

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

## Antipsykotika – bivirkninger og interaktioner

Af Anders Fink-Jensen\*, Ulla Hedegaard\*\*, Kim Brøsen\*\*\* og Marlene Øhrberg Krag, IRF

Ifølge Lægemiddelstatistikregisteret var omkring 123.000 personer i 2014 i behandling med antipsykotika, hvilket vil sige, at ca. 23 personer per 1.000 indbyggere i Danmark får antipsykotisk medicin. Af disse havde 16% diagnosen skizofreni, 48% anden psykiatrisk diagnose, mens 36% ikke havde nogen registreret psykiatrisk diagnose. Af alle, der i 2014 havde indløst mindst én recept på antipsykotisk medicin, havde 5% en registreret demensdiagnose. Med så mange personer i behandling med antipsykotika er der et bredt behov blandt læger for at kende til virkning og ikke mindst bivirkninger og interaktioner af antipsykotika.

Denne artikel omhandler brug, bivirkninger og interaktioner ved behandling med antipsykotika hos voksne. Virkningen af antipsykotika og valg af behandling er gennemgået i »Baggrundsnotat for medicinsk behandling af psykotiske tilstande« fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin og nævnes derfor kun kort i denne artikel.

### Antipsykotika anvendelse

Antipsykotisk virkende medicin anvendes til behandling af lidelser inden for det skizofreniforme spektrum og relaterede lidelser (fx akutte og kroniske paranoide tilstande).

Nogle antipsykotika kan anvendes i både den akutte og forebyggende behandling af affektive sindslidelser. Antipsykotika har endvidere gennem mange år været anvendt ved angsttilstande, og antipsykotika med sederende virkning anvendes i beroligende øjemed og ved søvnproblemer. Ofte er lægemidlerne ikke godkendt til disse formål, og anvendelsen baseres på kliniske erfaringer. Der foreligger sjældent evidens for denne *off label* anvendelse, og indikationen bør derfor nøje overvejes.

Antipsykotika kan have ganske alvorlige bivirkninger. Der kræves således monitorering af effekt og bivirkninger i både opstartsfasen og kontinuerligt under behandlingen.

### Antipsykotika

I Danmark er der indregistreret mere end 20 forskellige antipsykotika. De ældre præparater omtales generelt som 1. generationsantipsykotika (FGAs) og har traditionelt været yderligere opdelt i lav-, middel- og højdosispræparater. Lavdosispræparater blokerer typisk dopamin D<sub>2</sub>-receptorer meget kraftigt med dertil knyttede motoriske bivirkninger, mens højdosispræparaterne typisk i mindre grad blokerer dopamin D<sub>2</sub>-receptorer, hvilket medfører færre motoriske bivirkninger.

De nyere såkaldte 2. generationsantipsykotika (SGAs) er typisk karakteriseret ved en lavere hyppighed af motoriske bivirkninger og en højere hyppighed af metaboliske forstyrrelser og vægtøgning. Opdelingen i FGA og SGA ikke har den store

kliniske betydning, da en række bivirkninger som metaboliske forstyrrelser, vægtøgning, motoriske bivirkninger og seksuelle bivirkninger både forekommer ved behandling med FGA og SGA.

### Effekt

FGAs og SGAs er ikke væsentligt forskellige hvad terapeutisk effekt angår fraset clozapin, som udviser større klinisk effekt ved behandling af ellers behandlingsresistente patienter. Clozapin bør udelukkende anvendes som 3. valgspræparat, da stoffet er behæftet med øget risiko for en række alvorlige bivirkninger bl.a. agranulocytose.

I RADS's behandlingsvejledning er amisulprid, aripiprazol, lurasidon, paliperidon, quetiapin og risperidon ud fra terapeutisk effekt og bivirkningsprofil rubriceret som 1. og 2. valgspræparater, mens bl.a. olanzapin og zuclopenthixol rubriceres som 3. valgspræparater, primært pga. deres bivirkningsprofil. Kun aripiprazol, quetiapin og risperidon har generelt tilskud.

