



Læs i dette nyhedsbrev om:

- Serummonitorering (Therapeutic drug monitoring (TDM)) og genotypebestemmelse ved behandling med psykofarmaka – hvornår er det relevant?
- RADS – behandlingsvejledning for medicinsk behandling af ADHD

Serummonitorering (Therapeutic drug monitoring (TDM)) og genotypebestemmelse ved behandling med psykofarmaka – hvornår er det relevant?

Psykatriens Medicinrådgivning modtager ofte henvendelser om serummonitorering af psykofarmaka – og hvorledes man skal fortolke og handle på resultatet af analysen.

Siger serumværdien noget om effekten af lægemidlet?

Serumværdien efter en given dosis lægemiddel varierer ofte både i og imellem individer. Dette skyldes især variation i faktorer som absorption og elimination (ekskretion og biotransformation).

For de fleste psykofarmaka siger serumværdien ikke noget sikkert om, hvilken effekt lægemidlet giver hos den enkelte patient. De **referenceintervaller** som findes for de fleste psykofarmaka baseres nemlig ikke på effekt, men i stedet på serummålinger hos patienter som blot har indtaget lægemidlet i rekommanderede doser. Referenceintervallerne er derfor ofte det interval som hovedparten af patienterne ligger indenfor, når de har anvendt en anbefalet dosis af lægemidlet, uafhængig af opnået effekt eller bivirkninger. Således kan nogle patienter respondere klinisk ved serumværdier der er lavere end minimumsgrænsen i referenceintervallet, mens andre kan tolerere serumværdier langt over referenceintervallets maksimum. Ovenstående er gældende for langt de fleste lægemidler, og derfor siger en høj serumværdi af fx sertralin ikke nødvendigvis noget om effekten.

Det terapeutiske interval er til gengæld det interval, hvori der er en relativ høj sandsynlighed for klinisk respons og en relativ beskeden risiko for toksicitet. For enkelte psykofarmaka har man fastlagt dette interval. Især for lægemidler med snævert terapeutisk interval er det relevant at foretage serummonitorering. Det gælder naturligvis særligt, hvor der ved serumkoncentrationer over øvre grænse er risiko for alvorlige bivirkninger.

Inden lægen beslutter sig for serummonitorering af et bestemt præparat, er det essentielt at gøre sig klart, hvorledes svaret på blodprøven skal benyttes. I de fleste tilfælde kan en observation af effekt og bivirkninger give et bedre billede af behandlingen end en blodprøve. Det er for langt de fleste psykofarmaka, patientens kliniske status der bør tages udgangspunkt i ved dosisjustering.

Eksempel på psykofarmaka

Lægemidler hvor der skal monitoreres

Lithium

Lægemidler hvor der bør monitoreres

Clozapin (Leponex), TCA

Lægemidler hvor der kan monitoreres med henblik på dosisoptimering

Olanzapin (Zyprexa), haloperidol (Serenase) risperidon, perphenazin (Trilafon), venlafaxin



Telefonisk rådgivning alle hverdage kl. 12 – 14. Telefon 99 44 95 70

Mail: Psykatriens.medicinraadgivning@rsyd.dk

Nyhedsbrev nr. 3
Januar 2017

Hvornår er det relevant at monitorere lægemidlets serumværdi?

For nogle få psykofarmaka kan det være relevant og endda et krav at der monitoreres.

Det gælder fx ved behandling med lithium, hvor serumværdien er et udtryk for effekt af lithium og hvor forhøjet serumværdi kan være toksisk for patienten. Serum-lithium skal tages hver 3.-6. måned.

Ved behandling med clozapin (Leponex) kan det også anbefales at foretage serummonitorering. For clozapin er der i store træk er en lineær sammenhæng mellem serumkoncentration og effekt (og bivirkninger). Serummonitorering kan fx også benyttes hvor der er mistanke om non-compliance (tilsigtet/utilsigtet) ved clozapinbehandling, da dette er yderst relevant ifht. risikoen for rebound-psykose.

Det terapeutiske interval er kendt for tricykliske antidepressiva (TCA), som fx amitriptylin (Saroten), clomipramin (Anafranil) og nortriptylin (Noritren). Her er det relevant at måle serumværdien, idet lægemidlerne ofte medfører alvorlige bivirkninger ved serumværdier over den øvre grænse af det terapeutiske interval. Ligeledes er det vigtigt at sikre sig en sufficient dosering, idet den kliniske effekt indtræder forsinket.

