

Valg av parenterale depot-antipsykotika til eldre

TEKST: Trude Giverhaug, cand.pharm., dr.scient., og Guttorm Raknes, lege, spes. klinisk farmakologi, RELIS Nord-Norge

BUDSKAP

- Depotantipsykotika er indisert for vedlikeholdsbehandling av schizofreni.
- Eldre er i liten grad inkludert i studier som dokumenterer effekt og sikkerhet ved bruk av antipsykotika.
- De fleste antipsykotika er assosiert med økt risiko for plutselig død hos eldre demente.
- Bruken av parenterale depotantipsykotika ved atferdsforstyrrelser og psykiatriske demenssymptomer er omdiskutert.

PROBLEMSTILLING

RELIS har fått et spørsmål fra en sykehusfarmasøyt om hvilke depotformulerte antipsykotika til injeksjon som kan brukes til eldre med schizofreni med eller uten samtidig demens. Det spørres også om hvorfor særlig olanzapin ifølge preparatmtalen ikke anbefales til pasienter over 75 år.

SVAR

Flere antipsykotika er markedsført som depotinjeksjoner. I gruppen førstegenerasjonsantipsykotika (FGA) er dette perfenazin, haloperidol, zuklopentiksol og flupentiksol, og blant andregenerasjonspreparatene (second generation antipsychotics; SGA) risperidon, olanzapin og paliperidon. SGA er ofte å foretrekke ved bruk av antipsykotika, særlig til eldre på grunn av mindre uttalt antikolinerg effekt og i mindre grad bivirkninger som nedsatt kognitiv funksjon, munntørhet, ortostatisk hypotensjon, forstoppelse, sedasjon og akkomodasjonsproblemer. SGA gir også mindre motoriske bivirkninger (parkinsonisme, tardive dyskinesier) (1).

Depotantipsykotika er indisert for vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos pasienter som på forhånd er stabilisert på, eller tidligere har respondert på, peroral behandling. Til tross for usikker effekt og omfattende bivirkninger brukes antipsykotika ofte til behandling av atferdsforstyrrelser og psykiatriske symptomer ved demens. Bruk av injiserbare depotpreparater i denne sammenheng er omdiskutert (2, 3).

Antipsykotika til eldre generelt

Det er sparsomt med dokumentasjon når det gjelder effekt og sikkerhet ved bruk av antipsykotika til eldre med schizofreni. Eldre (personer over 65–70 år) er i liten grad inkludert i kliniske studier, og dette gjenspeiles i preparatmtalene ved at bruk ikke anbefales til denne aldersgruppen. Mangelen på kliniske studier medfører også at konkrete doseringsanbefalinger ved aktuelle indikasjoner ofte ikke er tilgjengelig. Atferdsforstyrrelser responderer generelt på lavere doser enn det som trengs ved affektive lidelser. For flere antipsykotika angir preparatmtalene imidlertid kun redusert dose til eldre, uten å skille mellom indikasjoner og uten at det nødvendigvis er utført studier som underbygger dette. Aldersrelaterte endringer kan bidra til økt sensitivitet for legemiddelbivirkninger på mange plan, men antakelsen om at økt alder gir økt plasmakonsentrasjon av en gitt dose gjelder ikke alltid. Man har for eksempel ikke vist noen sammenheng mellom alder og plasmakonsentrasjon av klopazapin, olanzapin, risperidon og ziprasidon. Paliperidon (en aktiv metabolitt av risperidon, se nedenfor) utskilles renalt, og redusert nyrefunksjon med økende alder vil derfor ha betydning for plasmakonsentrasjonen av dette medikamentet. Andre fysiologiske faktorer, som for eksempel endringer i blod-hjerne-barrieren, kan bidra til økt konsentrasjon av legemidler i hjernen, og endringer i dopaminerge nervesystemer (fall i dopaminnivå, endret reopptak- og metabolismekapasitet etc.) kan bidra til endringer i effekten av antipsykotika på reseptornivå. Komorbiditet og annen legemiddelbruk kan også ha betydning både for effekt og bivirkningsforekomst (4, 5).

