

# Problemer ved skift af antipsykotika

Henrik Rasmus Maltesen & Henrik K.F. Lublin

## UDVIKLINGS-ARTIKEL

Psykiatrisk Center  
Glostrup, Region  
Hovedstadens Psykiatri

Der er stor variation i effekt og bivirkninger af antipsykotika (AP), og det vil ofte være nødvendigt successivt at forsøge behandling med flere præparater, før den optimale behandling til den enkelte patient er fundet. Fundene ved Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) indikerer, at de fleste patienter med skizofreni vil skifte AP op til flere gange [1]. Der findes flere strategier for skift af AP: abrupt stop af behandling med »præparat 1« med samtidig påbegyndelse af behandling med »præparat 2«, langsom udtrapning af »præparat 1« med efterfølgende, men tidsmæssigt forskudt påbegyndelse af behandling med »præparat 2« og overkrydsning mellem de to præparater (Figur 1). I det følgende vil farmakodynamiske og farmakokinetiske problemer ved præparatskift blive diskuteret, og af-

slutningsvis vil studier af strategier til skift af AP blive præsenteret.

## PROBLEMER PÅ GRUND AF FORSKELLE I FARMAKODYNAMIK

Ved skift af AP er det afgørende, om der skiftes mellem præparater med stor forskel i receptorbindingsprofil (for oversigt se [2] og Tabel 1). Ved behandling med AP sker der en opregulering af blokerede receptorer fraset serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-receptoren, der nedreguleres [3], men som muligvis efter clozapinseponering opreguleres til et højere niveau end før clozapinindgift [4]. Ved hurtig seponering af et AP kan der være risiko for en overaktivitet i de receptorsystemer, som »præparat 2« blokerer i lavere grad end »præparat 1«. De symptomer, der evt. opstår, kan i høj grad forudses ud fra de respektive AP's bindingsprofiler [2]. Symptomerne kan skyldes dopaminerg, muskarinerg, histaminerg eller serotonerg overaktivitet (Tabel 2). Forskelle i AP's farmakodynamik medfører desuden forskelle mht., hvor hurtigt et givent AP kan optrappes. Skift til et præparat med relativt højere grad af  $\alpha$ 1-adrenerg blokade i forhold til dopamin (DA) D<sub>2</sub>-receptor-blokade vil kræve en længere optrappingsperiode pga. risiko for ortostatisk hypotension.

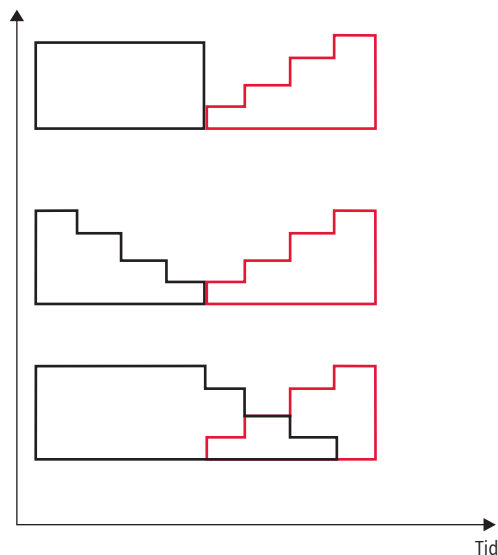
Forskellen mellem førstegenerationsantipsykotika (FGA) og andengenerationsantipsykotika (SGA) er forsøgt forklaret ved *fast off*-hypotesen, der angiver, at flere SGA markant hurtigere vil dissociere fra D<sub>2</sub>-receptoren end lavdosis-FGA, hvorved endogen DA kan binde sig til og stimulere D<sub>2</sub>-receptoren, hvilket bl.a. reducerer ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) [5]. For et AP med en høj associationshastighed ( $K_{on}$ )/dissociationshastighed ( $K_{off}$ )-ratio vil der hurtigere opnås ligevægt til en given receptor end for et præparat med en lav ratio [6]. En kombination af et øget antal D<sub>2</sub>-receptorer og længere tid, før der er ligevægt mellem D<sub>2</sub>-receptoren og »præparat 2«, vil give adgang for endogen DA til D<sub>2</sub>-receptoren, hvilket kan medføre en forværring i patientens symptomer.

FIGUR 1

Strategier for skift af antipsykotika.