### Bivirkninger

I modsætning til de yderst beskedne forskelle i terapeutiske effekter udviser antipsykotika et mere differentieret klinisk billede i forhold til deres bivirkningsprofiler (tabel 1 og 2). Bivirkningerne kan være af meget forskellig varighed og intensitet. Således er nogle bivirkninger, såsom agranulocytose og svære hjertearytmier, potentielt akut livstruende, mens metaboliske bivirkninger, inklusive diabetes mellitus og vægtøgning,

\* Psykiatrisk Afdeling O (Rigshospitalet), Psykiatrisk Center København

\*\* Afd. for Biokemi og Klinisk Farmakologi, Odense Universitetshospital

\*\*\* Klinisk Farmakologi, Institut for Sundhedsstjernerestforskning, Syddansk Universitet

**Tabel 1.** Bivirkninger, antipsykotika, FGA

Generisk navn	EPS*	Sedation	Autonome	Vægtøgning
Flupentixol	++	+	+	+
Haloperidol	+++	+	+	+
Prochlorperazin	++	++	+(+)	+
Zuclopenthixol	++	++	++	+
Chlorprothixen	+	+++	+++	++
Sulpirid	+(+)	+	+	+

\* Ekstrapyramidale symptomer: tremor, rigiditet, bradykinesi, akut og tardiv dystoni og dyskinesi samt akatisi.

**Tabel 2.** Bivirkninger, antipsykotika, SGA

Generisk navn	EPS*	Sedation	Autonome	QTc-forlængelse	Vægtøgning
Risperidon	+(+)**	+	+(+)	++	+(+)
Paliperidon	+(+)	+	+	+(+)	+(+)
Olanzapin	+	++	+(+)	+	+++
Asenapin	(+)	++	+	++	+
Sertindol	(+)	(+)	++	+++	+
Aripiprazol	(+)***	+	+	+	+
Lurasidon	+	+	+	+	+
Ziprasidon	+	+	+(+)	+++	-
Quetiapin	(+)	++	+	++	+(+)
Clozapin	-	+++	+++	+++	+++
Amisulprid	+(+)	+	+	++	+

\* Ekstrapyramidale symptomer

\*\* I det lave dosisniveau (2-6 mg dgl.) synes risperidon at have færre neurologiske bivirkninger end 1. generations-lavdosisantipsykotika. Ved doser over 6 mg dgl. har det derimod samme hyppighed af neurologiske bivirkninger

\*\*\* Akatisi

kan medføre livsforkortende somatiske problemstillinger. Visse kroniske motoriske bivirkninger, såsom tardive dyskinesier, kan i udtalt grad påvirke patienternes livskvalitet og have betydning for kompliance ift. den videre medikamentelle behandling. Patienter skal ved påbegyndelse af antipsykotisk behandling og under det fortsatte behandlingsforløb informeres om mulig udvikling af bivirkninger og monitoreres tæt herfor.

#### *Autonome, herunder antikolinerge, bivirkninger*

En del antipsykotika kan i terapeutiske doser inducere autonome bivirkninger i form af ortostatisk hypotension, evt. med besvimelse initialt i behandlingen, reflekstakykardi, reversibel affladning af T-takken i ekg, mundtørhed, svedtendens, obstipa-

tion, urinretention (især hos ældre mænd) og akkommodationsparese.

#### *Kardielle bivirkninger*

QTc-forlængelse kan ses under antipsykotisk behandling med en række antipsykotika. QTc-forlængelser med et QTc-interval på mere end 500 ms er forbundet med øget risiko for den ventrikulære takykardi *torsades de pointes*, som kan gå over i ventrikelflimmer. Antipsykotisk behandling bør derfor ekg-monitoreres. Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) har i samarbejde med Dansk Psykiatrisk Selskab (DPS) udarbejdet en vejledning om arytmirisiko ved behandling med psykofarmaka og foretaget en risikovurdering af forskellige lægemidler. Eksempler på antipsykotika med lav risiko er olanzapin og aripiprazol.

#### *Metaboliske bivirkninger*

Olanzapin og clozapin medfører i størst grad vægtøgning og stigning i plasma-kolesterol, ligesom olanzapin er det præparat, der i højest grad øger plasma-glukose og derved kan inducere diabetes. Aripiprazol og ziprasidon har forholdsvis beskedne metaboliske bivirkninger.

