

# Ziprasidon

## Et nyt 2.-generations-antipsykotikum

Overlæge Henrik K.F. Lublin

H:S Rigshospitalet, Psykiatrisk Afdeling O

### Resumé

Ziprasidon, et af de nye 2.-generations-antipsykotika, kom på markedet i Danmark i marts 2002. Effekten af de nye præparater på positive, negative og affektive symptomer ved skizofreni er stort set den samme, mens der er betydningsfulde forskelle på bivirkningsprofilen af de enkelte præparater. Ziprasidon findes i formuleringer til henholdsvis peroral (p.o.) og intramuskulær (i.m.) administration. Indikation for anvendelse af ziprasidon er skizofreni og andre psykoser, evt. psykomotorisk uro og excitation, og psykoser præget af depression. Ziprasidon p.o. er undersøgt på skizofreni og skizoaffektiv psykose. Ziprasidon i.m. er undersøgt på agiterede psykotiske tilstande. Nyere 2.-generations-antipsykotika anbefales som førstvalgspræparat til debuterende skizofreni og skizofrene patienter med et kort sygdomsforløb, ligesom de også er indiceret ved bivirkninger og/eller manglende effekt over for andre antipsykotika. Ziprasidon har høj affinitet til serotonin (5HT)- og dopamin-receptorer. Affiniteten til  $\alpha$ 1-noradrenalin (NA) og H1-histamin-receptorerne er moderat, mens bindingen til acetylkolinreceptorerne er negligeabel. Ziprasidon virker desuden som 5HT- og NA-genoptagshæmmere. Den absolutte biotilgængelighed er 60% ved indtagelse med et fedtholdigt måltid. Ziprasidon påvirker kun i ringe grad cytokromsystemet. Ziprasidon p.o. har en signifikant bedre effekt end placebo på positive og negative symptomer ved akut skizofreni, er generelt mere effektivt end placebo i behandlingen af affektive symptomer og er lige så effektivt som haloperidol i behandlingen af akut skizofreni. Ved langtidsbehandling er det signifikant bedre end placebo til tilbagefaldsprofylakse. Der er få eller ingen ekstrapyramidale bivirkninger. Bivirkningerne er generelt lette til moderate, og ziprasidon er vægtneutral. Det korrigerede QT-interval kan forlænges hos nogle patienter.

### Farmakologi

#### Kemi og farmakodynamisk profil

Farmakologisk er ziprasidon et dibenzotheolylpiperazin [1]. I in vitro-undersøgelser er det vist, at ziprasidon har en høj affinitet til dopamin (DA) D2 og D3, serotonin (5HT)-, 5HT1A-, 5HT1D-, 5HT2A- og 5HT2C-receptorerne med høj 5HT/DA-affinitetsratio ( $>1$ ) (Tabel 1) [1]. Effekten på 5-HT1A-receptoren er agonistisk. Ziprasidon er desuden en potent 5HT- og noradrenalin (NA)-genoptagshæmmer [1]. Der er en moderat antagonistisk virkning på  $\alpha$ 1-NA og H1-histamin-receptorerne og ingen betydende affinitet til kolinerge receptorer [1]. Den potente NA- og 5HT-genoptags-

hæmning og agonistiske effekt på 5HT1A er unik for ziprasidon som antipsykotikum. Genoptagshæmningen af 5HT og NA svarer i rekommanderede antipsykotiske doser til effekten af de tricykliske antidepressiva imipramin og amitriptylin i terapeutiske doser.

