹**
- ▶ **Kan tas med eller uten mat en gang daglig¹**

1. RXULTI® SPC 12/2018, avsnitt 4.2.

2. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int J Neuropsychopharmacol 2016;20:11–21.

RXULTI® (BREKSPIPIRAZOL) BEDRET SYMPTOMER HOS PASIENTER MED AKUTT SCHIZOFRENI I TO 6 UKERS STUDIER¹⁻³

Gjennomsnittlig endring i PANSS total skår fra baseline til uke 6^a



PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale.

^aMetaanalyse av to 6 ukers studier. LSM, Least Square Mean. Gjennomsnittlig PANSS total skår ved baseline: placebo, 95.2; RXULTI® 2 mg/dag, 96.1; RXULTI® 4 mg/dag, 94.8.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 versus placebo.

Illustrasjonen er tilpasset av Otsuka/Lundbeck basert på referanse 3.

Andel pasienter med $\geq 50\%$ forbedring i PANSS fra baseline³

2 mg: 41,8 %, p=0,0005 vs placebo

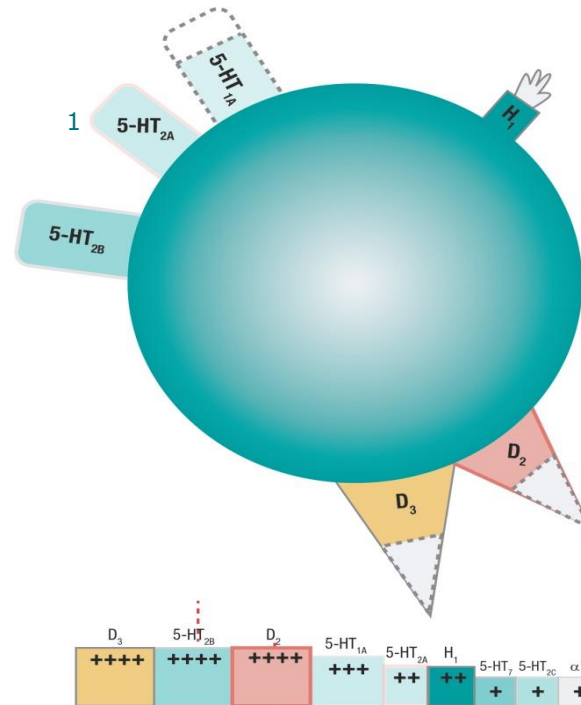
4 mg: 46,2 %, p<0,00001 vs placebo

1. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;164:127-135.
2. Correll C, Skuban A, Ouyang J, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015;172:870-880.
3. Correll C, Skuban A, Hobart M, et al. Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Schizophr Res* 2016;174:82-92.

BIVIRKNINGER – DE VANLIGSTE

- Søvnvansker – 8.5 %
- Vektøkning – 8,0 %
- Hodepine – 6.0 %
- Agitasjon – 5.2 %
- Akatisi - 4.6 %
- Trøtthet - 2,4 %
- Sedasjon – 0,8 %

