

KONGRESSRAPPORT

EN RAPPORT FRÅN EPA 2024

EUROPEAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

I denna rapport delar Psykiatriker Öl Stefan Westergren och Öl Aleksandra Wieczorek medicindoktor, med sig av några höjdpunkter från kongressen som ägde rum i Budapest 6-9 april.



Varken ADHD eller neuropsykiatri i stort var huvudämnen på kongressen. De enskilda sessionerna inom dessa ämnen lockade dock många deltagare, vilket kan tolkas som att intresset för den delen av psykiatri är stort. Innan vi går in på detaljer vill vi förmedla några huvudsakliga observationer. Många föreläsare föreslog olika förändringar i vårt sätt att tänka kring diagnoser och behandling inom psykiatri. Allt fler data från pågående forskning pekar på att den nuvarande klassificeringen av psykiatriska störningar, som är baserad på kategorier, inte korrelerar med etiologiska faktorer. Detta ansågs vara en orsak till att behandlingsmetoder inte har genomgått någon signifikant förbättring under de senaste decennierna. Det argumenterades för att man

bör fokusera mer på specifika symtom, såsom sömnsvårigheter, suicidbeteende eller traumatiska upplevelser i barndomen. Detta tillvägagångssätt kallas transdiagnostiskt och är kopplat till den nya inriktningen inom forskningen, även känd som precisionsmedicin inom psykiatri.

PRECISIONSPSYKIATRI

Man kan identifiera brister inom den aktuella psykiatri genom att diagnostiseringar i sig har relativt god överensstämmelse mellan olika bedömare, men saknar biologisk validitet. Dessutom är de heterogena och överlappande. Vidare är endpoints i kliniska studier inte objektivt mätbara och inte specifika för den behandling som testas och läkemedel är inte mekanismbaserade och upptäcks ofta av en slump. Precisionspsykiatri innebär att behandlingsstrategier riktas mot en specifik etiologisk mekanism, att biologiska markörer detekterar specifika patientgrupper, och att behandlingseffektivitet måste mätas med en objektiv markör. För att uppnå detta är det viktigt med utveckling av internationella samarbeten för fördjupad fenotypning genom delning av kliniska data, databasuppgifter och biobanksdata. Mätning bör förbättras genom stratifiering av heterogena kategoriska enheter som idag baseras främst på beteende och symtom. Förutom insamling av alla kliniska data och digital fenotypning är artificiell intelligens ett viktigt verktyg för att analysera multimodala databaser. Det fokuserar på den underliggande biologin kopplad till specifika symtom.

PRECISIONSPSYKIATRI forts.

Immunopsykiatri, det vill säga att rikta behandling mot inflammation, togs upp som ett viktigt exempel på precision psykiatri. Det jämfördes med onkologi, där behandlingens framsteg är betingad av att fokusera på de biologiska egenskaperna hos en given cancertyp. Som vi redan vet är kronisk låggradig inflammation (chronic low grade inflammation) en bidragande faktor till utvecklingen av olika sjukdomstillstånd, såsom autoimmuna sjukdomar, hjärt-kärlsjukdomar och även psykiatriska störningar. Orsaken anses vara interaktionen mellan immunogenetisk sårbarhet och miljöriskfaktorer, såsom stress, trauma, infektion, ohälsosam livsstil och inflammatoriska sjukdomar, bland annat.

Psykofarmaka påverkar endast slutstadiet av en av inflammationens patogenetiska vägar, nämligen monoaminsystemet, men inte inflammationen som helhet. Tidigare försök med antiinflammatoriska läkemedel har inte varit framgångsrika, troligen på grund av att inflammation inte är den enda orsaken (det handlar om en subgrupp av cirka 40 % av psykiatriska patienter), samt att inflammationen uppstår genom flera olika patogenetiska mekanismer som vanliga antiinflammatoriska mediciner inte har så stor effekt på.

Föreläsaren beskrev en experimentell behandling av autoimmun psykos som påbörjats. Den kliniska bilden kännetecknas av psykos med plötslig debut, oftast med katatoni som inte svarar på behandling med antipsykotiska läkemedel. Samtidigt har patienten en egen anamnes av eller hereditet för autoimmunologisk sjukdom, och även genomgången infektion. Det finns också blodbiomarkörer, såsom cirkulerande autoantikroppar mot signalsubstanser och andra immunmarkörer (CD-14/olika autoantikroppar). Patienterna kommer att behandlas med intravenöst immunglobulin och rituximab.

