

Immunmodulerande läkemedel på psykiatrisk indikation – ett paradigmskifte

Susanne Bejerot
Örebro universitet, Region Örebro
ST-utbildning Djurönäset
2026 01 21

E-post: susanne.bejerot@oru.se

1

Kognitiv utveckling vid schizofreni n=540

A. Trajectories of Cognitive Development

Dickinson et al., *Am J Psychiatry*. 2020;177(4):298-307.
doi:10.1176/appi.ajp.2019.19050527

2

Matilda, 2013

<https://sverigesradio.se/avsnitt/507542>

3

Vad hände med Matilda?

En berättelse om hur PATRIK skildrade en ung (oj) och hemlös familj

Matilda, en av de många unga, mörkblå, med blått hår, som sitter i den blåa stolskåren i den blåa stolskåren i den blåa stolskåren...

Matilda, en av de många unga, mörkblå, med blått hår, som sitter i den blåa stolskåren i den blåa stolskåren i den blåa stolskåren...

<https://sverigesradio.se/avsnitt/507542>

4

Benmärgstransplantation

- Severe chronic psychosis after allogeneic SCT from a schizophrenic sibling.
 - Sommer et al. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(1):153-4.
- Remission of Psychosis in Treatment-Resistant Schizophrenia following Bone Marrow Transplantation: A Case Report.
 - Miyaoka et al. *Frontiers in psychiatry*. 2017;8:174.

5

GWAS 2022: 287 loci kopplade till schizofreni

MHC = major histocompatibility complex

De 287 generna från GWAS har var för sig mycket låg riskökning; tillsammans förklarar de bara 5 % av etiologin.

Locus som innehåller gener som reglerar immunsystemet skiljer sig mest från normalbefolkningen.

Trubetskoy et al. 2022, Nature

6

Gammal sanning: De som får schizofreni får väldigt sällan reumatoid artrit (1985)

Acta Psychiatrica Scandinavica

Incidence of rheumatoid arthritis among patients with schizophrenia, affective psychosis and neurosis

F. Allebeck, Y. Sobell, S. Wistedt

First published June 1985 | https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1985.tb02566.x | CiteSpace 2.0

Allebeck, Rodvall & Wistedt. 1985
Acta Psychiatr Scand

Abstract

ABSTRACT The aim of the study was to determine the incidence of hospital care with the diagnosis rheumatoid arthritis (RA) among patients with schizophrenia, affective psychosis and neurosis compared with that among hospitalized patients in general. By means of the in-patient register of Stockholm County, a cohort was formed comprising all patients discharged with the diagnoses schizophrenia, affective psychosis and neurosis in Stockholm County during 1971, and a sample of all patients discharged for any diagnosis during the same year. We followed the groups in the in-patient register through 1981 in order to identify hospital episodes with the diagnosis RA. Observed and expected incidences of RA in hospital care were obtained using all hospitalized patients as a reference group. For schizophrenia and affective psychosis the incidence of RA was around half the expected, whereas for neurosis it was close to the expected incidence.

7

Ny förklaring: genetisk interaktion inom MHC-locus

ORIGINAL ARTICLE

Molecular Genetics & Genomic Medicine | WILEY

The genetic basis for the inverse relationship between rheumatoid arthritis and schizophrenia

Zamanpoor et al. 2020
Mol Genet Genomic Med

Conclusion: The finding of our study is consistent with the role of the major histocompatibility complex locus in the genetic correlation between rheumatoid arthritis and schizophrenia, and suggests that **either schizophrenia has an autoimmune basis and/or rheumatoid arthritis has an active neurological component**

Correspondence
Ma Zamanpoor, MSc, Genetic Psychiatry, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Vojah, Ave, Chaharmahal Highway, ...

8

Autoimmun encefalit, en vilseledande ledtråd?

- Beskrevs av Josep Dalmau et al. 2007
- Antikroppar mot NMDA-receptorn (glutamat) avgörande
- Stämmer med nedsatt glutamaterg aktivitet vid schizofreni.
- Dock har väldigt få schizofrenipatienter dessa antikroppar.
- Inte heller har man hittat andra antikroppar som orsak till schizofreni.
- Autoimmuna sjukdomar har dock inte alltid identifierade patogenetiska antikroppar, analogt med MS.