KARIPRAZIN RESEPTOR PROFIL OG AFFINITET



2
Stiplet linje for partiell agonist

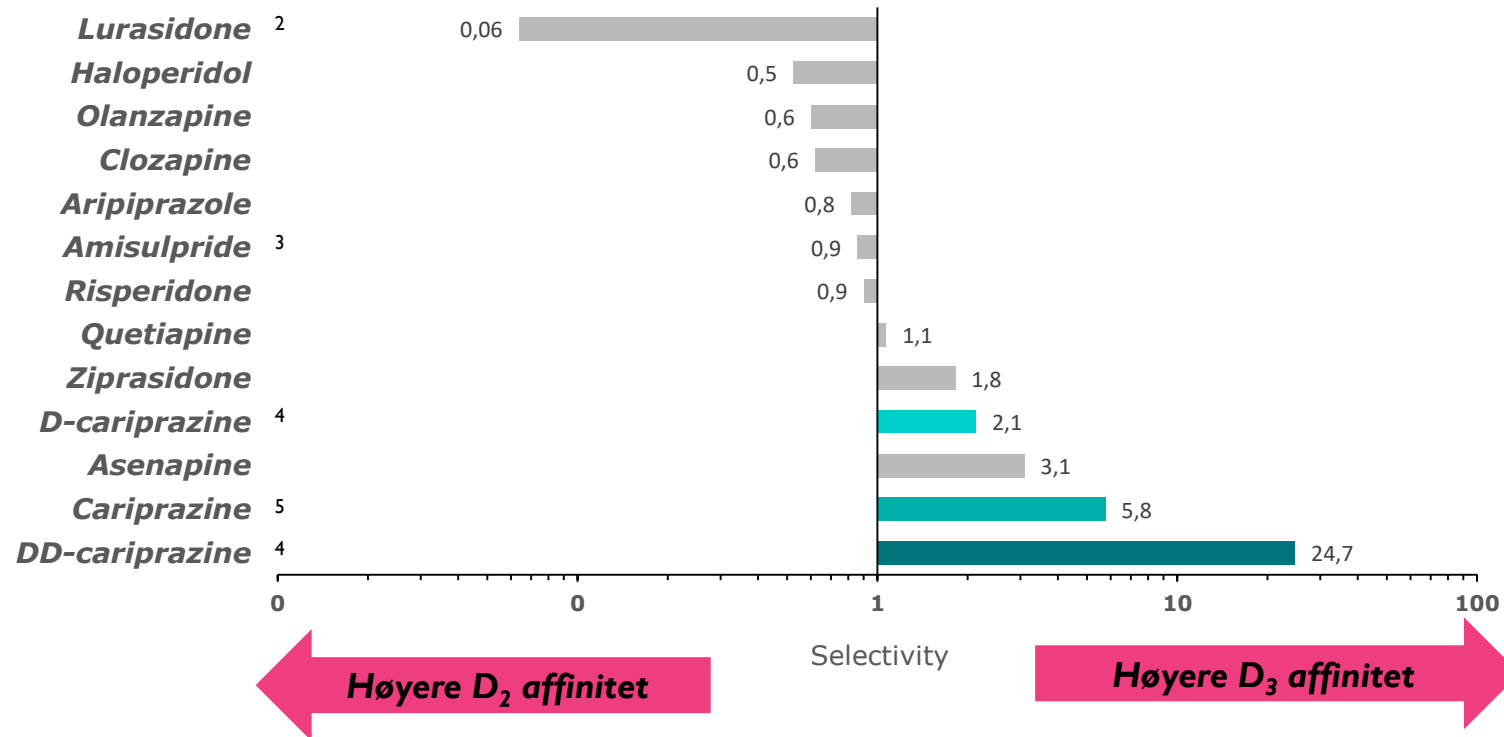
References: 1. Image: Stephen M. Stahl, Illustrated by Nancy Muntner, Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications, 4th Edition, © Stephen M. Stahl 1996, 2000, 2008, 2013, published by Cambridge University Press, reproduced with permission.; 2. Kiss. J Pharmacol Exp Ther 2010.333:328-340.

KARIPRAZIN FARMAKODYNAMISK PROFIL

- Høy affinitet til D 3 reseptoren og virker som partiell agonist
- Høy affinitet til D 2 reseptoren og virker som partiell agonist
- Høy affinitet til 5HT 1A reseptoren og virker som partiell agonist
- Høy affinitet til 5HT 2B reseptoren og virker som antagonist
- Moderat affinitet til 5HT 2A reseptoren og virker som antagonist
- Moderat affinitet til H 1 reseptoren og virker som antagonist
- Svak affinitet til 5 HT 2C og 5 HT 7 og virker som antagonist
- Svak affinitet til α 1 A reseptoren og virker som antagonist

Girgis KR et al. Psychopharmacology 233;3503-12,2016

ANTIPSYKOTIKA AFFINITET TIL D2 OG D3 - RESEPTORER



References: 1. Shahid M. *J Psychopharmacol.* 2009 Jan;23(1):65-73. 2. Lurasidone: Ishiyama et al. Poster NR6-40, American Psychiatric Association. 2010. 3. Amisulpride: Abbas et al. *Psychopharmacol.* 205:119-128, 2009. 4. D-cariprazine, DD-cariprazine: Kiss et al. Poster P8-062 American Psychiatric Association 2016. 5. Cariprazine: Kiss et al. *JPET* 333:328-340, 2010.