Det informerades även om ett nätverk av 53 expertcentrum i Frankrike som samlar in data om bipolär sjukdom, schizofreni, depression och autism. De har skapat en fyrdelad databas kallad "FACE", med data om 8000 patienter och en gemensam biobank. Projektet startade 2010 och nu samarbetar de med andra länder och erbjuder samarbete till alla intresserade.

Utmaningen framöver är generellt att förbättra precisionen för olika patientgrupper med olika former av immunaktivering. Förutom nämnda autoimmuna psykos, diskuterades också tillstånd som innefattar aktivering av endogena retrovirus (vilket har påvisats i bland annat mikroglia och neuron) och dysfunktionella mitokondrier.

Suicid - Precision psykiatri belystes även utifrån bedömning och hantering av suicidalitet.

Professor Philippe Courtet från Frankrike framförde att det finns ett stort behov av individanpassad vård och stratifiering av olika grupper av patienter med suicidal problematik. Man behöver basera bedömning inte endast på symptom utan även på genetiska data, biomarkörer, kliniska dimensioner, digital hälsa och miljö, livsstil etc. Han poängterade att de psykiatriska interventionerna inte följer självmordsdynamiken. En aspekt av detta är att 40% av patienter som utför suicidförsök gör det inom 5 minuter efter att de bestämt sig för att ta livet av sig. Vidare har vi kännedom om många suicidriskfaktorer men vi har svårigheter att förutsäga självmordsbeteende för en given person. Problemet är även en stor diskrepans mellan självmordstankar som rapporterats av patienten och de som observerats av behandlare. Överensstämmelse mellan bedömning och faktiskt utfall är endast 25% vid bipolär sjukdom och 50% vid depression.

Psykiatriker brukar fokusera mycket på att diagnostisera och behandla depression för



PRECISIONSPSYKIATRI forts.

att minska suicidrisk men "suiciddepression" är svårt att behandla och bara 50% av sådana patienter svarar på behandling med antidepressiva.

Vidare framkommer suicidala tankar i 72 av 145 diagnoser, där alltså depression endast är en av dem. Å andra sidan, för 20 % av människor som tar livet av sig har det visat sig att de inte uppfyllt kriterier för någon psykiatrisk diagnos. Enligt EBM och aktuell forskning är det bara litium hos patienter med humörstörning, klozapin hos patienter med psykotiskt tillstånd och ADHD-mediciner hos patienter med borderline som tydligt minskar suicidrisk.

Man har identifierat fem grupper av patienter med högre risk för suicidförsök. De kännetecknas av: 1. problem med fysisk hälsa, 2. bruk/missbruk av olika substanser, 3. kriser relaterade till alkohol och partnerrelationer, 4. psykisk ohälsa och 5. Kombination av psykisk ohälsa och beroendeproblematik. Därför är det mycket viktig att psykiatriska insatser fokuserar mer på suicidalt beteende än på själva diagnosen, till exempel att erbjuda en lämplig läkemedelsbehandling eller KBT för suicidbeteende i sig (inte för depression övergripande).

En annan viktig suicidriskfaktor är anhedonia och psykologisk smärta varför behandling med tianeptin, ketamin och buprenorfin testats med viss positiv effekt. Vad gäller ketamin påpekades att denna substans har en antiinflammatorisk effekt, vilket kan vara av betydelse då forskning visat på en invers korrelation mellan behandling med antiinflammatoriska mediciner och antal suicid. Sammanfattande budskap är att fokus mer borde ligga på bedömning och individuell anpassad behandling av suicidalt beteende i sig, snarare än att bara förlita sig på diagnostik och behandling av bakomliggande tillstånd.

PSYKIATRISK ETIK

En del i EPA-kongressen bestod i olika kurser med ett mindre antal deltagare för möjliggörande av mer interaktivt erfarenhetsutbyte.

En av dessa handlade om medicinsk etik i psykiatri, ledd av Prof Rutger van der Gaag från Nederländerna. Psykiatrins etik skiljer sig från övrig medicin främst utifrån hantering av tvångsvård och autonomifrågor, och fastställande av avvikelser som har större laddning än i somatisk medicin.