#### Farmakokinetisk profil

Tid til maksimal plasmakoncentration er ca. 5 timer. Plasmahalveringstiden er ca. 7 timer. Ziprasidons biotilgængelighed øges til næsten det dobbelte i forbindelse med indtagelse af føde med højt fedtindhold sammenlignet med fastende betingelser [2, 3]. Den absolutte biotilgængelighed er 60%. *Steady-state*-kinetikken påvirkes ikke signifikant af alder eller køn. Mild til moderat renal eller hepatisk insufficiens har ingen indflydelse på metabolisering af ziprasidon. I dosisområdet 20-80 mg, to gange dagligt, er *steady-state*-kinetikken lineær [2, 3]. Ziprasidon metaboliseres af leverens aldehydoxidase (ca. to tredjedele) og cytokromisoenzymet CYP 3A4 (ca. en tredjedel). Det påvirker i kliniske relevante doser ikke cytokromsystemet [2, 3]. Der er ikke observeret betydningsfulde interaktioner med lithium, orale kontrceptiva, cimitidin og magnesium/aluminiumhydroxydantacida [2, 3]. Samtidig indgift af ketoconazol (potent CYP3A4-hæmmer) eller carbamazepin (potent CYP3A4-stimulator) fremkalder mindre ændringer ( $<100\%$ ) i plasmakoncentrationerne [3]. Den intramuskulære (i.m.) formulering når en maksimal koncentration inden for en time. Maksimumkoncentrationen efter ziprasidon 20 mg i.m. svarer til 160 mg p.o. daglig [4].

#### Klinisk effekt

##### Peroral behandling

Der er publiceret tre dobbeltblinde, randomiserede korttidsundersøgelser og en langtidsundersøgelse (52 uger) [5-8]. Undersøgelserne blev foretaget på patienter, der var indlagt. I de placebokontrollerede undersøgelser havde ziprasidon bedre effekt end placebo på skizofrenes symptomer (Tabel 2). Responsraten, defineret som et fald i total score  $\geq 30\%$  på the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) [10, 11], var signifikant større for ziprasidon 120 mg (48,8%) og 160 mg (31,1%) end for placebo (25,5% og 17,6%). I den ene placebokontrollerede undersøgelse var der ingen signifikant forskel mellem ziprasidon 80 mg og 160 mg daglig [6]. De skizoaffektive patienter (n = 115) fra de to placebokontrollerede akutfasestudier [5, 6] blev samlet vurderet statistisk [17]. Der fandtes en signifikant dosisafhængig effekt på BPRS total og BPRS maniscore (summen af item 4 (tankeforstyrrelser), 6 (somatisk angst), 8 (megalomane

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Tabel 1.** In vitro-affinitet,  $K_i$  nM, for atypiske antipsykotika og haloperidol til humane receptorer og neurotransmitter-transportere<sup>a</sup>.

Receptor	Ziprasidon	Risperidon	Olanzapin	Quetiapin	Clozapin	Haloperidol
Dopamin D1	130	580	52	1.300	290	120
Dopamin D2	3,1	2,2	20	180	130	1,4
Dopamin D3	7,2	9,6	45	320	240	2,5
Dopamin D4	32	8,5	60	2.200	54	3,3
5-HT <sub>1A</sub>	2,5	210	2.100	230	140	3.600
5-HT <sub>1B/1D</sub>	2,0	170	530	>5.100	1.700	>5.000
5-HT <sub>2A</sub>	0,39	0,29	3,3	220	8,9	120
5-HT <sub>2C</sub>	0,72	10	10	1.400	17	4.700
5-HT <sub>6</sub>	76	2.000	10	4.100	11	6.000
5-HT <sub>7</sub>	9,3	3,0	250	1.800	66	1.100
α <sub>1</sub> -Adrenoceptor	13	1,4	54	15	4,0	4,7
α <sub>2</sub> -Adrenoceptor	310	5,1	170	1.000	33	1.200
Histamin H <sub>1</sub>	47	19	2,8	8,7	1,8	440
Muscarin M <sub>1</sub>	5.100	2.800	4,7	100	1,8	1.600
5-HT-transporter <sup>a</sup>	53	1.400	>15.000	>18.000	3.900	1.800
Norepinephrintransporter <sup>a</sup>	48	28.000	2.000	680	390	5.500

a) Rottehjernesynaptosomer; b) Kalv. Omarbejdet efter [2].

**Tabel 2.** Resumé af publicerede dobbeltblinde, randomiserede korttidsundersøgelser af ziprasidon versus placebo eller haloperidol.