PET STUDIER MED KARIPRAZIN

- Viser meget god evne til å penetrere blodhjernebarrieren
- Viser høy og doseavhengig binding til både D3 og D2 reseptorene i SNS både hos rotte, aper og pasienter med schizofreni
- Etter bruk i 15 dager med 1 mg og 3 mg kariprazin var D3 bindingen henholdsvis 76 % og 92 %
- D2 bindingen var henholdsvis 45 % og 79 %

Girgis RR et al. *psychopharmacology*.233;3505-3512, 2016

ABSORPSJON OG DISTRIBUTJON

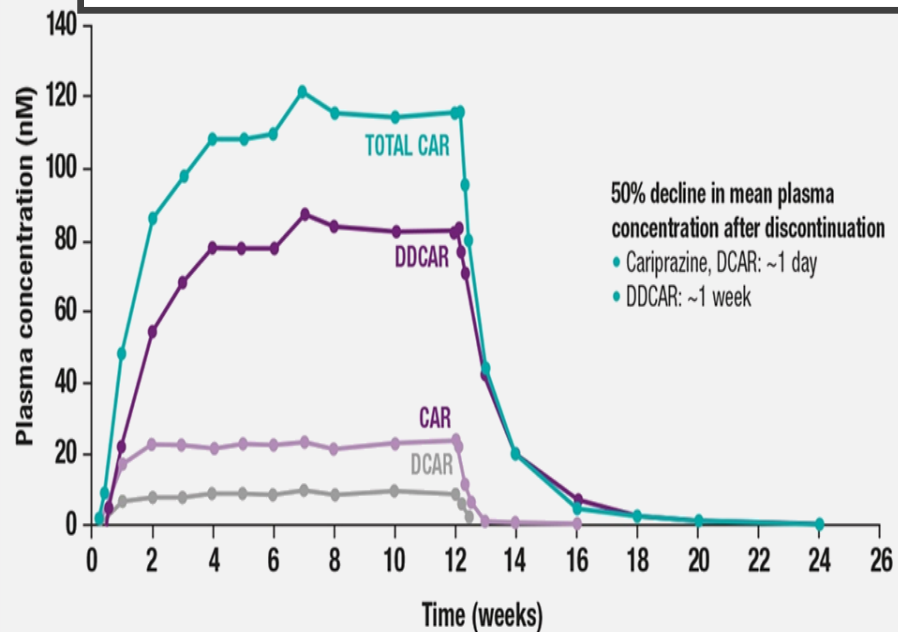
- God peroral absorpsjon
- Tid til maksimal konsentrasjon for kariprazin og metabolitter ca 3-8 timer
- Administrering med et fettriakt måltid påvirket ikke C max eller AUC kariprazin – kan administreres med og uten mat
- Kariprazin og metabolittene er i høy grad bundet til plasmaproteiner

FARMAKOKINETISKE EGENSKAPER – HALVERINGSTID

- **Kariprazin (KAR):** $T_{1/2}$ = 1-3 dager
- **To aktive metabolitter**
- **Desmetylkariprazin (DKAR):** $T_{1/2}$ = 1-3 dager. Farmakologisk aktiv. 30 % av medikament eksponeringen
- **Didesmetylkariprazin (DDKAR):** $T_{1/2}$ = 2-3 uker. Farmakologisk aktiv. Størstedelen av medikament eksponeringen

SPC side 14

FARMAKOKINETISKE EGENSKAPER – TID TIL LIKEVEKTSKONSENTRASJON



90% av likevektskonsentrasjon

- 1 uke for KAR and DKAR
- 4 uker for DDKAR
- 3 uker for total KAR

Total KAR konsentrasjon synker med

- 50% i løpet av 1 uke
- 90% i løpet 3 uker
- **Langtidsvirkende peroralt antipsykotikum**