#### *Motoriske bivirkninger*

Motoriske bivirkninger inkluderer bl.a. parkinsonisme, dystoni og akatisi (indre rastløshed) og kan være ganske ubehagelige. Nogle, såsom tardive dyskinesier og dystoni, kan være irreversible. Motoriske bivirkninger forbindes hyppigst med FGAs, men de fleste SGAs kan også medføre motoriske bivirkninger, specielt ved høje doser.

#### *Prolaktin-medierede bivirkninger*

En række FGAs og SGAs kan via deres dopamin D<sub>2</sub>-receptorblokerende effekter medføre forhøjede plasmakoncentrationer af prolaktin med heraf følgende menstruationsforstyrrelser, brystspænding, mælkesekretion, seksuelle bivirkninger og øget risiko for osteoporose. Dette forekommer hyppigst ved behandling med paliperidon og risperidon.

#### *Andre bivirkninger*

Antipsykotika kan virke sederende, og specielt clozapin kan sænke krampetærsklen. I sjældne tilfælde ses agranulocytose. Dette er mest udtalt for 3. valgspræparatet clozapin og medfører krav om hyppig monitorering af blodbilledet. Allergiske reaktioner kan forekomme i form af erythem, overfølsomhed for sol og kontaktdermatitis. Undertiden ses forhøjelse af transaminaser, alkalisk fosfatase og glutamyltransferase som tegn på leverpåvirkning; disse er almindeligvis forbigående.

#### *Ældre patienter > 65 år og patienter med demens*

Generelt er effekten af antipsykotika hos patienter over 65 år ikke velundersøgt. Disse patienter er mere følsomme for bivirkninger, og dosis bør derfor være lavere i denne patientgruppe end hos patienter under 65 år.

Det er i flere undersøgelser påvist, at både korttids- og langtidsbehandling med antipsykotika medfører øget mortalitet hos ældre med demens og bør således ikke anvendes.

**Tabel 3.** CYP-enzym (hyppigst) involveret i klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner med antipsykotika

Enzym	Substrat	Induktor** fald i koncentration	Inhibitor** stigning i koncentration	Eksempel på interaktioner
CYP1A2	Clozapin	Tobaksrygning	Ciprofloxacin*	Samtidig administration af ciprofloxacin og olanzapin 3-dobler koncentrationen af olanzapin, hvilket kan føre til bivirkninger, fx arytmier.
	Haloperidol Olanzapin	Omeprazol	Fluvoxamin* Modafinil	
CYP2D6	Aripiprazol	Rifampicin	Bupropion*	Paroxetin øger plasmakoncentration af risperidon 4-10 gange. Håndteres ved dosisreduktion eller evt. skift til den aktive metabolit paliperidon.
	Haloperidol Olanzapin Pimozid		Duloxetin Fluoxetin* Haloperidol	
	Risperidon		Levomepromazin	Behandling med rifampicin reducerer plasmakoncentrationen af haloperidol med 30-60%.
	Sertindol		Paroxetin*	
	Zuclopenthixol			
	CYP3A4	Aripiprazol	Carbamazepin*	Clarithromycin*
Clozapin		HIV-antivirale*	Modafinil	
Haloperidol		stoffer	Erythromycin	Samtidig behandling med aripiprazol og carbamazepin fører til 60-70% fald i plasmakoncentration af aripiprazol.
Lurasidon		Oxcarbazepin	Grapefrugtjuice	
Pimozid		Perikon*	HIV-antivirale	
Quetiapin		Phenobarbital*	stoffer	
Sertindol		Phenytoin*	Itrakonazol*	
Ziprasidon		Rifampicin*	Ketokonazol*	

\* Særlig kraftig induktor eller inhibitor.