KLINIK OCH VETENSKAP

Nyupptäckt autoimmun encefalit misstogs för psykisk sjukdom

Anti-NMDA-receptorencfalit villor kvar på karaktäristiska EEG

9

Plasma-cytokiner (pro-inflamm.): ökade vid schizofreni

Både vid akuta (övre värdet) och kroniska (nedre) fall

CRP	1214/1003 914/679	0.69 (0.41 to 0.97) 0.61 (0.30 to 0.92)
IL-1β	1958/1751 919/687	0.39 (0.17 to 0.61) 0.53 (0.18 to 0.87)
IL-6	3677/2895 2960/2452	0.79 (0.67 to 0.91) 0.50 (0.36 to 0.64)
IL-8	1055/980 857/745	0.27 (0.13 to 0.42) 0.25 (0.08 to 0.43)
TNF(α)	2964/2622 2226/1866	0.59 (0.43 to 0.76) 0.53 (0.34 to 0.72)

Minskning ← → Ökning

Halstead et al. 2023, meta-analys, Lancet Psychiatry

10

P-cytokiner (anti-inflamm): ökade vid schizofreni

Både vid akuta (övre värdet) och kroniska (nedre) fall

IL-10	1809/1527 1381/1183	0.18 (0.02 to 0.33) 0.33 (0.15 to 0.51)
IL-1RA	471/527 269/205	0.48 (0.16 to 0.80) 0.52 (0.03 to 1.00)
sIL-2R	331/340 869/802	0.65 (0.44 to 0.87) 0.35 (0.08 to 0.62)

Minskning ← → Ökning

Halstead et al. 2023, meta-analys, Lancet Psychiatry

11

Psykosbehandlingar som påverkar immunsystemet

- Antipsykotika
 - viss minskning av t.ex. IL-6 och IFN-γ ses i de flesta psykosstudier.
- Klozapin
 - en mer specifik dämpande effekt på B-cellsaktivitet, jämfört med andra antipsykotika, tex minskar immunglobulinnivåer på sikt.
 - OBS Agranulocytos har en helt annan bakomliggande mekanism

12

Behandlingar med anti-inflammatorisk effekt som tillägg till antipsykotika

- **NSAID och COX-2-hämmare (Celecoxib)**
 - viss effekt har visats (bla med acetylsalicylsyra), men har ännu inte bedömts tillräcklig för klinisk tillämpning
- **Steroidhormoner**
 - prednison 40 mg (liten norsk studie)

13

Behandlingar med specifik immunologisk effekt

- Monoklonala antikroppar, tillägg till antipsykotika:
 - Tocilizumab (IL-6-antagonist, Roactemra)
 - Brittisk studie visade ingen effekt. Nu en pågående större studie där man väljer ut patienter med högt IL-6 och CRP. (n=36)
 - Adalimumab (TNF-antagonist, Humira)
 - Iransk studie visade klar effekt på negativa och generella symptom, inte positiva. (n=40)
 - Canakinumab (IL-1β-antagonist, Ilaris)
 - Australisk studie visar effekt på CRP i blodet, viss effekt på positiva symptom, ingen effekt på negativa symptom. (n=27)

14

Behandlingar med specifik immunologisk effekt

Småmolekylära föreningar

- Azathioprin (Imurel): liten studie från 90-talet talar för effekt vid schizofreni.
- Methotrexat: en större studie visar effekt på positiva symptom, men inte negativa (Chaudhry, 2020).
 - Minskad incidens av psykiatrisk sjukdom hos metotrexatbehandlade RA-patienter (Corsi-Zuelli, submitted)
- Minoocyklin: anses lugna ner mikroglia, effekt i tidiga små studier, dock ingen effekt i en större studie.
- Fingolimod (Gilenya): används vid MS, små studier tyder på viss effekt.
- Mykofenolatmofetil (CellCept): (enstaka fallrapporter)

15


Fallstudie: Maries psykiatriska sjukdomsresa vid 22 års ålder: 62 symptom och 15 diagnoser

1. PANDAS	11. hypomani
2. anorexia nervosa	12. ADHD
3. depression	13. psykos
4. OCD	14. schizotyp personlighetsyndrom
5. generaliserad ångeststörning	15. konversionssyndrom
6. paniksyndrom	Aggression- och smärtattacker
7. agorafobi	gångsvårigheter
8. social ångest	
9. sömnstörning	
10. motorisk koordinationsstörning	

16

Fishing expedition

- Serumantikroppar mot följande var negativa:
 - GAD65, Voited gated potassium channel (VGPC), Amphipysin, CV2, Hu, Ma, Ri, Yo, AMPA, CASPR2, GABA B R, LGI-1, NMDAR, Gly-R
- **Positiv för Aquaporin 4 (titers 1:100) – en markör för Neuromyelitis optica (NMO)**
- Neurologen imponeras ej - avvisar patienten
- Gravid och förbättrad!