DOSERING

- **Finnes som kapsel 1.5 mg, 3.0 mg, 4.5mg og 6.0 mg**
- **Startdose er kapsel 1.5 mg x 1 daglig – kan være terapeutisk dose**
- Kan økes med kapsel 1.5 mg til kapsel 3 mg dag 2
- Basert på klinisk respons og eventuelle bivirkninger kan dosen med med kapsel 1.5 mg økes til maksimal dose kapsel 6 mg
- På grunn av lang halveringstid, vil ikke endringer i plasmakonsentrasjonen reflekteres først etter flere uker
- Pasienter må derfor observeres for effekt og bivirkninger flere uker etter oppstart

DOSERING VED AKUTTE SCHIZOFRENE PSYKOSER

- Doseringsmetode: **GO FAST – GO HIGH**
- Dag 1 kapsel 1,5 mg
- Dag 2 kapsel 3.0 mg
- Dag 3 kapsel 4.5 mg
- Dag 4 kapsel 6.0 mg

Durgam S et al. J Clin Psychiat.76:1574-82,2015.

DOSERING I STABIL FASE HOS PASIENTER MED OVERVEIENDE NEGATIVE SYMPTOM

- Erfaring fra en studie av risperidon versus kariprazin
- Dag 0-6 kariprazin kapsel 1.5 mg/risperidon kapsel 2 mg
- Dag7-13 kariprazin kapsel 3.0 mg/risperidon kapsel 3 mg
- Fra dag 14 ble deltagerne innstilt på dosene kariprazin kapsel 3.0 mg, 4.5 mg og 6.0 mg og fulgt i 24 uker
- Opprinnelig antipsykotisk medikament ble trappet ned i løpet av 4 uker
- Endepunkter var PANSS – FSNS
- Kariprazin var bedre enn risperidon i denne studien som var vel kontrollert med hensyn til sekundære negative symptomer

Németh G et al. Lancet;389:1103-13,2019

BIOTRANSFORMASJON

- Kariprazin metabolisert av CYP3A4 og i mindre grad av CYP2D6 til DKAR.
- DKAR blir metabolisert blir DDKAR av CYP3A4 og i mindre grad av CYP2D6