Sort = »præparat 1«; rød = »præparat 2«. Øverst er vist abrupt stop af »præparat 1« med efterfølgende langsom påbegyndelse af behandling med »præparat 2«. I midten ses langsom udtrapning af »præparat 1« med efterfølgende langsom påbegyndelse af behandling med »præparat 2«. Nederst ses overkrydsning med langsom ud- og optræning af henholdsvis »præparat 1« og »præparat 2«. De pågældende faser af op- og nedtitreringerne kan desuden tidsforskydes i forhold til hinanden.

Relativ dosis af antipsykotika



## FARMAKOKINETIK

Ved første-ordens-kinetik af et lægemiddel ses *steady state* i plasma efter ca. fem halveringstider (se Tabel 1 for AP's halveringstider). Det er beskrevet, hvordan skift fra et AP med lav halveringstid til et med høj selv ved overkrydsning giver risiko for manglende recep-



TABEL 1

Farmakodynamiske og farmakokinetiske karakteristika for udvalgte antipsykotika. Modificeret efter Correll [2].

	Andengenerationsantipsykotika							Førstegenerationsantipsykotika	
	AMI	ARI	CLO	OLA	QUE	RIS	ZIP	HAL	PER
<i>Receptoraffinitet, nM</i>									
Dopamin D <sub>2</sub> -receptor	1,3	0,66	210	20	770	3,77	2,6	2,6	1,4
Serotonin 5-HT <sub>1A</sub> -receptor	> 10.000	5,5	160	610	300	190	1,9	1.800	421
Serotonin 5-HT <sub>2A</sub> -receptor	2.000	8,7	2,59	1,5	31	0,15	0,12	61	5
Serotonin 5-HT <sub>2C</sub> -receptor	> 10.000	22	4,8	4,1	3.500	32	0,9	4.700	132
α <sub>1</sub> -adrenoreceptor	7.100	26	6,8	44	8,1	2,7	2,6	17	10
α <sub>2</sub> -adrenoreceptor	1.600	74	158	280	80	8	154	600	500
Histamin H <sub>1</sub> -receptor	> 10.000	30	3,1	0,08	19	5,2	4,6	260	8
Muskarinerg M <sub>1</sub> -receptor	–	6.780	1,4	2,5	120	> 10.000	300	> 10.000	1.500
Muskarinerg M <sub>4</sub> -receptor	–	1.520	5,09	350	660	> 10.000	> 1.600	> 10.000	–
CYP-isoform	Renalt	2D6 > 3A4	1A2 > 2C19 > 3A4	1A2 og <sup>a</sup>	3A4	2D6 > 3A4	3A4 og <sup>b</sup>	3A4	2D6
Halveringstid, timer	12	50-72	12	30	6	3	7	3	8

– = ingen tilgængelige data.

AMI = amisulprid; ARI = aripiprazol; CLO = clozapin; CYP = cytokrom P450; HAL = haloperidol; OLA = olanzapin; PER = perphenazin; QUE = quetiapin; RIS = risperidon; ZIP = ziprasidon.

a) Direkte N-glukuronodation af uridindifosfatglukuronyltransferase.

b) Aldehydoxidase.

torblokkade, hvorved der er risiko for forværring i patientens psykose under skift [2].

SGA metaboliseres især i leveren af cytokrom P450 1A2 (CYP1A2), CYP2D6 og CYP3A4. Eneste undtagelse er amisulprid, der udskilles renalt, mens olanzapin til en vis grad omsættes direkte af uridindifosfatglukuronyltransferase [7] (Tabel 1). Det er vist, at CYP2D6 er den cytokrom P450-isoform, der hæmmes kraftigst af flere både FGA og SGA [8], ligesom det ud fra gennemsnitlige terapeutiske doser er blevet vurderet, at clozapin og perphenazin hæmmer CYP2D6 med henholdsvis 3,11% og 0,58%, og at perphenazin in vivo ved hæmning af CYP2D6 medfører stigning i nortriptylin [9].

*Multidrug resistance transporter* (MDR)-P-glykoprotein findes også i cerebrum, hvor det er vist især at eliminere risperidon og dets aktive metabolit. Sertralin øger risperidon-cerebrum/serumratioen hos mus [10]. Haloperidol og clozapin er inhibitorer af MDR-P-glykoprotein [10]. Spørgsmålet er dog, om andre systemer, der eliminerer AP fra cerebrum, kan påvirkes af AP eller andre farmaka, og hvad effekten heraf er ved skift mellem AP.

