



Læs i dette nyhedsbrev om:

- Antihistaminet promethazin (Phenergan)
- Referenceintervaller for psykofarmaka
- Behandlingssvigt ved clozapin

Promethazin (Phenergan)

Psykatriens Medicinrådgivning besvarer henvendelser som vedrører behandling af enten søvnproblemer eller muligheder for farmakologisk behandling til urolige patienter. Tidligere var det til sådanne tilstande at benzodiazepiner havde udbredt anvendelse, men pga. øget varsomhed med ordination af disse forsøger man at undgå behandling hermed. I søgen efter et "bedre" præparat ses antihistaminet promethazin ofte benyttet som alternativ til behandling med benzodiazepiner. Med denne artikel ønsker vi at belyse hvorfor behandling med promethazin heller ikke er uproblematisk.

Påvirkning af histaminreceptoren

Histamin er en neurotransmitter som når den bindes til H₁-receptoren har indflydelse på bl.a. kognition og årvågenhed. Koncentrationen af endogen histamin falder om natten og er på sit laveste niveau under REM-søvnen (den lette drømmesøvn).

Ved behandling med antihistaminer blokerer disse

for at det endogene histamin kan udøve sin effekt og resultatet heraf er bl.a. sedation.

Ved behandling med antihistamin falder andelen af REM-søvn indledningsvis. Effekten af antihistaminer som sovemiddel kan hænge sammen hermed, da det er i denne fase af søvnen hvor vi er tættest på vågentilstand og dermed lettere kan vækkes af drømme/mareridt. Efter gentagende dages behandling stiger andelen af REM-søvn igen og nærmer sig normalen. Ved ophør ses en rebound-effekt af REM-søvn, bl.a. kan der forekomme mareridt.

Mirtazapin, quetiapin m.fl. har samme antagonistiske effekt på H₁-receptoren som antihistaminerne.

Promethazin tilhører gruppen "Sederende antihistaminikum med overvejende H₁-receptorblokerende virkning" og er indiceret ved *allergiske sygdomme, transportsyge og søvnløshed.*

I 2014 blev promethazinpræparater gjort receptpligtige.

Promethazin udøver virkning via antagonisme på H₁-receptor.

T_{max} opnås efter 2-3 timer. T_{1/2} er 5-14 timer.

Promethazin metaboliseres primært via CYP2D6.

Promethazin har samme kemiske grundstruktur som visse typiske antipsykotika (de af phenothiazin-deriverede præparater, fx levomepromazin (Nozinan) og perhenazin (Trilafon).

Dosisanbefalinger jf. produktresuméer (i parentes er angivet for de engelske og amerikanske):

Sedation:

25 mg til nat (25-50 mg)

Allergi:

25 mg 2-4 gange daglig

(6,25 mg eller 12,5 mg op til 3 gange daglig)

Histamin-receptorer

- H₁-receptor er involveret i søvn/vågen-tilstanden
- H₂-receptor er involveret i syresekretion i maven
- H₃-receptor er en presynaptisk autoreceptor (involveret i regulering af histamin-frigørelse, det undersøges at udvikle lægemidler der virker herpå)

Opmærksomhed på misbrugspotentiale

Der har været rapporteret tilfælde af medicinmisbrug med promethazin. Risikoen for misbrug er større hos patienter med tidligere medicinmisbrug. Misbruget består i indtagelse af større doser end anbefalede og herved øget risiko for bivirkninger. Misbruget kan også være pga. længerevarende dagligt indtag med rebound-REM søvn som følge, hvorved patienten føler et behov for vedvarende behandling.