Antipsykotika til eldre demente

Økt risiko for plutselig død ved behandling av eldre demente gjelder for de fleste antipsykotika, både FGA og SGA. Dette er som nevnt vist i flere kliniske studier, og er også beskrevet i de respektive preparatmtalene. Underliggende mekanismer er ikke fullstendig klarlagt, men omfatter trolig både

arytmier (for eksempel QT-forlengelse) og kardiovaskulære hendelser (herunder slag). Det er sparsomt med data når det gjelder hvert enkelt legemiddel, og det er så langt ikke grunnlag for å rangere legemidlene med hensyn til risiko for død. I en studie fra 2012 på over 33 000 demente pasienter over 65 år ble mortalitetsrisiko undersøkt de seks første månedene etter oppstart med risperidon, olanzapin, kветiapiin eller haloperidol. Valproat (mot bipolar lidelse) var også inkludert som et sammenlikningspreparat, basert på forfatterens egne, tidligere funn av liknende mortalitetsrisiko for antiepileptika og antipsykotika. Forfatterne fant ingen signifikant forskjell i mortalitetsrisiko mellom olanzapin og risperidon. Uttrykt som dødsrate per 100 personår etter intention-to-treat-prinsippet ga kветiapiin lavest (18,6) og haloperidol høyest (45,8) risiko. Olanzapin og risperidon ga middels risikøkning med tilsvarende tall på henholdsvis 27,5 og 27,1. For haloperidol var risikoen høyest de første 30 dagene, for de andre legemidlene de første 120 dagene (6).

Flere antipsykotika er assosiert med mulig forlenget QT-intervall og dermed risiko for arytmier (Torsades des pointes). Dette gjelder for eksempel perfenazin, haloperidol, olanzapin og risperidon (7). Vær ekstra oppmerksom ved samtidig bruk av andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet.

Depotformulerte antipsykotika til eldre

Antipsykotika er i varierende grad forbundet med motoriske bivirkninger, sedasjon, postural hypotensjon og antikolinerge effekter, og eldre er mer utsatt. Bivirkninger vil kunne oppstå uavhengig av hvilken formulering av legemidlet pasienten behandles med. Ulempen med depotformuleringer er at det tar lang tid å eliminere legemidlet, med tilsvarende varighet av eventuelle bivirkninger. I tabell 1 oppsummeres kort egenskapene for depotformulerte injiserbare antipsykotika som for tiden markedsføres i Norge. Opplysningene er hentet fra gjeldende preparatmtaler (SPC).

Forfatterne av en oversiktsartikkel fra 2009 beskriver noen få åpne studier samt kasus-

	Nord-Norge	Sør-Øst	www.relis.no
	Tlf. 77 64 58 90	Tlf. 23 01 64 00	
	Midt-Norge	Vest	
	Tlf. 72 82 91 00	Tlf. 55 97 53 60	

Denne spalten er basert på henvendelser til RELIS og svaret de har gitt.

Andre RELIS-utredninger er tilgjengelige her: www.relis.no/database

Tabell 1. Injiserbare depotantipsykotika. Farmakokinetikk og dosering til eldre.

Legemiddel	Tid mellom hver injeksjon	Farmakokinetikk	Forholdsregler hos eldre
Perfenazin (Trilafon)	3–4 uker	Metabolisme i lever. Inaktive metabolitter.	Ingen spesielle ifølge preparatomtale
Haloperidol (Haldol)	1 måned	Cmax etter 3–9 dager. Metabolisme i lever. Inaktive metabolitter. Doserer uavhengig av nyrefunksjon.	Halv startdose til eldre
Flupentiksol (Fluanxol)	2–4 uker	Cmax etter 4–10 dager. Metabolisme i lever til inaktive metabolitter. Doserer uavhengig av nyrefunksjon.	Redusert dose til eldre
Zuklopentiksol (Cisordinol depot)	2–4 uker	Cmax etter 3–7 dager. Metabolisme i lever, inaktive metabolitter. Doserer uavhengig av nyrefunksjon.	Ingen spesielle ifølge preparatomtalen
Olanzapin (ZypAdhera)*	2–4 uker	Metabolisme i lever, metabolitter har noe aktivitet. Absorpsjon og eliminasjon er fullstendig etter 6–8 måneder.	Lavere startdose hos pasienter >65 år. Ikke anbefalt hos personer >75 år.
Risperidon (Risperdal Consta)**	2 uker	Metabolisme i lever, aktive metabolitter.	Cmax og t ½ økt hos eldre
Paliperidon (Xeplion)	1 måned	Cmax etter 13 dager. Utskilles uendret gjennom nyrene. Redusert dose ved nedsatt nyrefunksjon. Ikke anbefalt ved kreatinin-clearance < 50 mL/min.	Effekt og sikkerhet ikke fastslått hos personer > 65 år

*Olanzapin

Depotinjektjon gir en jevn frisetting av olanzapin over en periode på minst 4 uker. Frisettingen blir gradvis mindre innen 8–12 uker. En dose gir målbare plasmakonsentrasjoner i flere måneder etter injeksjon. Gjennomsnittlig halveringstid hos yngre er 30 dager, og hos friske eldre 52 dager. Absorpsjon og eliminasjon er fullstendig etter om lag 6–8 måneder. Det er ikke utført studier i aldersgruppen over 65 år, og bruk anbefales ikke med mindre et veltolerert og effektivt peroralt olanzapin-doseringsregime er etablert. Lavere startdose (150 mg/4 uker) bør ifølge preparatomtalen «overveies hos pasienter over 65 år, når kliniske faktorer tilsier det». Vi finner ikke konkret angitt i preparatomtalen hvilke faktorer dette er. Bruk anbefales ikke til pasienter over 75 år.