### SEPONERINGSPSYKOSER

Seponeringspsykoser kan beskrives som psykoser, der skyldes seponering af et AP, og som er værre end patientens tidligere psykotiske episoder. Begrebet er omdiskuteret, da mekanismen ikke er klarlagt, og der mangler valide studier, der underbygger begrebet

[11]. Fænomenet er især dokumenteret ved seponering af clozapin, hvor 20% skønnes at få seponeringspsykose [11]. Seponeringspsykosen ved clozapin kan konstateres ved både abrupt stop og ved langsom udtrapning og både med og uden samtidigt skift til et andet AP [3, 11]. I mindre patientgrupper er der ved disse psykoser dokumenteret beskyttende effekt af antikolinergika [12, 13] og cyproheptadin, der er et antihistamin med antiserotonerg og nogen antikolinerg effekt [3]. En bedre forklaring på seponeringspsykosen er måske clozapins høje K<sub>off</sub> fra D<sub>2</sub>-receptoren (se ovenfor) [5]. En anden alternativ forklaring kan være clozapins lave halveringstid [2, 11], men flere andre AP har dog tilsvarende halveringstider uden samme risiko for seponeringspsykose. For at undgå clozapinrelaterede seponeringspsykoser anbefales det at udtrappe clozapin meget langsomt med 25 mg om ugen, samtidig med at det nye AP optrappes [14].

### SKIFT MELLEML ANTIPSYKOTIKA

I CATIE-studiet blev 1.493 patienter randomiseret til et af fire SGA eller perphenazin. 74% af patienterne ophørte med en mediantid på 6 mdr. med det først randomiserede præparat, primært pga. manglende effekt, men også pga. bivirkninger [1]. CATIE-studiet viste ligeledes, at de patienter, der skiftede til et nyt AP i første fase af studiet, havde en større risiko for at falde ud af undersøgelsen [15]. Der er kun udført få studier, hvor alternative strategier mellem skift af AP er undersøgt. I en metaanalyse fra 2005 fandt man



TABEL 2

Diskontinuerings symptomer fordelt på receptorer. Modificeret efter Correll [2].

Receptor	Diskontinuerings symptomer
Dopamin D <sub>2</sub> -receptor	Psykose, mani, agitation, akatisi og dyskinesi
α <sub>1</sub> -adrenoreceptor	Takykardi og hypertension
α <sub>2</sub> -adrenoreceptor	Hypotension
Histamin H <sub>1</sub> -receptor	Angst, agitation, søvnløshed, rastløshed og EPS/akatisi
Muskarinerg M <sub>1</sub> -receptor (central)	Agitation, konfusion, psykose, angst, søvnløshed, sialoré og EPS/akatisi
Muskarinerg M <sub>2,4</sub> -receptor (perifer)	Diare, svedeture, kvalme, opkastning, bradykardi, hypotension og synkope
Serotonin 5-HT <sub>1A</sub> -receptor	Angst og EPS/akatisi
Serotonin 5-HT <sub>2A</sub> -receptor	EPS/akatisi og psykose?
Serotonin 5-HT <sub>2C</sub> -receptor	Nedsat appetit?

EPS = ekstrapyramidale bivirkninger.

kun fire brugbare studier, hvor inklusionskriteriet om sammenligning af flere strategier var opfyldt [16]. I studierne undersøgte man skift til forskellige SGA. I metaanalysen blev der ikke fundet nogen forskel mellem abrupt stop og langsom udtrækning af »præparat 1« med enten hurtig eller langsom påbegyndelse af behandling med »præparat 2« [16].

I nyere studier har man ikke fundet en forskel i psykopatologi flere uger efter skift, men der har dog været observeret en lavere symptomscore i forhold til ved *baseline* [17] og i forhold til de andre skiftstrategier i de første uger ved overkrydsning af AP i forhold til abrupt stop af »præparat 1« med efterfølgende påbegyndelse af behandling med »præparat 2« [18, 19]. I et studie fandt man ved abrupt skift en forværring i patienternes tilstand i den første uge [18]. Ved sammenligning af tre forskellige strategier ved skift fra olanzapin til risperidon fandt man, at en touders udtrækning af olanzapin med samtidig påbegyndelse af risperidonbehandling versus både abrupt skift og en uges udtrækning af olanzapin med samtidig påbegyndelse af risperidonbehandling medførte en signifikant lavere frafaldsrate og i forhold til abrupt skift et signifikant mindre brug af et benzodiazepin, når olanzapin blev udtrækket over to uger [17]. Ved skift til aripiprazol var der ikke forskel i forbrug af benzodiazepin [18], mens det ikke blev undersøgt ved skift til ziprasidon [19]. Dette kan pege på, at en langsommere seponering af »præparat 1«, mens behandling med »præparat 2« påbegyndes, medfører en lavere risiko for en forværring i patientens tilstand, end hurtig seponering gør. Det er en svaghed ved studierne, at de ikke var dobbeltblindede, og at forholdsvis få deltagere var inkluderet. Konklusionerne var derfor også tilsvarende konservative mht. optimal strategi for skift af AP. Endelig har studierne om-