SIKKERHETSPROFIL

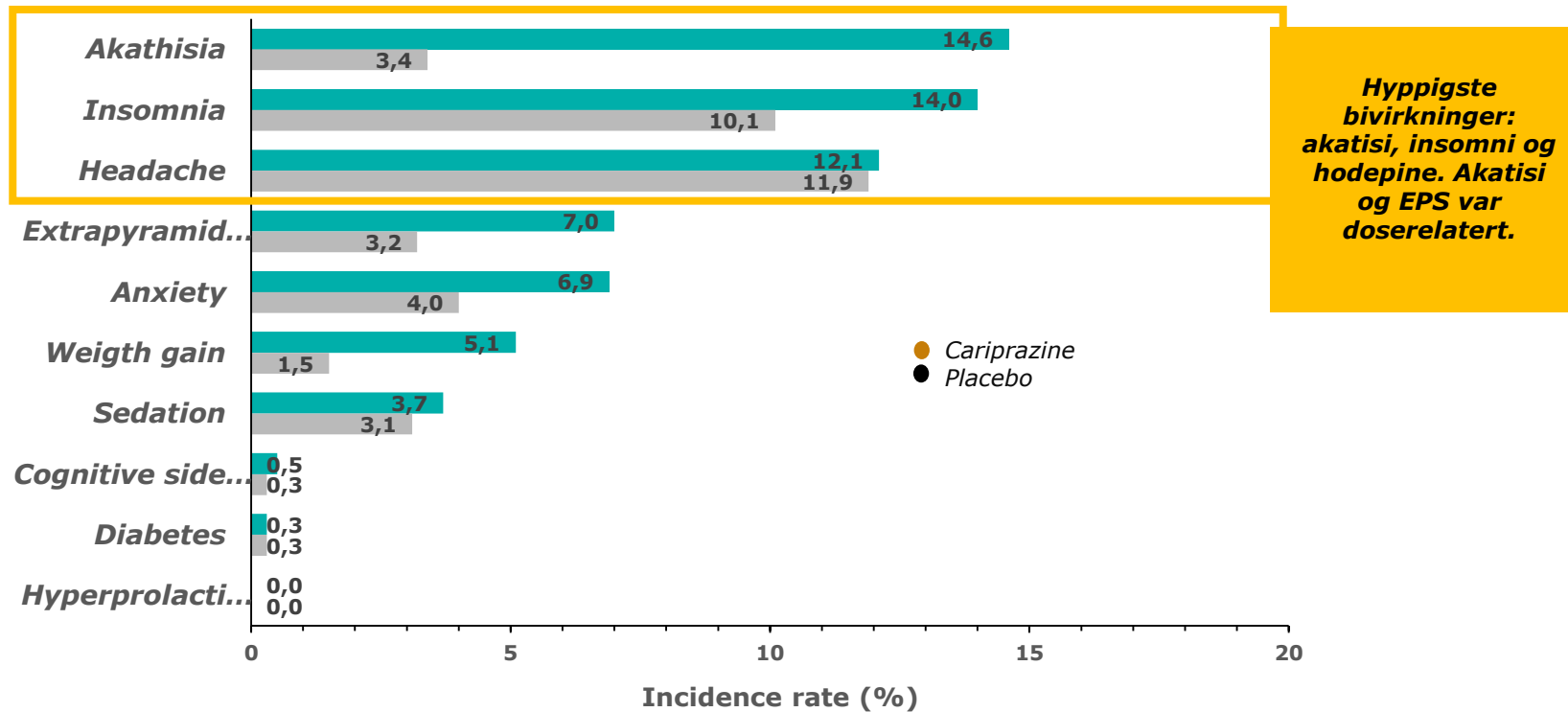
Studier med samme studiedesign er samlet i samme kolonne:

<i>Short term, placebo controlled studies^{1,2,3,4}</i>	<i>Long term, placebo controlled, maintenance study⁵</i>	<i>Long term, active controlled, negative symptoms study⁶</i>	<i>Long term, open-label studies^{7,8}</i>
<i>Study 0 (EPAR)</i>	<i>Study 4 (Durgam et al 2016)</i>	<i>Study 5 (Németh et al 2017)</i>	<i>Study 6 (Durgam et al 2017)</i>
<i>Study 1 (Durgam et al 2014)</i>			<i>Study 7 (Cutler et al 2017)</i>
<i>Study 2 (Durgam et al 2015)</i>			
<i>Study 3 (Kane et al 2015)</i>			

2048 kariprazin behandlede pasienter som er eksponert for doser mellom 1.5-6mg/day⁹

. Durgam S. Int Clin Psychopharmacol 31: 61-68, 2016; Durgam S. Schizophr Res. 2014;152:450-457; Durgam S. J Clin Psychiatry. 2015;76:e1574-e1582; Kane JM. J Clin Psychopharmacol 2015;35:367-373; Durgam S. Schizophr Res 2016;176:264-271; Németh Gy. Lancet 2017;389:1103-1113. Cutler A. CNS Spectrums 23: 39-50, 2018; Durgam S. Psychopharmacology 234: 199-209, 2017. Reagila Assessment report EMA/CHMP/353055/2017

SIKKERHETSPROFIL - BIVIRKNINGER



Adapted from Reagila Assessment report EMA/CHMP/353055/2017 (Diabetes based on SmPC)

HVA ER AKATISI?

