

Antioxidanter som tillægsbehandling ved skizofreni

LEDER

Anders Jørgensen

Ugeskr Læger
2016;178:V68238

I et nyligt publiceret Cochranereview har *Magalhães et al* gennemgået evidensen for anvendelsen af forskellige midler med antioxidant effekt som tillæg til konventionel antipsykotisk medicin ved skizofreni [1]. Reviewet omfatter 22 publicerede studier med i alt 2.014 patienter, og de undersøgte midler er *Ginkgo biloba*, N-acetylcystein (NAC), allopurinol, dehydroepiandrosteron, C-vitamin, E-vitamin og selegilin. Den samlede konklusion på reviewet er, at der er begrænset evidens af lav kvalitet for en effekt på symptomer eller risiko for tilbagefald, og at man på nuværende tidspunkt ikke kan anbefale anvendelsen af antioxidanter som tillægsbehandling ved skizofreni. Blandt de undersøgte midler viste *Ginkgo biloba* og NAC de mest lovende resultater, og der foreslås et større studie (\approx 450 deltagere) med et af disse to midler.

Hypotesen om oxidativ stress som en patofysiologisk mekanisme ved skizofreni er bl.a. baseret på studier, hvor man har påvist reduceret antioxidant kapacitet og øgede oxidationsprodukter (f.eks. DNA, RNA, lipid eller proteinoxidation) i blod og urin hos patienter med skizofreni i sammenligning med raske kontrolpersoner, studier, hvor man har påvist øgede oxidationsprodukter og tegn på mitokondriel dysfunktion i post mortem-hjerner ved skizofreni, samt forsøg, der tydede på oxidativ stress som en mekanisme i dyremodeller for skizofreni [2]. Yderligere underbyggelse af hypotesen er imidlertid begrænset af, at der ikke eksisterer vel-etablerede in vivo-hjernemarkører for oxidativ stress (f.eks. med billeddannende teknikker). Dertil kommer, at flere af de ovennævnte tegn på øget oxidativ stress også ses ved andre psykiske lidelser, herunder bipolar affektiv sindsslidelse og unipolar depression.

Forfatterne til reviewet peger på, at oxidativ stress kunne være en mekanisme bag den progredierende kognitive dysfunktion og tab af grå substans, som forekommer ved skizofreni, i lighed med den rolle oxidativ stress spiller ved neurodegenerative sygdomme, herunder Alzheimers sygdom [3]. I den forbindelse kan man pege på, at man i de inkluderede randomiserede undersøgelser helt overvejende rapporterer om akutte mål for symptomændringer, mens effekten af antioxidanter ifølge denne hypotese snarere skulle være på mere langsigtede mål for kognitiv funktion, livskvalitet eller behov for social støtte. En undersøgelse med disse effektmål er naturligvis langt vanskeligere at gennemføre end en relativt kortvarig intervention.

Hvorfor beskæftiger seriøse forskere sig overhove-

det med denne type tillægsbehandlinger? Det lidt forstemmende svar på det spørgsmål er formentlig, at den tilgængelige medikamentelle behandling af skizofreni er utilstrækkelig. Mange patienter opnår ikke symptomkontrol, selv ved skift til anden- og tredjevalgspræparat, og mange patienter ophører med behandlingen [4]. De forhåndenværende præparaters primære virkningsmekanisme er fortsat dopaminblokkade, og dette har ikke ændret sig siden det psykofarmakologiske gennembrud i 1950'erne. De nyere, såkaldte atypiske antipsykotika har vist sig at kunne give både metaboliske, kardiale og ekstrapyramidale bivirkninger i lighed med ældre præparater [5].

Således er mange randomiserede forsøg vedrørende skizofreni rettet mod tillægsbehandling, enten for at forbedre effekten eller reducere bivirkningerne, snarere end afprøvning af lægemidler med fundamentalt nye virkningsmekanismer. Der er fortsat et meget stort behov for forskning i skizofreniens neurobiologi samt i udvikling og afprøvning af nye lægemidler med alternative virkningsmekanismer.

LITTERATUR

1. Magalhães PV, Dean O, Andreazza AC et al. Antioxidant treatments for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD008919.
2. Koga M, Serritella AV, Sawa A et al. Implications for reactive oxygen species in schizophrenia pathogenesis. *Schizophr Res* 14. nov 2015 (e-pub ahead of print).
3. Kapogiannis D, Mattson MP. Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2011;10:187-98.
4. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353:1209-23.
5. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.

KORRESPONDANCE:

Anders Jørgensen,
Afdeling M, Psykiatrisk
Center Sct. Hans.
E-mail: anders.O1.
joergensen@regionh.dk

INTERESSEKONFLIKTER:

ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på Ugeskriftet.dk