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

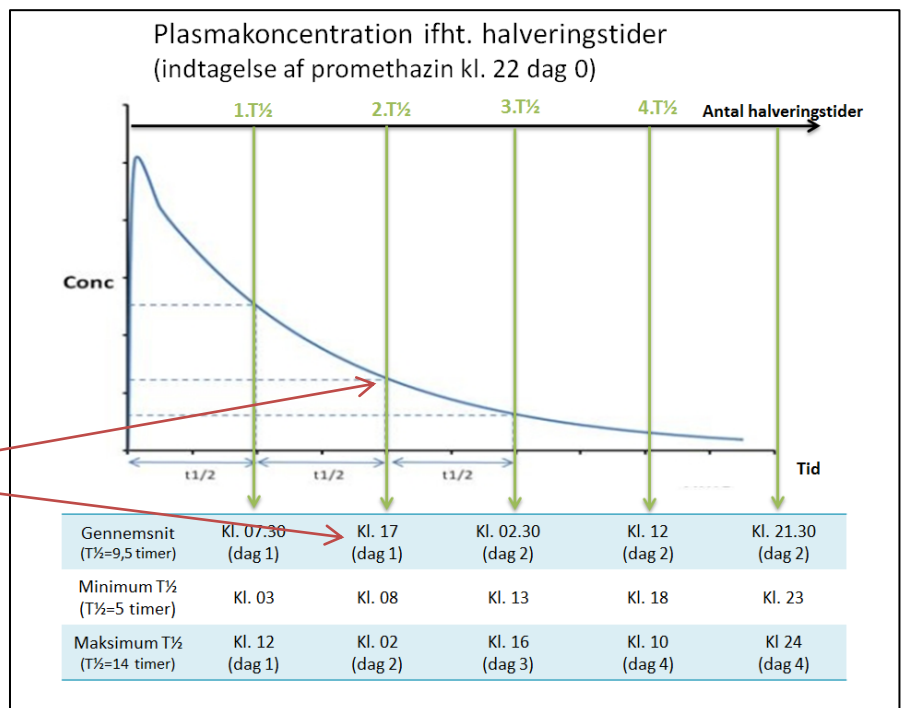
Mail: PsMr@rsyd.dk

Nyhedsbrev nr.9
August 2018

Bivirkninger og interaktioner

En almindelig bivirkning ved promethazin er døsighed, hvilket i mange tilfælde da også er hovedårsagen til præparatvalget. Herudover er der flere andre bivirkninger som både er relateret til blokering af H₁-receptoren, men også til antikolinerge bivirkninger. Alvorligheden af disse er understreget i produktresumet og er relevant at have in mente, hvor der samtidig behandles med andre præparater som har antikolinerg virkning (TCA, antipsykotika, urologiske spasmolytika m.fl.). Der er tale om både perifer og central antikolinerg påvirkning. De perifere bivirkninger er mundtørhed, uskarpt syn og forstørrede pupiller. Desuden kan der forekomme obstipation og urinretention. Hjerterytm/sinustakykardi er også bivirkninger som ses når der behandles med antikolinergt virkende præparater. Den centrale effekt er foruden sedation også svimmelhed. Nedsat kognitiv formåen med hukommelsesbesvær og koncentrationsvaskeligheder er også relateret til behandling med promethazin. Flere af disse interaktioner fremkommer ikke ved en søgning på interaktionsdatabasen, da der primært er tale om farmakodynamiske additive bivirkninger.

Da promethazin har en lang halveringstid (5-14 timer), anbefales det at udstede **kørselsforbud** hos patienter i behandling hermed, da der kan være betydelig residual effekt (svimmelhed og somnolens). I figuren kan det bl.a. ses at hos en person hvor halveringstiden er gennemsnitlig vil der fortsat være 25 % af max serumkoncentrationen kl. 17 dagen efter indtagelse. Illustreret ved figuren kan der være tale om et spænd mellem 30-70 timer før end promethazin er fuldstændig elimineret.



Promethazin har også en svag antagonistisk effekt på dopaminreceptorer. Bivirkninger som man ser fra behandling med især typiske antipsykotika kan derfor også genfindes i litteraturen om promethazin. Her er tale om bivirkninger som bevægeforstyrrelser, malignt neuroleptika syndrom (NMS), respirationsdepression, QT-forlængelse, agranulocytose. Det er bivirkninger som jf. produktresumet er sjældne, men hvor man bør være opmærksom i særdeleshed hvis andre præparater patienten behandles med har samme bivirkningsprofil. Promethazin har en vis hæmmende effekt på metabolismen via CYP2D6, hvorfor hastigheden af lægemidler som hovedsageligt nedbrydes ad denne vej, kan være nedsat (TCA, SSRI, m.fl.).