Reference	Dosis <sup>†</sup> mg/dag	Diagnose: skizofreni eller skizoaffektiv psykose efter DSM-III-R (antal patienter)	Varighed af under- søgelse	Basis BPRS (B) PANSS (P) Total	Reduktion fra basis BPRS total eller PANSS total	Reduktion fra basis CGI-S	Reduktion fra basis PANSS Negativ eller SANS (S)	Reduktion fra basis BPRS PANSS depressions item eller MADRS (M)- depression
<i>Keck et al</i> , 1998 [5]	40	44	4 uger	B: 36,5	B: -5,2	-0,4	S: -8,6	B: -3,0
	120	47		B: 36,6	B: -10,1*	-0,6*	S: -7,4	B: -5,6*
	PLA	48		B: 37,0	B: -4,1	-0,2	S: -2,4	B: -2,6
<i>Daniel et al</i> , 1999 [6]	80	106	6 uger	P: 98,2	P: -11,3*	-0,5*	P: -3,3*	M: -1,8
	160	104		P: 95,8	P: -16,3**	-0,8**	P: -3,9**	M: -3,9 <sup>c</sup>
	PLA	92		P: 97,3	P: -4,2	-0,2	P: -1,0	M: -1,3
<i>Goff et al</i> , 1998 [8]	4	19	4 uger	B: 34,2	B: -5,7	-0,1	Fremgår	Fremgår
	10	17		B: 33,4	B: -5,4	-0,2	ikke af	ikke af
	40	17		B: 31,5	B: -5,7	-0,2	publika-	publika-
	160	20		B: 36,3	B: -11,9	-1,2 <sup>a</sup>	tionen	tionen
	HAL 15	17		B: 35,4	B: -11,6	-1,1 <sup>b</sup>		

DSM-III-R: the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition (revised) [9]; PLA: placebo; HAL: haloperidol; BPRS (B): the Brief Psychiatric Rating Scale [10, 11]; PANSS (P): the Positive and Negative Syndrome Scale [12]; CGI-S: Clinical Global Impression - Severity Scale [13, 14]; SANS: the Scale for Assessment of Negative Symptoms [15]; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale [16].

†) Dosis angiver den totale daglige dosis, der i undersøgelserne er fordelt på to lige store doser.

\*)  $p < 0,05$ ; \*\*)  $p < 0,001$  versus placebo.

a)  $p = 0,001$  versus ziprasidon 4 mg; b)  $p < 0,01$  versus ziprasidon 4 mg; c)  $p < 0,05$  for gruppen af patienter med et MADRS-totalscore  $\geq 14$  versus placebo.

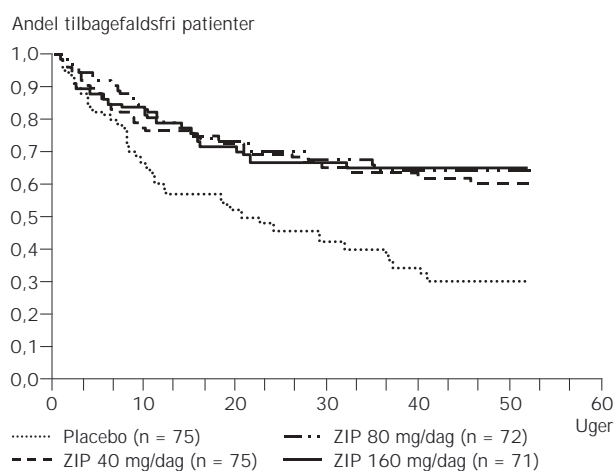
forestillinger), 10 (fjendtlighed) og 17 (agitation)) ( $p < 0,01$ ). I langtidsstudiet på 52 uger [7] indgik der 278 kroniske stabile, indlagte skizofrene patienter. Dosis var 40 mg, 80 mg eller 160 mg ziprasidon daglig fordelt på to doser eller placebo. Ziprasidon var signifikant bedre end placebo med hensyn til den tid, der gik indtil tilbagefald og i hyppigheden af tilbagefald (Figur 1), men uden signifikant forskel mellem de enkelte doser. Ved uge 52 var hyppigheden af tilbagefald 77%, 43%, 35% og 36% for henholdsvis placebo-gruppen og ziprasidongrupperne 40 mg, 80 mg og 160 mg pr. dag. Der var signifikant forskel mellem ziprasidon i alle doseringer og placebo vurderet med The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)-score [12] total, positiv og negativ score og med The Global Assessment of Functioning (GAF)-score [9]. Sammenlignet med haloperidol (Tabel 2) var ziprasidon 160 mg daglig lige så effektivt, mens de lavere doser af ziprasidon var mindre effek-

tive [8]. Responsraterne defineret som ovenfor var henholdsvis 36,8%, 29,4%, 29,4%, 45,0% og 47,1% for ziprasidon 4 mg, 10 mg, 40 mg, 160 mg og haloperidol 15 mg. Der var ikke signifikante forskelle mellem de forskellige doser eller haloperidol (hvilket kan tilskrives det lave antal patienter).