handlet forskellige præparatskift, hvilket også er et problem i sammenligningen af forskellige strategier.

## KONKLUSION

Skift af AP indebærer en øget risiko for en forværring af symptomer, hvor især seponering af clozapin kan medføre en egentlig seponeringspsykose. Det kan dels skyldes forskellen i bindingen til D<sub>2</sub>-receptoren mellem clozapin [5] og det præparat, der skiftes til, dels forskelle i affinitet til andre neurotransmittersystemer, og her især det kolinerge system [3, 12, 13]. Forskellen i affinitet over for D<sub>2</sub>-receptoren varierer mellem de enkelte SGA [5].

Seponeringspsykosen kan til dels også skyldes opregulerede receptorsystemer, der ikke blokeres i tilstrækkelig grad af det efterfølgende AP, eller forskelle i halveringstid. AP metaboliseres for en stor del af CYP-systemet, men kun perphenazin har betydende hæmning af CYP2D6, hvorfor en patient, der er i monoterapi med AP, ikke vil frembyde problemer mht. til induktion eller hæmning af CYP-systemet [8]. Flere andre farmaka påvirker dog CYP-systemet, hvilket man skal være opmærksom på ved skift mellem AP, der i forskellig grad vil kunne påvirkes af et givent farmakon. Mht. MDR-P-glykoprotein vil det kun være risperidon, der vil kunne påvirkes [10].

Ved skift mellem AP vil en forværring i patientens tilstand ud fra ovenstående bedst kunne forklares ved forskel i præparaternes receptorprofiler, hvor man især skal være opmærksom ved skift mellem præparater med stor forskel i D<sub>2</sub>- og muskarinerg receptoraffinitet.

Der mangler imidlertid studier, hvor man systematisk og validt med et stort patientmateriale undersøger skift mellem de hyppigst anvendte AP. Frasset [17] er der i alle studierne tale om skift fra flere forskellige AP til andet AP. Der mangler studier af skift fra og til amisulprid og quetiapin, der i Region Hovedstaden er det anbefalede førstevalg til behandling af debuterende skizofreni. I de studier, der er inddraget i denne artikel, har man kun fundet en lille, hvis overhovedet nogen, forskel mellem forskellige skiftstrategier, men resultaterne fra enkelte studier



## FAKTABOKS

Skift mellem antipsykotika indebærer en risiko for forværring i patientens tilstand.

Risikoen kan især forstås ud fra farmakodynamiske forskelle mellem antipsykotika.

Der mangler evidens for strategier til skift af antipsykotika, hvorfor en overkrydsning med langsom udtrækning må tilrådes efter et forsigtighedsprincip.

tyder på, at der ved valg af en forkert strategi for skift af AP er en ikke uvæsentlig risiko for forværring i patientens tilstand.

Den manglende evidens på området kræver forsigtighed ved skift mellem AP. Dette indebærer, at der foretages en overkrydsning mellem det AP, der skiftes fra, til det AP, der skiftes til. Varigheden af overkrydsningen afhænger af de to AP, der skiftes imellem. Især når det drejer sig om skift fra clozapin, bør der udvises stor forsigtighed og lang overkrydsningsvarighed, hvor det er foreslået at aftrappe clozapin med 25 mg eller mindre om ugen [14].