\*\* listen er ikke udtømmende

### Interaktioner

Det er en god ballast for klinikerne at vide noget om egenskaberne for de hyppigste CYP-enzym involveret i antipsykotikas metabolisme i forhold til at kunne vurdere sandsynligheden for klinisk relevante interaktioner. For at undgå skadelige lægemiddelinteraktioner bør antallet af forskellige lægemidler generelt holdes på et minimum. Antipsykotika i kombination med anden behandling er ofte nødvendigt og forekommer hyppigt, enten hvis der ikke er sufficient respons ved monoterapi eller som følge af comorbiditet. Muligheden for interaktion udelukker ikke nødvendigvis kombinationsbehandling, når der tages passende forholdsregler i form af fx plasmamonitorering, ekg-monitorering, dosisjustering og hyppig opfølgning især den første måned efter tillæg eller seponering af mulig interagerende behandling.

Der er ikke evidens for, at samtidig behandling med flere antipsykotika medfører bedre effekt, derimod medfører det flere

bivirkninger. Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning skal monoterapi med clozapin altid forsøges inden polyfarmaci, medmindre der er kontraindikationer. Kombination af flere antipsykotika kan i enkelte tilfælde være relevant ved manglende effekt eller uacceptable bivirkninger.

#### Farmakokinetiske interaktioner

Farmakokinetiske interaktioner omfatter interaktioner, som påvirker lægemiddelstoffers absorption, fordeling, metabolisme og ekskretion. De fleste klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner for antipsykotika vedrører metabolisme ved cytochrom P450 (CYP) enzymer i leveren. For en lang række antipsykotika ændres plasmaniveauet og plasmahalveringstiden ved induktion eller inhibering af CYP-enzym. De vigtigste CYP-enzym, induktorer og inhibitorer involveret i interaktioner med antipsykotika kan ses i tabel 3.

*Tobaksrygning* inducerer CYP1A2,

hvilket fører til nedsat koncentration af enzymets substrater eksempelvis clozapin og olanzapin, hvor ændring i rygestatus vil ændre koncentrationen 50% eller mere. Således kan rygeophør under clozapinbehandling medføre livstruende koncentrationsøgninger, og derfor er tæt monitorering og evt. dosisreduktion den første måned efter rygestoppet nødvendigt.

*Stemningsstabiliserende midler* kombineres ofte med antipsykotika, og af tabel 3 fremgår det, at flere af disse midler, eksempelvis carbamazepin, inducerer CYP-enzym som metaboliserer antipsykotika. Valproat har også et betydeligt interaktionspotentiale, idet valproat signifikant kan nedsætte koncentrationen (25-65%) af olanzapin, clozapin, aripiprazol og deres aktive metabolitter ved kombinationsbehandling.

*SSRI-antidepressiva* (specielt fluoxetin og paroxetin) er kraftige hæmmere af CYP2D6, et enzym, der omsætter mange antipsykotika (tabel 3). Vælges kombination

**Tabel 4.** Farmakodynamiske interaktioner relateret til antipsykotikas effekt.

Effekt af antipsykotika Eksempler på antipsykotika	Eksempler på interaktioner
<i>Antidopaminerg effekt</i>	Kombination af flere antipsykotika øger risikoen for antidopaminerge bivirkninger (fx ekstrapyramidale bivirkninger, akatisi, prolaktinstigning, seksuel dysfunktion) Ved kombination med levodopa (dopaminagonist) hæmmes effekten både af levodopa og antipsykotika
<i>Antikolinerg effekt</i> levomepromazin olanzapin clozapin	Additiv antikolinerg effekt (fx mundtørhed, obstipation, urinretention, akkommodationsparese) ved kombination med tricykliske antidepressiva
<i>Antihistaminerg effekt</i> quetiapin olanzapin	Additiv effekt ved kombination af sederende antihistaminer og sederende antipsykotika
<i>Antiadrenerg effekt</i> chlorprothixen clozapin	Additiv hypotensiv effekt ved kombination af anti-hypertensiva med $\alpha$ -adrenerg effekt (fx metyldopa og clonidin)
<i>Antiserotonerg effekt</i> ziprasidon risperidon	Ved kombination af ziprasidon og SSRI er enkelte tilfælde af serotonergt syndrom rapporteret (konfusion, agitation, feber, svedtendens, ataksi, hyperrefleksi, myoklonus og diarré)
<i>Sedation</i> chlorprothixen olanzapin	Additiv effekt ved samtidig behandling med benzodiazepiner og sederende antipsykotika.
<i>Forlængelse af QTc-interval</i> Særligt udtalt for sertindol og ziprasidon	Kombination med fx amiodaron, domperidon, erythromycin, lithium, droperidol eller metadon kan have additiv effekt og bør undgås. Forsigtighed anbefales også ved TCA, citalopram og escitalopram.

ner heraf, bør plasmamonitorering af antipsykotika intensiveres.