### Intramuskulær behandling

I.m. formuleringen af ziprasidon er undersøgt i to dobbeltblinde, randomiserede undersøgelser med ziprasidon i doserne 2 mg, 10 mg og 20 mg op til fire gange daglig [18, 19]. I den ene undersøgelse blev ziprasidon 2 mg i.m. ( $n = 54$ ) sammenlignet med ziprasidon 10 mg i.m. ( $n = 63$ ) [18] hos patienter med psykotiske symptomer og akut agitation. Den enkelte dosis kunne maksimalt gives fire gange med mindst to timers mellemrum inden for 24 timer. Der indgik patienter med diagnoserne skizofreni, skizoaffektiv psykose, bipolar psy-

## VIDENS KAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



**Figur 1.** Tid til tilbagefald i langtidsundersøgelse. Kaplan-Meier-overlevelseskurver over 52 uger for ziprasidon- og placebobehandlede patienter. p-værdier over for placebo efter et år med Cox-regressionsanalyse: ziprasidon 40 mg:  $p = 0,002$ , ziprasidon 80 mg:  $p < 0,001$ , ziprasidon 160 mg:  $p < 0,001$ . Overordnet Log-rank  $p = 0,0001$  ziprasidon versus placebo. ZIP: ziprasidon. Omarbejdet efter [7].

kose og paranoid psykose efter The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; fourth edition (DSM-IV) [20]. Ziprasidon 10 mg i.m. reducerede i signifikant højere grad end ziprasidon 2 mg i.m. den akutte agitation inden for en time. I den anden i.m. undersøgelse [19] blev der givet ziprasidon 2 mg ( $n = 38$ ) og 20 mg i.m. ( $n = 41$ ). Ny indgift måtte kun finde sted med et interval på mindst fire timer. Inklusionskriterierne var som i ovennævnte undersøgelse [18]. Ziprasidon 20 mg reducerede i signifikant højere grad end ziprasidon 2 mg den akutte agitation inden for en halv time. Effekten varede mindst fire timer efter hver injektion i begge studier [18, 19].

### Negative symptomer

Resultaterne fra korttidsstudierne fremgår af Tabel 2. Langtidsundersøgelsen [7] reducerede for alle doser signifikant de negative symptomer i højere grad end placebo, hvor de negative symptomer forblev uændrede. Der var ingen forskel mellem de enkelte ziprasidondoser i langtidsstudiet.

### Depressiv symptomatologi

Tilstedeværelsen af depression hos skizofrene patienter er almindeligt forekommende og giver en dårligere prognose med øget suicidal adfærd end for skizofrene patienter uden depression [21, 22]. Ziprasidon 120 mg og 160 mg daglig har bedre effekt på depressiv symptomatologi end placebo [5, 6] (Tabel 2).

### Tolerabilitet og bivirkninger

Den overordnede hyppighed af bivirkninger var ens for ziprasidon og placebo (70-90%), og det samme gælder for de fleste af bivirkningerne [5-8, 17-19]. Fordeling og forekomst fremgår af Tabel 3. Bivirkningerne var generelt lette til moderate. Der blev sjældent eller slet ikke rapporteret om seksuel dysfunktion [5-8, 17]. I langtidsundersøgelsen [7] var forekomsten af

bivirkninger den samme i alle grupper (70-76%) og numerisk højest i placebogruppen; behandlingsophør pga. bivirkninger forekom hos 7-15% af patienterne, højest for placebogruppen. Søvnløshed var den mest rapporterede bivirkning i alle grupper. Hyppigheden af bivirkninger hos i.m. behandlede patienter [18, 19] lå generelt lavere end hos de p.o. behandlede patienter. Hyppigst forekommende var somnolens, kvalme og smerter på injektionsstedet. Generelt var bivirkningerne lette til moderate og bevirkede i intet tilfælde behandlingsophør.