**KORRESPONDANCE:** Henrik Rasmus Maltesen, Psykiatrisk Center Glostrup, Region Hovedstadens Psykiatri, Nordre Ringvej 67, 2600 Glostrup. E-mail: rasmusmaltesen@gmail.com

**ANTAGET:** 6. juni 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 8. august 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. 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.
2. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010;25(suppl 2):S12-21.
3. Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R et al. Relapse following clozapine withdrawal: effect of neuroleptic drugs and cyproheptadine. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124:176-87.
4. Huang XF, Tan YY, Huang X et al. Effect of chronic treatment with clozapine and haloperidol on 5-HT(2A and 2C) receptor mRNA expression in the rat brain. *Neurosci Res* 2007;59:314-21.
5. Seeman P. Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets* 2006;10:515-31.
6. Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:161-6.
7. Urlichuk L, Prior TI, Dursun S et al. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab* 2008;9:410-8.
8. Shin JG, Soukhova N, Flockhart DA. Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6. *Drug Metab Dispos* 1999;27:1078-84.
9. Mulsant BH, Foglia JP, Sweet RA et al. The effects of perphenazine on the concentration of nortriptyline and its hydroxymetabolites in older patients. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:318-21.
10. Linnert K, Ejsing TB. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:157-69.
11. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:3-13.
12. Seppala N, Kivio C, Leinonen E. Effect of anticholinergics in preventing acute deterioration in patients undergoing abrupt clozapine withdrawal. *CNS Drugs* 2005;19:1049-55.
13. Shiovitz TM, Welke TL, Tigel PD et al. Cholinergic rebound and rapid onset psychosis following abrupt clozapine withdrawal. *Schizophr Bull* 1996;22:591-5.
14. Zimbroff DL. Switching patients from clozapine to risperidone therapy. *Am J Psychiatry* 1995;152:1102.
15. Essock SM, Covell NH, Davis SM et al. Effectiveness of switching antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2006;163:2090-5.
16. Remington G, Chue P, Stip E et al. The crossover approach to switching antipsychotics: what is the evidence? *Schizophr Res* 2005;76:267-72.
17. Ganguli R, Brar JS, Mahmoud R et al. Assessment of strategies for switching patients from olanzapine to risperidone: a randomized, open-label, rater-blinded study. *BMC Med* 2008;6:17.
18. Pae CU, Serretti A, Chiesa A et al. Immediate versus gradual suspension of previous treatments during switch to aripiprazole: results of a randomized, open label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:562-70.
19. Stip E, Zornitsky S, Potvin S et al. Switching from conventional antipsychotics to ziprasidone: a randomized, open-label comparison of regimen strategies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:997-1000.

## Helbredsrisici ved eksponering for styren i glasfiberplastindustrien

Henrik Albert Kolstad<sup>1</sup>, Niels Ebbehøj<sup>2</sup>, Jens Peter Bonde<sup>2</sup>, Elsebeth Lynge<sup>3</sup> & Maria Albin<sup>4</sup>

Der har i foråret 2011 været stor offentlig opmærksomhed om helbredsrisici ved eksponering for styren i glasfiberplastindustrien. Denne artikel giver et kort overblik over styrens helbredseffekter og skitserer nye forebyggelsesinitiativer og presserende forskningsbehov. Artiklen er baseret på omfattende, allerede publicerede gennemgange af styrens toksikologi og epidemiologi; originallitteratur har ikke været inddraget.

#### STYREN

Styren er en aromatisk kulbrinte, der har høj fordamning ved stuetemperatur og er blandt de ti mest anvendte syntetiske kemikalier. Den anvendes bl.a. til fremstilling af emballage, engangsartikler, syntetisk gummi og en række dagligdags forbrugsvarer.

Kun en mindre del (5%) anvendes til produktion af glasfiberarmeret polyester, f.eks. møllevinger. Eksponeringsniveauerne for styren i den danske glasfiberplastindustri faldt ti fold fra omkring 100 ppm i 1960'erne til 10 ppm i 1990'erne [1].

#### OPTAGELSE OG METABOLISME

Styren optages ved indånding og direkte hudkontakt og fordeles hurtigt i kroppen. Styren epoksideres til styren-7,8-oxid, som hydrolyseres til bl.a. mandelsyre og phenylglyoxalsyre, som udskilles i urinen og anvendes ved biologisk monitorering [1-3]. Biologisk monitorering er et vigtigt supplement til overvågning af luftkoncentrationen af styren, fordi metoden giver et samlet mål for eksponering via luftveje og hud og tager højde for værnemidler [4].

#### STATUSARTIKEL

- 1) Arbejdsmedicinsk Klinik, Aarhus Universitetshospital
- 2) Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital
- 3) Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
- 4) Department of Epidemiology and Environmental Medicine, Medicinska Fakulteten, Lunds Universitet