Referencer:

- Produktresumé promethazin "Actavis", 24. januar 2018, tilgået 11. juli 2018.
- Antihistaminet promethazin (Phenergan m.fl.) er nu receptpligtigt. Nyt om bivirkninger, december 2014
- Promethazine, MicroMedex tilgået 29. juni 2018
- Antikolinerge lægemidler og "antikolinerg belastning" – en praktisk tilgang, Rationel farmakoterapi, december 2017, Sundhedsstyrelsen.
- Phenergan, Wyeth, produktresumé i USA, tilgået via Food and Drug Administration, 16. Juli 2017



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

Mail: PsMr@rsyd.dk

Nyhedsbrev nr.9
August 2018

Referenceintervaller for psykofarmaka

Hvad er forskellen på referenceintervaller og terapeutiske intervaller for psykofarmaka?

For de fleste psykofarmaka siger serumværdien ikke noget sikkert om, hvilken effekt lægemidlet giver hos den enkelte patient. Det er for langt de fleste psykofarmaka, patientens kliniske status og bivirkninger der bør tages udgangspunkt i ved dosisoptimering.

Referenceintervaller findes for de fleste psykofarmaka og er ofte det interval som hovedparten af patienterne ligger indenfor, når de har anvendt en anbefalet dosis af lægemidlet, uafhængig af opnået effekt eller bivirkninger. 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 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 (fx TCA, lithium, clozapin). 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.

Læs eventuelt mere herom i Nyhedsbrev nr . 3 som kan findes [her](#)

Clozapin og behandlingssvigt

Behandling med clozapin

Jf. RADS anbefales det at foretage skift til clozapin hvis forudgående behandling med to/tre forskellige antipsykotika ikke har vist sig effektive. Clozapin anbefales forud for antipsykotisk polyfarmaci. Årsagen til at clozapin først anbefales i 3. (4.) række i behandlingsalgoritmen skyldes de svære bivirkninger der kan være forbundet med behandlingen bl.a. risikoen for neutropeni. Krav om månedlig blodprøvetagning pga. risiko for agranulocytose men også complianceproblemer pga. bivirkninger besværliggør behandlingen, også for patienten.

Det sker at en patient udlader en eller flere dages behandling med clozapin. Dette kan både være bevidst, hvor patienten vælger at holde "medicinfri" fx pga. bivirkninger eller ubevidst hvor der er tale om en forglemmelse, manglende medicin m.m. Hos patienter som har flere og gentagne episoder med behandlingssvigt skal det overvejes om behandling med clozapin kan bestå. Behandlingssvigt kan føre til risiko for reboundpsykose med behov for hospitalisering.

Clozapins historie går tilbage til 1958 hvor det første gang blev fremstillet i håb om at finde et antipsykotikum med færre bivirkninger end de man var vant til med typiske antipsykotika, herunder især EPS. Ved de første afprøvningsforsøg med clozapin var det desværre med dødelig udgang for en væsentlig del af testpersonerne. På trods heraf afprøvede man i 1966 clozapin i et større forsøg på forskellige psykiatriske centre i Tyskland, Østrig og Schweiz og resultaterne herfra viste god effekt af præparatet. Clozapin blev flere steder mødt med skepsis. Dette skyldtes til en vis grad at, ved de farmakabehandlinger man indtil nu kendte til, var bevægeforstyrrelser nærmest en indikator på at et antipsykotikum havde effekt eller med andre ord, et fysisk tegn på at præparatet virkede på den psykiske sygdom. Indtil 1975 fortsatte udbredelsen af clozapin til de europæiske markeder. Alvorlige blodrelaterede lidelser (det vi nu i dag ved skyldes knoglemarvspåvirkning) og for sen ageren på disse så det i flere tilfælde førte til dødsfald, gjorde dog at clozapin blev taget af markedet flere steder i verden. I USA fortsatte behandlingen (dog i mindre skala) og resultater herfra som viste effekt af behandling med clozapin ved svære patienter (og de udeblivende EPS bivirkninger) førte til at clozapin igen i 1990 blev reintroduceret, nu med krav om løbende monitorering af blodbilledet. Clozapin har dannet grundlag for flere af de atypiske antipsykotika som blev udviklet i løbet af 1990'erne.