### Ekstrapyramidale bivirkninger

Forekomsten af akatysi fremgår af Tabel 3. Hyppigheden af øvrige ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) (eksklusive akatysi) var 1% og 2% for placebo i henholdsvis fireugers- og seksugersundersøgelsen og 2%, 2%, 6% og 7% for henholdsvis 40 mg, 80 mg, 120 mg og 160 mg ziprasidon. I langtidsundersøgelsen var akatysi også den hyppigst forekommende EPS og større for ziprasidon 160 mg end for placebo (11% versus 5%), mens forekomsten af de øvrige EPS generelt var lav. For i.m. behandlede patienter var EPS-hyppigheden også lav [18, 19]. I begge undersøgelser var der gennemsnitligt et ikkesignifikant fald i forhold til basisværdierne for både parkinsonisme- og akatiscore. I intet tilfælde forekom der dystoni eller dyskinesi. Kun ganske få i.m. behandlede patienter havde behov for antikolinerg behandling.

### Kardiovaskulære bivirkninger

I både kort- og langtidsundersøgelserne var hyppigheden af ortostatisk hypotension og takykardi på placeboniveau [3, 5-7]. Det samme gjaldt i.m. studierne. På baggrund af de samlede registrerede ekg-data fra fase II- og fase III-undersøgelserne fandtes det korrigerede QT-interval ( $QT_C$ ) forlænget med  $\geq 60$  millisekunder (ms) hos 1,1% af de ziprasidonbehandlede patienter og hos 0,7% i placebogruppen, mens 0,06% og 0,23% i henholdsvis ziprasidon- og placebogruppen fik konstateret  $QT_C$  på  $>500$  ms [3, 23]. De samlede data tydede på, at  $QT_C$ -forlængelsen var dosisafhængig.

I en separat undersøgelse har man fundet, at den gennemsnitlige forøgelse i  $QT_C$  for *steady-state* og maksimal koncentration for thioridazin (300 mg daglig) var 35,8 ms, ziprasidon (160 mg daglig) 20,6 ms, quetiapin (750 mg daglig) 14,5 ms, risperidon (6 mg daglig) 10,0 ms, olanzapin (20 mg daglig) 6,4 ms og haloperidol (10 mg daglig) 4,7 ms [24]. En  $QT_C$ -forlængelse på  $\geq 75$  ms blev observeret hos 3% i ziprasidongruppen og hos 0% hos patienterne i de andre grupper. Der forekom desuden ingen yderligere stigning i  $QT_C$ , hvis ziprasidon blev administreret sammen med den metaboliske inhibitor ketoconazol, til trods for at plasmakoncentrationerne for ziprasidon og dens hovedmetabolit steg med henholdsvis 39% og 55%. Dette resultat tyder modsat analysen af de samlede data på, at  $QT_C$ -forøgelsen for ziprasidon ikke er sikkert koncentrations- eller dosisrelateret. Der er ikke i den samlede registrering af bivirkninger konstateret øget forekomst af pludselig uventet død for

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ziprasidonbehandlede ift. patienter, som fik placebo eller blev behandlet med et andet antipsykotikum [3]. Der foreligger ej heller registrerede tilfælde af Torsades de Pointes eller forekomst af kardiovaskulære bivirkninger i tilfælde af overdosis med ziprasidon [3].

### Vægt

Vægtøgning er en almindelig forekommende bivirkning ved brug af antipsykotika, men er i særlig grad relateret til atypiske antipsykotika [25]. Vægtøgningen er ikke blot af kosmetisk betydning, men udgør et alvorligt sundhedsmæssigt problem for de patienter, som øger Body Mass Index (BMI) >25, idet risikoen for bl.a. type 2-diabetes, hypertension, kardiovaskulære lidelser og visse cancerformer øges i betragtelig og i stigende grad med stigningen i BMI [26, 27]. I de placebo-kontrollerede undersøgelser er den gennemsnitlige vægtændring hos ziprasidonbehandlede patienter på placeboniveau.