- Gresk: Manglende evne til å sitte i ro
- **Plagsom indre følelse av rastløshet med en sterk trang til å bevege seg**
- Klarer ikke å vedlikeholde en kroppsstilling over tid
- Hvis sittende skifter pasienten gjerne stilling i stolen og har en tendens til å reise deg for å bevege seg
- Hvis stående skifter pasienten ofte vekten fra ben til ben og klager ikke å stå stille å må stadig ta noen skritt

Dressler D og Benecke. J Neurol.252;1299-1306, 2005

STOR VARIASJON I INSIDENSEN AV AKATISI

- Vanskelig å diagnostisere uten opplæring i vurdering av EPS
- Insidensen vil avhenge om diagnosen er satt klinisk eller ved bruk av en validert kartleggingsverktøy
- Mange studier er ikke placebokontrollerte
- Mange studier varer i inntil 6 uker noe som kan øke forekomsten av seponeringsakatisi
- Mange studier kartlegger ikke graden av akatisi
- I mange protokoller er det tillatt med medikamenter som kan dempe symptomene

Welden PJ et al. Am J Psychiatry. 1148-1143, 1987

ULIKE TYPER AV AKATISI

- **Akutt akatisi;** Rask debut fra 3 – 14 dager etter eksponering for et antipsykotisk medikament
- **Tardiv akatisi;** Debut minst 3 måneder etter oppstart av et antipsykotisk medikament
- **Seponerings akatisi;** Debut innen 6 uker etter seponering og dosereduksjon av et antipsykotisk medikament
- **Kronisk akatisi;** Vedvarende symptomer i mer enn tre måneder

Miller CH og Fleischacker WW. Drug Saf;22;73-81,2000

STOR VARIASJON I INSIDENSEN AV AKATISI

- Vanskelig å diagnostisere uten opplæring i vurdering av EPS
- Insidensen vil avhenge om diagnosen er satt klinisk eller ved bruk av en validert kartleggingsverktøy
- Mange studier er ikke placebokontrollerte
- Mange studier varer i inntil 6 uker noe som kan øke forekomsten av seponeringsakatisi
- Mange studier kartlegger ikke graden av akatisi
- I mange protokoller er det tillatt med medikamenter som kan dempe symptomene

Welden PJ et al. Am J Psychiatry. 1148-1143, 1987

SIKKERHETSPROFIL: METABOLSKE DATA OG VEKT

Hyperglycemi og diabetes mellitus; Diabetes var uvanlig. Hyperglycemi var < 1 % med kariprazin og 1% med placebo

Hyperlipidemi; I studiene var forekomsten 1 %

Vektøkning; 1.1 kg i langtidsstudiene mot 0.9 kg i placebogruppen. Klinisk signifikant vektøkning med mer enn 7% 9.8% i kariprazin gruppen og 7.1 % i placebo gruppen

Reagila Assessment report EMA/CHMP/2017

SIKKERHETSPROFIL

- **QTc- forlengelse:** Ingen klinisk relevant assosiasjon mellom plasma konsentrasjonen av kariprazin og QTc forlengelse i doseringsintervallet fra 0,5 til 21 mg per dag
- **Hyperprolaktinemi:** Prolaktin nivået sank under behandling med kariprazin og lå i referanseområdet. Størst forandring hos kvinner. Seksuell dysfunksjon i kariprazingruppen 1% mot placebo 0.3 %
- **Insomnia:** Insomnia 14.0 % var sammenlignbart med placebo 10.1 %
- **Sedasjon:** Sedasjon med kariprazin var 3.7% og placebo 3.1 %

POLYFARMASI VED SCHIZOFRENI – RESULTATER FRA DATABASER

Utvalg: 62250 personer som var innlagt med schizofreni i Finland mellom 1996 og 2015

Metode: Gikk inn i database for legemiddelbruk og kartla bruk av psykofarmaka. Pasienten sin egen kontroll. Perioder med bruk av psykofarmaka mot perioder uten. 29 ulike medikamentelle behandlingsopplegg ble identifisert.

Endepunkt: Relativ risiko for rehospitalisering

Resultat: Signifikant redusert risiko for rehospitalisering ved polyfarmasi. Beste kombinasjon aripiprazol/klozapin og antipsykotika/ antidepressiva

Tiihonen J et al. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia.

