

Legemidler i praksis

Metabolske og kardiovaskulære bivirkninger av moderne antipsykotika

Moderne antipsykotiske medikamenter har ført til bedre behandling av psykiske lidelser – de er mer effektive og gir lite motoriske bivirkninger. Ny forskning viser at de i varierende grad kan gi metabolske og kardiovaskulære bivirkninger, slik som vektøkning, hyperglykemi, lipidøkning, hjerterytmeforstyrrelser og myokarditt. Leger må kartlegge risikofaktorer før oppstart av antipsykotikabehandling, og minst en gang i året under behandlingen kontrollere metabolske og kardiovaskulære parametre.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapspørve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Ole A. Andreassen

ole.andreassen@ulleva.no
Josefinesgate DPS
og
Avdeling for forskning og undervisning
Psykiatrisk divisjon
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Håvard Bentsen

Avdeling for forskning og undervisning
Klinikk for psykiatri
Aker universitetssykehus

Pasienter med schizofreni har 2–3 ganger så stor dødelighet som normalbefolkningen, og gjennomsnittlig levealder er 10–20 % lavere (1). To tredeler av overdødeligheten har naturlige årsaker, og kardiovaskulær sykdom er den viktigste (1). Noe av overdødeligheten synes å skyldes schizofrenisykdommen per se, men det finnes få gode studier med umedisinerte pasienter. En livsstil med lite mosjon, usunt kosthold og røyking er vanlig hos personer med psykiske lidelser, og dette forsterker medisinske avvik. I tillegg har pasientene redusert evne til å benytte seg av helsetjenestetilbudet, og mange klarer ikke å følge opp behandlingen. Flere studier har også vist redusert kvalitet på helsetjenestene som tilbys schizofrenipasienter. Kan-skje skyldes det stigmatisering blant helsearbeidere (2). Det er derfor viktig å øke legens bevissthet om somatisk helsetilstand

hos pasienter med schizofreni, også når det gjelder valg av medikamentell behandling.

Førstegenerasjons antipsykotika ble innført i 1950-årene, og fremdeles brukes de av omtrent halvparten av pasientene i Europa. Bivirkningene er motoriske forstyrrelser og prolaktinøkning, og en moderat vektøkning er ofte til stede. Kardiovaskulære bivirkninger er uvanlig. Haloperidol brukes mye for å roe ned pasienter i intensivavdelinger, da midlet regnes som lite farlig for hjertet. Men en større epidemiologisk studie viste en mer enn doblet risiko for plutselig hjertedød assosiert med bruk av de klassiske antipsykotika (3).

I 1990-årene kom annengenerasjons antipsykotika, også kalt moderne eller atypiske. Disse medikamentene gir stort sett mindre motoriske bivirkninger og mindre prolaktinøkning, samtidig som de har god effekt både på positive symptomer (hallusinasjoner og vrangforestillinger), negative symptomer (passivitet og affektmatthet) og depresjon og sannsynligvis bedrer kognitiv funksjon. De siste årene er det kommet en rekke studier som har vist at disse medikamentene kan gi metabolske og kardiovaskulære bivirkninger som kan affisere morbiditet og mortalitet.

Vektøkning

Pasienter behandlet med visse moderne antipsykotiske medikamenter har vist seg å være spesielt utsatt for vektøkning. Prototypen på moderne antipsykotika er klopabin, kanskje det mest effektive av alle. Klopabinbehandling er spesialistoppgave, da midlet kan gi agranulocytose og derfor krever et spesielt overvåkingsregime. Pasientene går kraftig opp i vekt, i gjennomsnitt 4,5 kg i løpet av de første ti ukene. Vektøkningen fortsetter oftest i mer enn et halvår og påvirkes lite av intervensjon (4–6). Et mye brukt moderne antipsykotikum, olanzapin, gir også en kraftig vektøkning hos mange, ca. 4 kg etter ti uker (4–6). De andre moderne antipsykotiske midlene gir vektøkning som de klassiske antipsykotika, mens ziprasidon er vektneuttralt (4, 6). Overvekt medfører klart økt dødelighet og økt risiko for en rekke sykdommer. Det kan også få pasienter til å slutte med medikasjon, noe som øker faren for tilbakefall og forverret funksjon.