### Laboratorieværdier

I korttidsundersøgelserne var abnormiteter hyppige (47-72%), men uden forskelle grupperne imellem, inklusive placebo, og uden dosisafhængighed for det totale antal laboratorieabnormiteter [5, 6, 8]. Bortset fra en mindre tendens til forbigående eosinifili blev der ikke konstateret blod dyskrasier. Heller ikke for plasmalipiderne var der tegn på ændringer. Der var få tilfælde af forhøjede levertransaminaser ( $3 \times$  øvre normalgrænse). Ændringerne var ikke dosisrelaterede og ikke signifikant forskellige fra placebo [5, 6, 8]. Der var ingen leverenzymforandringer i langtidsstudiet [7]. Der er derfor indtil videre ingen tegn på, at ziprasidon generelt forårsager transaminasestigning eller leverpåvirkning. I *Keck et al's* oversigtsartikel anføres det, at forbigående stigninger i plasmaprolaktin generelt kan forekomme i begyndelsen af en ziprasidonbehandling [3]. I langtidsundersøgelsen faldt medianværdierne for prolaktin i alle behandlingsgrupper [7]. I ziprasidon-haloperidol-undersøgelsen [8] var prolaktin gennemsnitligt på basisniveauet for alle ziprasidondoser til forskel fra haloperidolgruppen, hvor prolaktinkoncentrationen gennemsnitligt steg med en faktor 4-5 og forblev forhøjet under behandlingen. De gennemsnitlige plasma-ziprasidon-koncentrationer 14 dage efter påbegyndt behandling med ziprasidon 40 mg, 80 mg, 120 mg og 160 mg var henholdsvis 21 ng/ml (SD 18 ng/ml), 52 ng/ml (SD 38 ng/ml), 54 ng/ml (SD 37 ng/ml) og 97 ng/ml (SD 58 ng/ml).

### Dosering

Det anbefales at påbegynde p.o., akut behandling af psykotiske tilstande med 40 mg, to gange daglig. Dosis kan derefter øges til maksimalt 80 mg, to gange daglig i løbet af tre dage. Ziprasidon bør indtages med et let fedtholdigt måltid [24]. I.m. administration til agiterede, psykotiske patienter anbefales anvendt i maksimalt tre på hinanden følgende dage. Den anbefalede dosis er 10 mg eller 20 mg i.m., der kan gentages

Tabel 3. Bivirkninger ved peroral administration.

Bivirkninger	Placebo (n = 48) <sup>a</sup> (n = 92) <sup>b</sup> %	Ziprasidon (mg/dag)			
		40 (n = 44) <sup>a</sup> %	80 (n = 106) <sup>b</sup> %	120 (n = 47) <sup>a</sup> %	160 (n = 104) <sup>b</sup> %
Totale antal patienter med bivirkninger	75 86	75	87	81	89
Patienter med svære bivirkninger	<5 11	<5	8	<5	8
Patienter, der ophørte med behandlingen pga. bivirkninger	0 1	2	2	9	8
Smerter	8 9	9	6	4	10
Hovedpine	21 33	18	17	21	31
Mavesmerter	8 5	11	3	2	10
Opkastninger	4 15	5	11	2	6
Dyspepsi	6 9	11	9	6	14
Kvalme	4 9	7	14	6	7
Mundtørhed	<5 4	<5	4	<5	13
Obstipation	4 14	7	7	11	14
Svimmelhed	2 9	5	9	1	17
Agitation	13 11	0	10	6	9
Sovnløshed	4 14	2	12	0	12
Somnolens	8 5	11	19	9	19
Akatisi	6 7	7	14	2	13

Bivirkninger, der forekom under behandlingen eller inden for seks dage efter behandlingsophør, spontant rapporteret eller observeret i  $\leq 10\%$  i en af behandlingsgrupperne. Patienter, der flere gange havde den samme bivirkning, er kun talt med en gang. Omarbejdet efter a) [5] og b) [6].

til maksimalt 40 mg/24 timer. Hvis der begyndes med 10 mg i.m., kan dosis gentages med minimum to timers interval. Hvis startdosis er 20 mg i.m., kan der efterfølgende gives 10 mg med minimum fire timers interval. Der er ingen registrerede doseringsmæssige køns- eller aldersforskelle, men det anbefales dog at begynde med en lavere dosis til personer >65 år. Ved leverinsufficiens bør lavere dosis overvejes ved moderat til svær insufficiens. Nedsat nyrefunktion har ingen betydning for den perorale administration, men forsigtighed bør udvises ved i.m. injektion.