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

Mail: PsMr@rsyd.dk

Nyhedsbrev nr.9
August 2018

Opstart med clozapin efter behandlingssvigt

For alle patienter som efter behandlingssvigt ved clozapin igen skal have antipsykotisk dækning, ønskes det at denne effekt nås hurtigt, men med hensyntagen til at bivirkninger ikke udløses af for hurtig optitrering. Generelt er bivirkninger oftest dosisafhængige og associeret med hastigheden af dosisøgning.

Baggrunden for at være forsigtig i forbindelse med genstart ved clozapinbehandlingen skyldes bl.a. risikoen for krampeanfald. Hos patienter som ved initialdosis har oplevet respirationsophør eller hjertestop, bør retitrering foretages med meget stor forsigtighed.

Generelle anbefalinger til hvorledes behandling med clozapin kan optitreres efter behandlingssvigt er beskrevet i tabellen herunder. Maudsley opdeler optitreringsregimet i flere tidsintervaller for undværet dosis, hvorimod det i produktresumet for clozapin kun skelnes mellem kortere eller længere tid end 2 døgn.

Det kan være muligt at optitrering sker i et hurtigere tempo end foreskrevet i tabellen, hvis der er god kendskab til at clozapinbehandling tåles hos patienten og at der ikke tidligere har været episoder med fx kramper.

Clozapin har en halveringstid på 12 timer (interindividuel variation på 6-26 timer) og metaboliseres primært via CYP1A2 til en aktiv metabolit (med svagere effekt og kortere virkningsvarighed). Eliminationstiden for clozapin ligger mellem ca. 30 timer og 5 dage. Rygning influerer (øger) eliminationshastigheden væsentligt pga. en inducerende effekt på CYP21A.

Tid siden sidste clozapin dosis	Optitreringsregime (Maudsley)	Optitreringsregime (produktresumet)
< 48 timer	Start med vanlig dosis Ingen optitrering nødvendig	Start med vanlig dosis Ingen optitrering nødvendig
48-72 timer	Begynd hurtig optitrering så hurtigt som muligt. <u>Dag 1.</u> Start med halvdelen af vanlig dosis <u>Dag 2.</u> 75 % af vanlige dosis <u>Dag 3.</u> hvis 75 % af dosis tåles, giv 100 % af vanlig dosis	<u>Dag 1.</u> 12,5 mg 1 eller 2 gange daglig Afhængig af om dosis er veltolereret kan det være muligt at titrere til terapeutisk niveau hurtigere end nedenstående beskriver.
> 72 timer	Begynd optitrering med startdosis på 12,5 mg eller 25 mg Øg dosis afhængig af om dosis tåles over mindst 3 dage	<u>Dag 2.</u> 25 mg 1 eller 2 gange daglig <u>2-3 uger.</u> Øgning med 25-50 mg daglig til dosis 300mg/dag
> 1 uge	Optitrering af dosis bør ske som hvis det var en ny patient. Vanlig dosis kan tilstræbes efter 3-4 uger	<u>Efterfølgende.</u> Øgning med 50-100 mg pr. uge (evt. pr. halve uge).

Referencer:

- The Maudsley, Prescribing Guidelines in Psychiatry 13th edition 2018. Taylor, Barnes & Young
- Produktresumé for Clozapin "Hexal" 31. maj 2018, tilgået 11. juli 2018
- Baggrundsnotat for medicinsk behandling af psykotiske tilstande, RADS December 2014

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 PsMr@rsyd.dk