Grundläggande är fortsatt hippokratiska eden, som bland annat ligger till grund för Genevedeklarationen från 2017. Det kan också noteras att de principer som lyftes fram i vår prioriteringsutredning på 90-talet fortsatt poängteras, nämligen autonomiprincipen, godhetsprincipen, icke-skadapprincipen och rättvisepincipen. Även om konsensus föreligger kring dessa principer får man konstatera att konflikter kan uppstå mellan dessa, vilket utgör en utmaning inte minst i den psykiatriska vården. Ett intressant inslag i Genevedeklarationen är att den inte bara poängterar att läkaren ska värna sin patients hälsa (med tonvikt på livskvalitet snarare än livskvantitet) utan också stipulerar att läkaren ska värna sin egen hälsa och förmåga i syfte att kunna ge bästa möjliga vård.

Det diskuterades en hel del spänningen mellan Geneve-deklarationens fastslående av läkarens plikt att värna liv kontra att man på flera håll ser det som en uppgift för psykiatriker att fastställa tillräknelighet hos en person som pga obotbar, otolerbar sjukdom vill avsluta sitt liv (eutanasi). I den ursprungliga hippokratiska eden anges tydligt att läkaren inte ska skada sin patient (no nocere) och i linje med det inte administrera letala substanser till patienten.

Andra laddade områden i den psykiatriska etikhistorien är användandet av psykiatrisk diagnosticering som ett sätt att omhänderta/undanröja politiskt oliktänkande. Det diskuterades även frågan om abort med bortväljande av ett visst kön som grund för denna. Även om laglig grund finns för abort oberoende av orsak kan konstateras att laglig rätt är en sak, etiskt rätt en annan. Det kan anses mindre etiskt kontroversiellt med avbrytande av graviditet vid könkopplade genetiska avvikelser än när sådana saknas.

BEHANDLING AV TERAPIRESESENT DEPRESSION

Vid ett symposium om TRD (treatment-resistant depression) presenterades konsensusriktlinjer från internationella experter, inklusive användning av SGA (second-generation antipsychotics), framför allt quetiapin, samt ECT, rTMS, vagusnervstimulering och psykoterapi. Litium och andra stämningsstabiliserare nämndes också som möjliga tilläggsbehandlingar, liksom dopaminerga medel (centralstimulantia, modafinil), tyroideahormoner (T3 och T4) samt buspiron.

Stort fokus lades på esketamin, som presenterades i mycket positiva ordalag, med lite uppmärksamhet på mer problematiska aspekter, såsom dess missbrukspotential. Esketamin påverkar glutamaterg funktion genom NMDA-receptorblockad, vilket i slutändan anses bidra till förbättrad eller återställd synaptisk funktion. Rekommendationen blev att esketamin bör övervägas före övriga nämnda potentiella strategier vid TRD.

UTSÄTTNING AV ANTIDEPRESSIVA

Både ett symposium och ett "Ask the expert"-möte, där **Dr. Mark Horowitz** var tongivande, tog upp frågan om utsättning av antidepressiva läkemedel. Under dessa sessioner presenterades en mycket kritisk inställning till antidepressiva generellt sett, med tanke på deras begränsade positiva effekter och de uttalade svårigheterna att avsluta sådan behandling.

Begreppet "Antidepressant withdrawal syndrome" framställdes som ett mycket långdraget tillstånd, vilket motiverar en synnerligen långsam utsättning, inte under veckor till månader utan snarare år. Tidiga uppgifter om kortvariga utsättningssymtom är baserade på mycket kortvarig användning i studier som varade 8–12 veckor, vilket inte speglar den vanliga kliniska situationen idag. Därför anses tidigare NICE-rekommendationer om gradvis utsättning under 4 veckor vara inadekvata.

Den rekommendation som presenterades var att minska dosen med 10% per månad, baserat på den aktuella dosen varje månad, vilket innebär mycket små dosminskningar i slutskedet (s.k. hyperbol nedtrappning istället för linjär).

Dosminskningar bör göras ända ner till <1 mg innan utsättning, vilket i praktiken kräver tillgång till orala lösningar. Mer information kring detta finns att läsa i Horowitz bok "Deprescription Guidelines".