Da ziprasidon kan forlænge QT<sub>c</sub> bør den enkelte patient screenes for særlige risikofaktorer for QT<sub>c</sub>-forlængelse [28]. Vigtige risikofaktorer er: kardiovaskulær sygdom inklusive

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

tendens til kardiale arytmier, medfødt forlænget QT-syndrom eller familieanamnese med forekomst af pludselig, uforklaret død; behandling med andre medikamenter, der enten selv kan forlænge QT<sub>C</sub>, eller som kan nedsætte eliminationen af ziprasidon; hypokaliæmi og hypomagnesiæmi; tilkomst af nye symptomer i form af synkoper eller svimmelhed hos patienten efter påbegyndt behandling med ziprasidon eller tillæg af et andet præparat. Akut myokardieinfarkt, medfødt langt QT-syndrom og QT<sub>C</sub> ≥ 500 ms er kontraindikationer for ziprasidonbehandling. Risikopatienter bør have monitoreret deres ekg før og under behandlingen [28]. Ved QT<sub>C</sub>-forlængelse >75 ms eller et QT<sub>C</sub> >500 ms bør behandlingen seponeres. Aflæsningen af QT-intervallet kan være kompliceret. Hvis der er mistanke om en større forlængelse, bør en kardiolog konsulteres. Ved ziprasidonbehandling er risikoen for interaktioner med andre medikamenter lille. Omvendt kan andre præparater påvirke metaboliseringen af ziprasidon, f.eks. vil carbamazepin kunne sænke plasmakoncentrationen med ca. en tredjedel. Der er ingen erfaringer fra behandling af gravide eller ammende kvinder, hvorfor ziprasidon ikke bør ordineres i disse tilfælde.

**Udlevering og pris**

Zeldox (ziprasidon)

56 kapsler 20 mg, kr. 1.232,10

56 kapsler 40 mg, kr. 1.353,30

56 kapsler 60 mg, kr. 1.484,20

56 kapsler 80 mg, kr. 1.971,60

Pulver 20 mg og solvens til i.m. injektion, kr. 209,90

Udlevering B

**Konklusion**

Indikationen for anvendelse af ziprasidon er skizofreni og andre psykoser, evt. psykomotorisk uro og excitation, og psykoser præget af depression. De foreliggende resultater viser, at ziprasidon over for positive symptomer har en effekt, der er sammenlignelig med andre antipsykotika. For tilbagefaldsforebyggelse og effekt på negative og affektive symptomer ved skizofreni er resultaterne som for de andre nyere atypiske antipsykotika. Ziprasidon i.m. anbefales maksimalt givet i tre på hinanden følgende døgn.

Ziprasidon bliver godt tolereret. Der er få EPS, hyppigst akatisi. I de fleste undersøgelser er EPS på placeboniveau. Ziprasidon er vægtneutral både på kort og langt sigt. Det inducerer ikke ortostatisk hypotension eller takykardi, men kan øge QT<sub>C</sub>. Det er dog kun få patienter, som får øget QT<sub>C</sub> til >500 ms eller med mere end 75 ms. Der er ikke konstateret nogen øget forekomst af pludselig død eller tilfælde af maligne arytmier. Der skal dog iagttages forsigtighed over for visse patientgrupper. Ziprasidon findes i en i.m. formulering, der synes at have god og hurtig effekt på psykotisk agitation og uden væsentlige bivirkninger, bortset fra sedation, som er en ønsket virkning i behandlingen af psykotiske agiterede tilstande.

Der er ingen væsentlige interaktioner. Laboratoriemæssigt kan ziprasidon give mindre og oftest forbigående stigninger i plasma-prolaktin-koncentrationen. Der er ikke konstateret nogen væsentlige blodtrykskrasier. Der foreligger endnu ikke et referenceområde for plasmakoncentrationerne af ziprasidon i de rekommanderede doser fra klinisk praksis, men resultaterne fra de randomiserede undersøgelser viser stor spredning.