Vigtigste indikationer for TDM i psykiatrien:

- Snævert terapeutisk interval og betydelig risiko for toksicitet
- Dosisoptimering
- Mistanke om non-compliance
- Coadministration af lægemiddel med interaktion
- Specielle patientgrupper, fx gravide, børn/ældre samt ved svært lever- og nyresygdom
- Manglende effekt ved rekommanderet dosering/bivirkninger ved rekommanderet dosering

Vær opmærksom på hvordan og hvornår prøven skal tages

Det er vigtigt at bestemmelse af serumværdien foretages ved steady-state. Som hovedregel opnås steady-state efter 4-5 halveringstider.

Det er også væsentligt, at blodprøven tages på samme tidspunkt i doseringsintervallet som det er forudsat i angivelsen af det terapeutiske interval. For mange psykofarmaka er det 12 timer efter sidste indtagne dosis. Prøvetidspunktet er mindre kritisk ved lægemidler med lang halveringstid, som fx olanzapin. Det er dog altid vigtigt at kende tidspunktet for prøven samt tidspunktet for sidst indtagne dosis af lægemidlet.

Genotypebestemmelse

Dele af befolkningen metaboliserer visse lægemidler anderledes end normalbefolkningen. Dette skyldes genetiske variationer i leverens CYP-enzymet. Særligt enzymet CYP2D6 har påkaldt sig interesse, idet 5-10 % af befolkningen er såkaldte "poor metabolizers" (PM = langsomme omdannere), dvs. at de pga. mutation i CYP2D6-genet ikke danner enzymet i funktionel form. Disse individer skal således behandles med forholdsvis beskedne doser af lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6, for at undgå toksicitet. Omvendt er 1-2 % af befolkningen såkaldte "ultrarapid metabolizers" (UM = ultrahurtige omdannere), idet de har ekstra kopier af CYP2D6-genet og derfor producerer mere CYP2D6. Disse individer skal behandles med forholdsvis høje doser af lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6, for at opnå terapeutiske koncentrationer.

Langt hovedparten af befolkningen er "extensive metabolizers" (EM = hurtige omdannere). Disse individer udtrykker CYP2D6 i en normal mængde og skal som udgangspunkt behandles med almindeligt rekommanderede doser af lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6.



Telefonisk rådgivning alle hverdage kl. 12 – 14. Telefon 99 44 95 70

Mail: Psykiatriens.medicinraadgivning@rsyd.dk

Nyhedsbrev nr. 3
Januar 2017

Patienter kan inddeles i følgende CYP2D6 genotyper:

Extensiv metabolizer (EM) = Normal omdanner (89-94 % af kaukasiske befolkning)

Poor metabolizer (PM) = Nedsat omdanner (5-10 % af kaukasiske befolkning)

Ultrarapid metabolizer (UM) = Ultrahurtig omdanner (1 % af kaukasiske befolkning)

Bemærk at genotypen ikke nødvendigvis svarer til fænotypen. Hvis patienten er i behandling med lægemiddel, der hæmmer CYP2D6 (fx fluoxetin), vil patienten fænotypisk være en CYP2D6 poor metabolizer uanset genotypen.

Bemærk også at genotypen udelukkende refererer til det pågældende CYP-enzym (CYP2D6, evt. CYP2C19). Patienten, der er genotypebestemt som CYP2D6 poor metabolizer, kan meget vel være hurtig omdanner for andre leverenzymmer (og vice versa).

CYP2D6 indgår sammen med andre leverenzymmer i metabolismen af mange psykofarmaka, men er kun i enkelte tilfælde ene-ansvarlig for metabolismen. Dette gælder særligt de tricykliske antidepressiva (TCA).

CYP2D6-genotypebestemmelse kan ikke erstatte serummonitorering, men kan anvendes til at bekræfte mistanke om afvigende metabolisme, fx under dosering af TCA. Genotypen kan herefter i fremtiden indgå i overvejelser vedrørende dosering af relevante lægemidler. Der er ikke indikation for rutinemæssig CYP2D6-genotypebestemmelse.