AUTISM

Ett intressant symposium diskuterade autism ur olika perspektiv (Diagnostic Conundrums in Autism), där det inledningsvis konstaterades en markant ökning av autismsdiagnoser världen över under de senaste decennierna (från en prevalens på grovt sett 1% till 2%). En koppling mellan utvecklingsrelaterade tillstånd och immunologi lyftes fram. Immunologisk påverkan ses för övrigt även vid annan psykiatrisk sjuklighet, vilket betonades i ett annat symposium om barndomstrauman. Immunologiska avvikelser kan ge genetiska avvikelser, såsom förändringar i HLA-gener (human leukocyte antigen), samt flera miljömässiga riskfaktorer under graviditeten kan leda till immundysfunktion. Exempel på sådana faktorer inkluderar infektioner (till exempel rubella, CMV, toxoplasmos, varicella, influensa, HIV) och autoimmuna sjukdomar, folat-brist, anti-epilepsi medicinering och exponering för föroreningar.

Ur ett perspektiv kan autismspektrumtillstånd ses som ett inflammatoriskt tillstånd som involverar hjärnan (med ökning av mikroglia och inflammatoriska cytokiner), tarmen och blodet (ökning av inflammatoriska celler, såsom natural killer-lymfocyter, och vissa cytokiner). Man talar om en tarm-hjärna-axel, där en förändrad mikrobiota (tarmflora) kan bidra till bildning av autoantikroppar mot fosterhjärnan, via läckage från tarmen. Ökningen av serotonin-nivåer (med hyperarousal) som ses vid autism har en koppling till den förändrade tarmfunktionen. Man frågade sig till och med om en stor subgrupp av autism i grunden kan ses som en tarmsjukdom.



Aktuella genomgångar av könsskillnader vid autismspektrumtillstånd visar på en ratio män-kvinnor på 4:1 i kliniska grupper och 3:1 i befolkningsbaserade studier. Det finns olika teorier om hur dessa skillnader ska tolkas. En teori är att kvinnor generellt har högre social kompetens och att det krävs en större grad av genetiska avvikelser för att kvinnor ska uppnå en viss svårighetsgrad. En annan teori är att kvinnor är bättre på att maskera autismsymtom och att acceptansen för avvikande socialt beteende skiljer sig mellan könen. Diagnoskriterierna kan i sig medföra en förskjutning mot mäns symptomatologi eftersom de utvecklats huvudsakligen i manligt dominerade studiegrupper. Kvinnor blir också senare än män föremål för utredning – de remitteras först när symtomen blivit jämförelsevis mer uttalade.



Sömnstörning och orexinreceptorantagonister

Ett industrisponsrat symposium handlade om insomni med fokus på orexinreceptorantagonister, specifikt daridorexant. Insomni definieras enligt DSM-5 och ICD-11 som svårigheter att initiera och bibehålla sömn eller förekomst av dålig sömnkvalitet, försämrad dagfunktion, och sömnstörning minst tre nätter per vecka under tre månader (i ICD-10 krävdes bara en månad). En skillnad jämfört med tidigare diagnostik är att insomni nu ses mer som ett separat problem som oftare ska kodas separat (inte bara, som tidigare, när det dominerar den kliniska bilden).

Kronisk insomni är ett mycket vanligt problem världen över med prevalenssiffror på 6,0-14,8%. Mindre än 10% erbjuds CBT-i (KBT för insomni) trots att 70-80% av patienter som fullföljer sådan behandling rapporterar signifikant förbättring. The European Insomnia Guidelines 2023 rekommenderar följande för diagnos: klinisk undersökning avseende komorbiditet och personlighetsfaktorer, substansmissbruk och provtagning. Sömnanamnes avseende cirkadiansk rytm och sönmönster, företrädesvis med sömndagbok. Vid misstanke om andra sömnstörningar rekommenderas även aktigrafi och polysomnografi.

Förstalinjebehandling anses vara CBT-i (KBT för insomni), vilket ges vid besök eller digitalt, med sömnrestriktion och stimuluskontroll som viktiga komponenter. Som andra möjliga icke-farmakologiska insatser lyfts ljusterapi och fysisk träning fram. Farmakologisk behandling är rekommenderad om CBT-i inte är effektiv.

De nämnda riktlinjerna tar upp följande alternativ: bensodiazepiner eller Z-preparat under högst fyra veckor, sedativa antidepressiva (off-label), orexinreceptorantagonister upp till tre månader (längre utifrån individuell bedömning), samt melatonin för patienter över 55 år.