Ziprasidon er et nyt 2.-generations-antipsykotikum, der kan tages ind i den kliniske hverdag som førstevalgspræparat sammen med de andre atypiske antipsykotika til behandling af skizofreni og andre psykotiske tilstande. Man skal dog altid påtænke, at resultaterne fra de klinisk, randomiserede, dobbeltblinde undersøgelser (RCT), kun udgør en guldstandard for, hvad behandlingen optimalt kan udrette. Det kan være svært at generalisere fra RCT til den almindelige kliniske brug. Mange patientgrupper er enten ikke eller kun i ringe grad inkluderet i RCT. Det drejer sig især om ældre, børn og unge 1.-episode-patienter, og patienter med komorbide somatiske sygdomme. Disse grupper skal behandles særligt forsigtigt mht. startdosis og optitrering. Ved forekomst af eller blot mistanke om nye eller uventede bivirkninger, skal man huske at anmelde det til myndighederne.

Korrespondance: Henrik K.F. Lublin, Psykiatrisk Afdeling O, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: hlublin@rh.dk

Antaget: 27. november 2003

Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

- Schmidt AW, Lebel LA, Howard Jr. HR et al. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur J Pharmacol* 2001;425:197-201.
- Tandon R, Harrigan E, Zorn SH. Ziprasidone: a novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential. *J Serotonin Res* 1997;4:159-77.
- Keck PE, McElroy SL, Arnold LM. Ziprasidone: a novel atypical antipsychotic. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1033-42.
- Miceli JJ, Wilner KD, Tensfeldt TG. Pharmacokinetics of intramuscular ziprasidone in healthy volunteers: results from two controlled studies. *Schiz Res* 2001;49(1-2 suppl):255.
- Keck Jr P, Buffenstein A, Ferguson J et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 1998;140:173-84.
- Daniel DG, Zimbroff DL, Steven GP et al. Ziprasidon 80 mg/day and 60 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:491-505.
- Arató M, O'Connor R, Bradbury JE et al for the ZEUS Study Group. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:207-15.
- Goff DC, Posever T, Herz L et al. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:296-304.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: third edition (revised)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1987.
- Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
- Woerner MG, Manuzza S, Kane JM. Anchoring the BPRS to improve reliability. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:491-505.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
- National Institutes of Mental Health. *Clinical global impression severity scale. I: Gay W, ed. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology*. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office 1976a.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

14. National Institutes of Mental Health. Clinical Global Impression Improvement Scale. I: Gay W, ed. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1976b.
15. Andreasen NJC. Negative versus positive schizophrenia: definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;36:1325-30.
16. Montgomery S, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
17. Keck PE, Reeves KR, Harrigan EP and the Ziprasidone Study Group. Ziprasidone in short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:27-35.
18. Lesem MD, Zajecka JM, Swift RH et al. intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in short-term management of agitated psychotic patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:12-8.
19. Daniel GD, Potkin SG, Reeves KR et al. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. *Psychopharmacology* 2001;155:128-34.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; fourth edition. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
21. Lublin H. Depressiv symptomatologi, depression og skizofreni. København: Ellermann Carecom International, 2000.
22. Sands J, Harrow M. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schiz Bull* 1999;94:175-80.
23. Romano SJ. Cardiovascular safety profile of ziprasidone: review of clinical development data. *Schiz Res* 2001;49(suppl 1-2):290.
24. Study 504. Pfizer, Inc. Study report of ziprasidone clinical pharmacology protocol. Rockville, MD: FDA Center for Drug Evaluation and Research Division of Cardioresenal Drug Products Consultation, 2000.
25. Casey DE, Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 7):4-10.
26. Allison DB, Pi-Sunyer FX. Obesity treatment: examining the premises. *Endocrine Practice* 1995;1:353-64.
27. National Institute of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report. *Obes Res* 1998;6(suppl 2):51S-209S.
28. Elming H, Sonne J, Lublin HKF. Hvorfor skal vi interessere os for QT-intervallet. *Ugeskr Læger* 2002;164:750-4.