Year	Age (y)	Sex	MOG-IgG	NMO-IgG	CSF IgG	CSF IgG/serum	CSF IgG index	CSF IgG synthesis	CSF IgG synthesis index	CSF IgG synthesis index	CSF IgG synthesis index	CSF IgG synthesis index
2012	22	Female	-	-	52	888	2286	-	-	-	-	-
2012	22	CSF	-	-	289	250	250	-	-	-	-	3.7
2014	24	Female	3.98	-	105	99	99	neg	neg	-	-	-
2014	24	CSF	neg	300	44	-	-	-	-	neg	3.6	-
2015	25	Female	5.38	-	-	-	-	-	-	3.25	-	-
2015	25	CSF	480	547	-	-	-	-	-	neg	4.4	-
2016	26	Female	5.38	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2016	26	CSF	neg	270	5	-	-	-	-	-	-	3.3

17

Bejerot et al. Journal of Medical Case Reports (2019) 13:27
<https://doi.org/10.1186/s13256-018-1929-z>

Journal of Medical Case Reports

CASE REPORT Open Access

Neuromyelitis optica spectrum disorder with increased aquaporin-4 microparticles prior to autoantibodies in cerebrospinal fluid: a case report

Susanne Bejerot^{1,2}, Eva Hvidén^{3,4}, Fatima Mubarek⁵, Hilban Wollen⁶, Max Albert Herndal⁷, Rolf Nybom⁸ and Lennart Westberg⁹

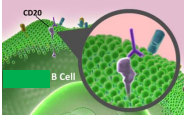
Abstract
Background: Neuromyelitis optica spectrum disorders are severe autoimmune inflammatory diseases of the central nervous system associated with the presence of immunoglobulin G antibodies against the water channel protein aquaporin-4. During incubation, specific aquaporin-4 immunoglobulin G may be produced intracranially. We measured extracellular aquaporin-4 microparticles in the cerebrospinal fluid of a patient who later developed the typical symptoms and signs of a neuromyelitis optica spectrum disorder.
Case presentation: A 17-year-old Swedish female girl developed acute optic neuritis and visual loss and difficulties in walking, peripheral numbness, muscle pain, and bilateral headache. At age 22, she had a multiple of motor and

Journal of Medical Case Reports 2019, 13:27
<https://doi.org/10.1186/s13256-018-1929-z>

18

Rituximab – ett immunmodulerande medel

- Monoklonala antikroppar mot CD20, en markör på B-lymfocyter
- Introducerades 1997
- Infusion (1000 mg)
- Klar färglös vätska, ges som infusion
- Orsakar en B-cells depletion
- Biosimilarer för Mabthera: Ruxience, Rixaton, Truxima
- Agerar "lockbete" för cytotoxiska T-celler som dödar B-cellen



Dosering vid reumatoid artrit och MS

- Underhållsdos 500 mg-1000 mg var 6e månad vid RA och årligen vid MS

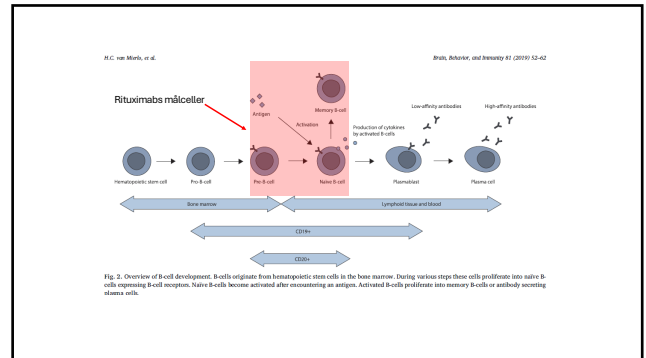
"Essential drug" enl WHO vid MS

- Ingen risk vid monoterapi
- Vid kombinationsterapi med annat immunmodulerande medel: aktivering av JC virus i 1/25 000

Indikation för Rituximab

- B-cellslymfom
- Svår reumatoid artrit (RA)
- Granulomatös med polyangit, mikroskopisk polyangit och Pernigius vulgäris
- Multiple scleros (MS) och i vissa fall SLE

19



20

Biverkningar vid monoterapi

Viss immunosuppression vilket ger ökad risk för opportunistiska infektioner

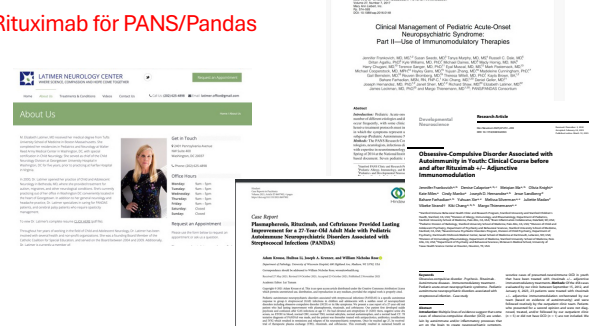
- tex svampinfektion, COVID-19, vattkoppor (för dem som inte haft det),
- Patienterna testas för TB, hepatit, HIV

Infusionsrelaterade biverkningar är vanliga men oftast lindriga:

- Huvudvärk, klåda, halsirritation, rodnad, hudutslag, urtikaria, hypertoni och feber.
- Premedicinering före behandling med glukokortikoider (Betapred)

21

Rituximab för PANS/Pandas



Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II—Use of Immunomodulatory Therapies

22



MARY HAD SCHIZOPHRENIA—THEN SUDDENLY SHE DIDN'T

Some psychiatric patients may actually have treatable autoimmune conditions. But what happens to the newly sane?