Vid jämförelser mellan DORA (dual orexin receptor antagonists, som blockerar både OX1R och OX2R) och Z-preparat är säkerhetsprofilen god, med lägre grad av suicidalt beteende och ingen beroendeproblematik. Det sistnämnda anses osannolikt utifrån verkningsmekanismen, där till exempel GABA-systemet inte är involverat. Med tanke på psykiatrihistorien, såsom de mycket positiva reaktionerna vid introduktionen av bensodiazepiner, kan dock en viss grad av observans över tid vara påkallad.

Orexin är viktigt i sömn-vakenhetsbalansen, där orexin stimulerar vakenhetsfrämjande neuron. Allvarlig brist på orexin ses vid narkolepsi. Daridorexant används i doser upp till 50 mg och har visat god effekt och tolerabilitet, och efter avslutad behandling efter 12 månader sågs ingen rebound-problematik. Erfarenheter från länder där DORA har funnits tillgängliga ett tag talar för god effekt vid insomni både utan och med komorbiditet. Man har även sett att byte från Z-preparat och andra sömnmedel har medfört förbättrade sömnparametrar.

ADHD & SUD, KÖNSSKILLNADER

Ett symposium kring ADHD-behandling vid SUD (substance use disorder) presenterade rekommendationer i följande turordning: 1) atomoxetin, 2) bupropion, 3) guanfacin, modafinil, TCA och 4) amfetamin eller metylfenidat. Det är viktigt att uppmärksamma varningssignaler på icke-fungerande behandling, såsom tecken på överdosering (agitation, psykos, etc.), krav på att få kortverkande preparat, förlorade recept och avvikelser i konsumerad mängd.

Ett annat symposium fokuserade på könsskillnader vid beroendesjukdomar utifrån hormonella aspekter. Det lyftes fram att det finns en koppling mellan östrogen och det dopaminerga belöningsystemet, där detta blir känsligare vid ökad estradiolhalt, vilket medför en större benägenhet att utveckla SUD hos kvinnor. Samtidigt är det komplext då östrogen också har en skyddande effekt mot vissa psykiska sjukdomar, exempelvis ses lägre förekomst av paranoida tillstånd hos kvinnor. Det har också påvisats att progesteron har en skyddande inverkan mot utveckling av SUD, vilket står i kontrast till östrogenets effekter.

NEUROPSYKIATRISKA TILLSTÅND - SPEKTRUMVARIATIONER ELLER SEPARATA DIAGNOSER?

Ett symposium avhandlade huruvida utvecklingsrelaterade tillstånd snarare bör ses som neurotypiska variationer än diagnostiska entiteter. Diskussionen kring spektrumtillstånd är inte ny, och något definitivt svar på symposiumets frågeställning framkom (förstås) inte.

Man presenterade olika aspekter på fysiologiska och anatomiska avvikelser hos personer med ADHD jämfört med kontroller. Go/Nogo fMRI-studier visar vissa avvikelser hos vuxna med ADHD. ERP (event-related potential), det vill säga EEG-mässiga svar på olika stimuli, vid förväntningar på belöning är prognostiska markörer för utveckling av alkoholriskbruk hos yngre vuxna med ADHD. Det finns en koppling mellan graden av polygenetisk risk för ADHD och avvikelser i belöningsystemet (DAN, dorsal attention network) vid ADHD. Ju fler komorbiditeter vid ADHD, såsom övervikt, beroende och depression, desto större minskning ses av neuronal konnektivitet i striatum.

Studier på celler från personer med ADHD visar förändrad genexpression (PARK2 CNV), som kan kopplas till bland annat oxidativ stress och inflammation, möjlig störd blod-hjärn-barriär, glutamaterg dysfunktion, försening i mognad samt mitokondriell dysfunktion.

Som en infallsvinkel i frågan om ADHD som neurotypisk variation presenterades en studie om styrkor vid ADHD. Det konstaterades att även om sådana styrkor definitivt upplevs finnas, förtar detta inte problemlinaget och behovet av behandling. Kreativitet lyfts fram som en viktig styrka, men också flexibilitet, hög energinivå, entusiasm, nyfikenhet/äventyrlust, snabbtänkheter och hyperfokus.

Aleksandra Wieczorek och
Stefan Westergren