JAMA, 2019

MEDICINRÅDETS ANBEFALING- POLYFARMACI- JULI 2020

- Antipsykotisk polyfarmaci kan som hovedregel ikke anbefales
- Antipsykotisk polyfarmaci kan dog overvejes hos pasienter med partielt clozapin-respons, hvor kombinasjonen clozapin-aripirazol ser ud til å være forbundet med behandlingsmessige fordeler
- Tillæg af aripirazol med henblikk på at revertere antipsykotika-inducert hyperprolaktinemi kan forsøges, hvor dosereduksjon eller preparat skifte ikke er mulig
- Kombinasion av antipsykoticum og benzodiazepin kan være indisert i den akutte fase af psykotiske lidelser, men lægrevarende kombinasijonsbehandling på fast daglig basis bør unngås
- Tillæg af antidepressivum – fortrinnsvis af SSRI – til antipsykotisk basisbehandling kan have en vis lindrende effekt på vedvarende negative symptomer
- Tilæg av stemningsstabiliserende lægemiddel til antipsykotisk behandling bør ikke anvendes rutinemæssigt, men kan overvejes ved særlige pasientprofiler

ÅRSAKER TIL DELVIS ELLER INGEN RESPONS

- ✓ Rusmiddelbruk
- ✓ Dårlig absorpsjon
- ✓ Interaksjon med andre legemidler
- ✓ Manglende etterlevelse
- ✓ Komorbide psykiatriske sykdommer som depresjon og posttraumatisk stresslidelse

SYKEHISTORIE (I)

- **Pasient** 19 år gammel mann. Innlagt med tristhet, selvmordstanker og periodevis stemmehøring
- **Tidligere sykehistorie:** Hyperkinetisk lidelse fra 7 til 13 år. Behandlet med metylfenidat. 15 år sosial tilbaketrekning, nedstemt og rastløs. Forestillinger om å kunne påvirke andre via elektromagnetiske impulser og kortvarig stemmehøring med kritiserende stemme. Tidligere diagnoser: ADHD, alvorlig depresjon, Aspergers syndrom, schizoaffektiv lidelse og bipolar lidelse.
- **Status:** Tynn, nedstemt, ønsker at noen kan drepe ham, håpløs, føler at han aldri kan bli lykkelig og hører djevelens stemme om kvelden som ber han skade seg selv
- **Medikamentell behandling:** Escitalopram tbl. 10 mg x 1
- **Følgende diagnoser ble vurdert:** Aspergers syndrom, alvorlig depresjon med psykotiske symptom, prodromalfase av schizofreni eller bipolar lidelse. Ingen klar diagnose. Schizofreni spektrum lidelse eller affektiv spektrum lidelse?

SYKEHISTORIE (2)

- **Hvordan behandle ham?** Ble vurdert som alvorlig depresjon alternativt som mulig prodromal schizofreni. Man økte dosen dosen escitalopram til 20 mg tbl.
- Reinnlagt etter 20 dager hallusinert og vrangforestilt med lavt funksjonsnivå.
- Etter 10 dager i post fortsatt hallusinert og vrangforestilt. Kritiserende stemmer som oppfordrer han til å ta eget liv. Ingen aktuell rusmiddelbruk, normale blodprøver og MR caput. Intet samarbeid om behandling verken med antipsykotisk medikasjon eller samtaler.
- **Hva gjør du:** Escitalopram er seponert. Fatter vedtak etter § 4.4 PHVL om behandling med antipsykotisk medikament mot han vilje etter 10 dagers observasjon. Ikke samtykkekompetent og til fare for seg selv