Funktionen af CYP2D6 udviser *genetisk polymorfi*, og 7% af den danske befolkning er såkaldte langsomme omdannere, dvs. de mangler enzymet. For haloperidol betyder det fx, at plasmaniveauet er 3-4 gange højere for langsomme omdannere end for hurtige omdannere (normal omsætning). Til gengæld har ca. 1% af befolkningen en eller flere kopier af CYP2D6-genet og er ultrahurtige omdannere.

*Amisulpirid* og *paliperidon* er antipsykotika, som primært elimineres via renal ekskretion. En mulig interaktion er beskrevet for amisulpirid og lithium, som også

elimineres renalt, idet en stigning i plasma-amisulprid på op til en faktor 2 er observeret ved samtidig behandling.

*Ziprasidon* og *Jurasidon* skal indtages med føde, idet biotilgængeligheden ellers kan falde med mere end 50%.

#### Farmakodynamiske interaktioner

Farmakodynamiske interaktioner omfatter additive, synergistiske og antagonistiske virkninger af lægemidler og skyldes effekt på samme receptor, virkningssted eller omsætningen af neurotransmitter.

Farmakodynamiske interaktioner for antipsykotika er i høj grad afhængige af de enkelte antipsykotikas blokerende effekt på dopa-

min  $D_2$ , histamin  $H_1$ , adrenerge og muskarine receptorer samt på blokering af kaliumkanaler i hjertet. Additive effekter på disse targets kan fremkalde forstærkede bivirkninger såsom ekstrapyramidale symptomer (EPS), sedation, metaboliske forstyrrelser, QTc-forlængelse, takykardi og hypotension, kognitiv forringelse og delir. Af tabel 4 fremgår eksempler på interaktioner relateret hertil.

*Antidepressiva* kombineres ofte med 2. generationsantipsykotika, og der er en mulig additiv vægtøgende virkning ved kombination med mirtazapin. Der er en mulig additiv risiko for takykardi og hypertension ved kombination af clozapin med et SNRI samt for kvalme og opkastning ved kombination af antipsykotika (især aripiprazol, lurasidon og ziprasidon) og nyere antidepressiva.

Samtidig behandling med antipsykotika og *benzodiazepiner* skal som udgangspunkt undgås, da behandlingen medfører en øget risiko for sedation, respirationsdepression og død.

Herudover skal nævnes, at mange antipsykotika nedsætter *krampetærsklen*, og ved tillæg af bupropion for rygeophør øges risikoen for kramper yderligere.

#### QTc-forlængelse

Særlig vigtige interaktioner er dem, som øger antipsykotikas risiko for QTc-forlængelse. Disse omfatter både farmakokinetiske interaktioner, som øger plasmakoncentrationen af antipsykotika til toksisk niveau, og farmakodynamiske interaktioner, hvor QTc-forlængelsen skyldes en additiv effekt. Antipsykotika med særlig høj risiko for QTc-forlængelse og kombinationsbehandlinger, som skal undgås, er angivet i tabel 4. Andre faktorer, der øger risikoen, er høj alder, hypokaliami, hypomagnesiæmi, hunkøn, bradykardi og strukturel hjertesygdom.

#### Konklusion

I lyset af de mange og nogle gange alvorlige bivirkninger og interaktioner er det således af stor vigtighed, at der monitoreres nøje for bivirkninger, og at det undersøges, om der kunne være interaktioner med ny medicin, før denne ordineres.

#### Korrespondance

Anders Fink-Jensen, Anders.Fink-Jensen@regionh.dk

#### Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatternes habilitetserklæringer på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)