Artiklen er lavet med inspiration fra følgende kilder:

- Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. Redigeret af Taylor, Paton og Kapur. 12. udgave, 2015.
- Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variation to the phenotype of drug response. Kirchheiner et al. Molecular Psychiatry 2004
- Terapistyring ved hjælp af lægemidlers plasmakoncentration. Kim Brøsen. Downloadet fra www.ouh.dk/dwn17714 den 10. januar 2017
- Rutinebrug af CYP-test ved antipsykotisk behandling. Medicinsk Teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen, 2012.

Du er altid velkommen til at henvende dig til Psykiatriens Medicinrådgivning, hvis du har spørgsmål vedr. behandling med psykofarmaka.

Vores telefon – 99 44 95 70 – er åben alle hverdage mellem kl. 12.00 og 14.00.

Vores e-mail er psykiatriens.medicinraadgivning@rsyd.dk



Telefonisk rådgivning alle hverdage kl. 12 – 14. Telefon 99 44 95 70

Mail: Psykatriens.medicinraadgivning@rsyd.dk

Nyhedsbrev nr. 3

Januar 2017

RADS – behandlingsvejledning for medicinsk behandling af ADHD

Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) har i juni 2016 udgivet en behandlingsvejledning om medicinsk behandling af Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).

Denne artikel giver de vigtigste pointer fra vejledningen. Vejledningen er suppleret med en vejledning til almen praksis samt et flowdiagram til beslutningsstøtte ved ordination af lægemidler mod ADHD.

Se boksen for direkte links.

Links til RADS vejledning om medicinsk behandling af ADHD:

- [Flowdiagram](#)
- [Behandlingsvejledning](#)
- [Behandlingsvejledning for almen praksis](#)

Hvornår er der indikation for medicinsk behandling?

Der er indikation for medicinsk behandling for følgende grupper (med evt. velbehandlet comorbiditet):

- Børn og unge (6 – 17 år) med svær ADHD eller ADHD-symptomer med betydelig varig funktionsnedsættelse for flere domæner
- Voksne med betydelig grad af funktionsnedsættelse

Speciallæger i børne- og ungdomspsykiatri/psykiatri kan igangsætte behandling med ADHD-medicin. Dosisøgning foretages af speciallæger i børne- og ungdomspsykiatri/psykiatri eller efter konkret aftale og i samråd hermed.

Valg af lægemiddel

For langt de fleste patienter ($\geq 90\%$) er **methylphenidat** (fx Ritalin) førstevalg.

Atomoxetin kan være førstevalg i følgende situationer:

- Behov for døgndækkende effekt (nat og dag)
- Mistanke om risiko for misbrug af methylphenidat hos patienten selv eller pårørende
- Ikke velbehandlet comorbid angst eller depression

Hvis der er uacceptable **bivirkninger** af methylphenidat, kan der forsøges skift til atomoxetin (Strattera) (fx ved søvnproblemer), **dexamfetamin** (Attentin) eller **lisdexamfetamin** (fx Elvanse).

Hvis der fortsat er uacceptable bivirkninger (fx markant puls eller BT-øgning eller evt. forværring af tics), kan det overvejes at skifte til **guanfacin** (Intuniv).

Hvis der er **mangelfuld effekt** af methylphenidat eller atomoxetin, kan dosisøgning forsøges. De maksimale doseringer er som følger:

- Methylphenidat
Børn max 2,1 mg/kg/døgn (max 90 mg). Voksne max 100 mg
- Atomoxetin
Børn max 1,8 mg/kg/døgn (max 120 mg) . Voksne max 120 mg

Genovervej diagnosen, hvis der er mangelfuld effekt trods dosisøgning.

Hvis der fortsat er mangelfuld effekt trods præparatskift, kan det forsøges at kombinere stimulantia (fx methylphenidat) og atomoxetin *eller* stimulantia (fx methylphenidat) og guanfacin.

Opfølgning på behandlingen – samarbejde med almen praksis

Alment praktiserende læger må varetage receptfornyelse og kontrol af behandling med ADHD-medicin hos både børn og voksne, efter optitrering til bedste dosis er foretaget, og i henhold til en konkret aftale og plan fra hhv. speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri eller psykiatri (planen skal fremgå af patientjournalen). Patienter i kombinationsbehandling eller i behandling med doser der overskrider produktresuméets anbefalinger, bør følges i psykiatrisk regi.