**Risperidon

Depotinjektjon gis intramuskulært hver 2. uke. Hovedfrigjøringen av risperidon starter fra uke 3, vedvarer gjennom uke 4–6, og avtar i uke 7. Risperidon metaboliseres i lever til aktive metabolitter. Modersubstans og metabolitter utgjør til sammen den aktive antipsykotiske fraksjon, som har en halveringstid på om lag 24 timer. Eldre har om lag 43 % høyere plasmakonsentrasjon, 38 % lengre halveringstid og 30 % redusert clearance av den aktive antipsykotiske fraksjonen sammenliknet med yngre. Høyere plasmakonsentrasjon av den aktive antipsykotiske fraksjonen og cirka 60 % redusert clearance av den aktive antipsykotiske fraksjonen ble observert hos pasienter med nyresvikt. Ifølge preparatomtalen er det likevel ikke nødvendig å justere dosen til eldre.

serier der depotformulert risperidon har vært gitt intramuskulært til eldre schizofrene pasienter. Totalt er det inkludert litt over 100 pasienter. Ingen cerebrovaskulære hendelser, men ett hjerteinfarkt med fatal utgang ble observert. Forekomsten av visse andre bivirkninger var imidlertid relativt høy, blant annet angis det for den ene studien (n = 57) at 15 % av pasientene fikk parkinsonisme og 15 % andre ekstrapyramidale symptomer. Risperidon blokkerer i større grad enn andre SGA nigrostriatale D2-reseptorer, og dette er forbundet med ekstrapyramidale effekter særlig ved høye doser.

Serumkonsentrasjonsmålinger

For noen antipsykotika er det utarbeidet terapeutiske referanseområder for serumkonsentrasjon. Det varierer fra legemiddel til legemiddel hvor veldefinert dette området er. Det er viktig å være klar over at angitt terapeutisk område er basert på måling foretatt rett før neste dose, det vil si på det tidspunkt når serumkonsentrasjonen er på sitt laveste. For depotformulerte injeksjonspreparater vil målinger foretatt på andre tidspunkt i doseintervallet være svært vanskelig å tolke, og ha begrenset verdi i forhold til dosejustering

eller vurdering av serumkonsentrasjon/effekt hos den enkelte pasient.

OPPSUMMERING

Eldre er i liten grad inkludert i studier som dokumenterer effekt og sikkerhet av antipsykotika. Det finnes trolig ikke definerte doseringsregimer for eldre. Studier har dessuten vist at eldre med demensrelaterte psykoser og/eller adferdsforstyrrelser har økt risiko for cerebrovaskulære hendelser (slag) og død assosiert med antipsykotika. Bruk av depotantipsykotika til eldre, med eller uten demens, skjer utenfor godkjent indikasjon. I de fleste tilfellene vil stabilisering på peroral behandling være en forutsetning for overgang til injiserbart depotpreparat. Behandlende lege må vurdere hvilket preparat som eventuelt skal brukes ut fra pasientens tidligere erfaringer når det gjelder effekt og bivirkninger. Med unntak av manglende dokumentasjon synes det ikke å være konkrete forklaringer på at olanzapin ikke anbefales til personer over 75 år. Både effekt og eventuelle bivirkninger av injisert depotformulert olanzapin må imidlertid forventes å kunne vedvare i mange måneder etter siste dose. For parenterale depotantipsykotika er det særlig viktig at serumkonsentra-

sjonsmåling foretas rett før neste dose. Måling på andre tidspunkter i doseintervallet har begrenset verdi.

REFERANSER

1. Jørgensen H. Medikamentell behandling av schizofreni. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2206–9.
2. Selbæk G, Engedal K. Atypiske antipsykotika hos eldre pasienter med demens. Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128: 1060–1.
3. Maher AR, Maglione M et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults. JAMA 2011; 306(12): 1359–69.
4. Leon C, Gerretsen P et al. Sensitivity to antipsychotic drugs in older adults. Curr Psychiatry Rep 2010; 12: 28–33.
5. Masand PS, Gupta S. Long-acting injectable antipsychotics in the elderly. Guidelines for effective use. Drugs Aging 2003; 20(15): 1099–1110.
6. Kales HC, Kim HM et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. Am J Psychiatry 2012; 169: 71–9.
7. Drugs that Prolong the QT Interval and/or Induce Torsades de Pointes. www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm (lest 13.06.2013).