§ 4-4 BEHANDLING UTEN EGET SAMTYKKE MED ANTIPSYKOTISK MEDIKASJON

- Generelle vilkår:
- Varighet inntil 90 dager
- ✓ Kan bare skje når det er forsøkt å oppnå samtykke eller det er åpenbart at samtykke ikke vil bli gitt
- ✓ Pasientene må derfor få tilbud om å ta medisinene frivillig før vedtaket kan treffes
- ✓ Pasientens avslag må dokumenteres i journal
- ✓ Pasientens tilstand må være tilstrekkelig undersøkt
- ✓ Prøvetakning, herunder blodprøver, som ledd i forsvarlig behandling, er også hjemlet i bestemmelsen
- ✓ Behandlingen må ha effekt- det er høy grad av sannsynlighet for at en kvalifisert effekt vil inntreffe – mange depotantipsykotika ikke i likevekt før etter 12 til 16 uker - Gjenta vedtak nødvendig for å vurdere effekten
- ✓ Viktig å beskrive at behandling med kombinasjoner med antipsykotisk medikamenter kan være aktuelt
- ✓ Vedtaket kan ikke omfatte behandling av somatiske sykdommer/tilstander: Må fattes vedtak etter pasient- og brukerrettighetsloven

UTFORMING AV § 4.4 PHVL HOS AKTUELLE PASIENT

- Viktig å fatte vedtak for både per oral behandling og injeksjonsbehandling
- Mange pasienter godtar per oral behandling ved godkjent vedtak etter klagebehandling hvor injeksjonsbehandling er det opprinnelige forslaget.
- Etter samtale med foreldrene ønsket de behandling med partiell dopamin agonist som aripiprazol/brexpiprazol. Foreldre og pasient var med på møte med Fylkeslegen og advokat. Fylkeslege og advokat, ble minnet om de nasjonale og internasjonale retningslinjene for behandling av første episode schizofreni
- **Alternativ 1:** Aripiprazol/Brexpiprazol per oral etter anbefalt opptappingsplan. Legg link til SPC.
- **Alternativ 2:** Hvis ikke samarbeid om per oral medikasjon:
- ✓ Aripiprazol 9.75 mg injeksjonsvæske i. m. i tre dager som tolerabilitets test
- ✓ Den fjerde dagen Abilify Maintena 400 mg / 300 mg i.m . hver 4.uke: Hos sakte CYP2D6 metabolisører er start og vedlikeholdsdose 300 mg i.m . hver 4.uke.
- ✓ Abilify 9.75 mg injeksjonsvæske i.m i 7-14 dager, hvis det ikke samarbeid om behandling med per oral behandling etter første depotinjeksjon.
- ✓ Hvis dette opplegget ikke lar seg gjennomføre på grunn av bivirkninger vil vi komme tilbake med et alternativt skriftlig forslag. Endelig effekt av behandlingen kan først vurderes etter 16 uker.

LÆRINGS-PUNKTER

- Vanskelig å diagnostisere psykiatriske sykdommer med debut i barnealder
- Dess tidligere debut dess større utfordringer i forhold til selvtillit, venner og utdannelse
- Affektive symptomer predikerer bedre prognose enn psykotiske symptomer og kognitive utfordringer
- Vanlige diagnoser som hos ungdom som utvikler schizofreni: Tilbakevendende depresjoner med angst, uspesifisert bipolar lidelse, ADHD og atferdsforstyrrelser
- Andre slektninger med schizofrenilignende sykdom trekker mot diagnosen schizofreni; Mormor paranoid schizofreni og mors onkel schizoaffektiv lidelse
- Dopamin hyperaktivitet kan løpe forut for debut av schizofreni gjennom en prodromal fase og gi sporadiske psykotiske symptomer
- Den dopaminerge dysfunksjonen korrelerer med alvorlighetsgraden av prodromalsymptomene og de nevrokognitive symptomene
- Dysfunksjonelle nevronale nettverk er tilstede før fødsel og psykiatriske sykdommer knyttet til modningen av hjernen

KONKLUSJON

- Viktig med samvalg, adekvat informasjon og en overordnet behandlingsplan
- Farmakoterapi og samtalebehandling dårlig effekt ved manglende etterlevelse
- Viktig å følge de nasjonale og internasjonale retningslinjer for farmakologisk behandling
- Hvis et antipsykotisk medikament har god effekt viktig å fortsette behandlingen
- For enkelte pasienter kan kombinasjon av to antipsykotiske medikamenter gi bedre effekt