By Rachel Aviv
July 25, 2025

"When Mary was treated for cancer, the drugs also relieved her psychosis of twenty years"

<https://www.newyorker.com/magazine/2025/07/28/mary-had-schizophrenia-then-suddenly-she-didnt>

23

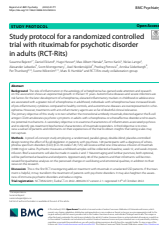
Add-on Rituximabstudier i Örebro på "Terapieresistenta patienter" 2019-2022

- Explorativa öppna pilotstudier (fas 2)
- **Terapieresistenta patienter med schizofreni (n=9) och OCD (n=10)**
 - Svårt sjuka
 - Vuxna (18-40 år)
 - Låg funktion
- Behandling
 - Infusion Rituximab 1000 mg gavs som engångsbehandling
 - Tillägg "add-on" till sedvanlig antipsykotisk/antiochessiv behandling
- Patienter följdes i 1 år

24

RCT-Rits Forskningsfrågor:

- Kommer tillägg av **en enda infusion rituximab i tillägg till gängse antipsykotisk behandling** förbättra psykotiska symtom i jämförelse med placebo?
- Kommer funktionen förbättras?
- Är rituximab säkert och vältolererat?
- Är kliniska eller biologiska markörer relaterade till respons?



31

Studiedesign

Placebokontrollerad **dubbelblindad add-on studie** (fas 2, Proof-of-Concept) Kvarstår på sedvanlig antipsykotisk behandling, "Single dose"

- 123 patienter lottas till en enstaka infusionsbehandling med rituximab eller koksalt (=placebo)
- **Endpoint 1 (primär): 12 veckor**
- **Endpoint 2 (sekundär): 24 veckor**

32

Preliminärt utfall

Tröskelkriteriet är uppfyllt:

- Interimanalys
 - Efter 64 deltagare: Minst 25% är påtagligt förbättrade i den rituximabbehandlade gruppen efter 3 månader

Endpoint 1 (12 veckor) n=97

- I 12 fall har antipsykotikadosen höjts före endpoint 1 eller så har infusionen avbrutits i förtid
- 34/97 är tydligt förbättrade

33

Sammanfattning: Rituximab mot psykosjukdom

1. **Klinisk slumpforskning (2012)**
 - Multisjuk patient: både psykiatriska och somatiska symtom.
 - Neuromyeltitis optika diagnostiserades och behandlades med Rituximab,
2. **Två pilotstudier: Rits-PO och Rits-PS (2019-2022)**
 - 1000 mg Rituximab vid ett tillfälle
 - Tillägg till den vanliga antipsykotisk behandling
 - Schizofreni, n=9 och OCD, n=10. Samtliga följdes i 1 år
3. **Multicenterstudie: RCT-Rits (2023-2026)**
 - Placebokontrollerad i tillägg till antipsykotika
 - Schizofreni, schizoaftaktiv sjukdom N=123
 - Infusion 1000 mg Rituximab eller koksalt
4. **Öppen observationsstudie: RITS-LONG (2026-2030)**
 - Samtliga deltagare i RCT-Rits erbjuds fortsatt öppen rituximabbehandling
 - Flexibla doser och intervall under upp till 3 års tid utan krav på stabil antipsykotikabehandling
 - I planering...

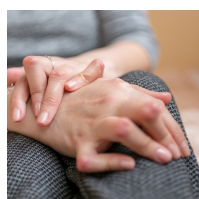
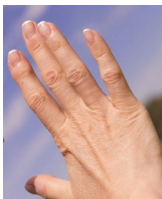
Hypotes:

Schizofreni/schizoaftaktiv sjukdom beror (åtminstone delvis) på en typ av inflammation i CNS som kan behandlas med vissa immunmodulerande läkemedel.

Schizofreni/schizoaftaktiv sjukdom är dock mycket sällan kända antikroppssjukdomar.

34

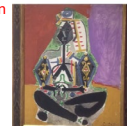
Analogi: Reumatoid artrit



35

Studierna har gjorts med stöd från

- Region Örebro län
- Nyckelfonden
- Hjärnfonden
- Torsten Söderbergs stiftelse
- Vetenskapsrådet



Schizofreniförbundet



Sane
Förbundet för personer med psykiatrik presentation

susanne.bejerot@oru.se
Tel 070 165 51 02

36