Hyperlipidemi

Hyperlipidemi, i hovedsak triglyseridemi, er blitt knyttet til behandling med noen av de moderne antipsykotika, særlig klopabin og olanzapin (7). En stor epidemiologisk studie viste at risikoen for triglyserid- eller kolesteroløkning var fem ganger så stor hos pasien-

ter behandlet med olanzapin som hos dem som ikke fikk medisin, og den var tre ganger så stor som hos pasienter behandlet med klassiske antipsykotika eller risperidon. Det oppstod tre nye tilfeller av hyperlipidemi per 100 pasienter per år ved olanzapinbehandling (8). En dobbeltblind randomisert studie over 14 uker viste kolesteroløkning ved behandling med olanzapin og klopabin, men ikke ved risperidon- og haloperidolbehandling (9). Ziprasidon synes ikke å gi lipidøkning. Triglyseridemi er en uavhengig prediktor av hjerte- og karsykdommer og kan i uttatte tilfeller (triglyseridnivåer over 5,5 mmol/l) gi akutt pankreatitt. Det finnes en rekke publiserte kasuistikker med en slik potensielt livstruende tilstand under behandling med klopabin, nesten like mange med olanzapin, og noen få ved quetiapin (7).

Diabetes mellitus

Det er en overhyppighet av diabetes mellitus blant ubehandlede pasienter med schizofreni og deres slektninger. Flere nye epidemiologiske studier har vist økt frekvens av diabetes ved bruk av moderne antipsykotika. Risikoen er størst ved klopabin- og olanzapinbehandling, den er lavere ved quetiapin- og minst ved risperidonbehandling (9, 10). Tilsvarende forhold ble funnet i en randomisert studie (11). Det er ikke rapportert diabetes ved ziprasidonbehandling. Forstyrrelsen i glukosereguleringen oppstår ikke kun som følge av overvekt, men ser ut til å være en direkte effekt av medikamentene (12). Uoppdaget diabetes mellitus kan få alvorlige følger. Det er rapportert flere tilfeller av ketoacidose ved bruk av moderne antipsykotika, ofte med fatal utgang.

Hjerterytmeforstyrrelser

Forstyrrelser av hjerterytmen dreier seg i hovedsak om en forlengelse av QTc-intervallet. Lang QTc-tid (anslagsvis > 500 ms) eller økning av QTc-tid etter behandlingsstart (an-



Hovedbudskap

- Moderne antipsykotika kan gi metabolske og kardiovaskulære bivirkninger
- Man bør spørre om kardiovaskulære risikofaktorer og måle vekt, glukose- og lipidnivå før og under behandlingen
- Medikamentvalg bør gjøres etter en helsevurdering av tilstand, effekt og bivirkninger. Endring av livsstil bør forsøkes

Tabell 1 Oversikt over bivirkningsfaren ved forskjellige vanlig brukte antipsykotiske medikamenter. Tabellen bygger på en samlet gjennomgang av litteraturen fremkommet ved Medline-søk av engelskspråklige tidsskrifter. Graderingen er ikke basert på studier der alle medikamentene er direkte sammenliknet med hverandre, og er derfor kun et estimat av relativ bivirkningsfare. $\pm$ = ingen til minimal; + = mild; ++ = moderat; +++ = markert

Bivirkning	Første-generasjons-antipsykotika	Klozapin	Olanzapin	Risperidon	Quetiapin ¹	Ziprasidon ¹
Vektøkning	$\pm$ -++	+++	+++	+	$\pm$ -+	$\pm$
Diabetes	$\pm$ -+	+++	+++	+	++-++	$\pm$
Dyslipidemi	$\pm$ -++	+++	+++	+	++	$\pm$
QTc-forlengelse	$\pm$ -+++	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	+

¹ Datagrunnlaget for quetiapin og ziprasidon er lite, og anslagene for disse er derfor mer usikre

slagsvis > 60 ms) gir fare for torsades de pointes, en potensielt livsfarlig arytmi (13, 14). Av de moderne antipsykotika er det ser-tindol og ziprasidon som gir størst forlengelse av QTc-intervallet, men begge gir QTc < 500 ms ved monoterapi, og ingen av dem gir like store EKG-endringer som det klassiske anti-psykotikum tioridazin. Det er ikke vist at risi-koen for plutselig hjertedød er økt ved mode-rat forlenget QTc-intervall (14), men man bør være føre var, da det er funnet en klar økning av plutselig hjertedød assosiert med tiorida-zinterapi (15). Vesentlig fare oppstår når slike medikamenter gis ved medisinske tilstander eller sammen med andre medikamenter som også forlenger QTc-intervallet (13).

Kardiomyopati/myokarditt og tromboemboli

Det er rapportert flere tilfeller av kardiomyo-pati og myokarditt ved bruk av klozapin, og enkelttilfeller ved bruk av andre antipsykoti-ka (16–18). Tilstanden oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen og gir influen-saliknende symptomer i tillegg til hjerte-svik. Man må være oppmerksom på syk-domsbildet, da det kan utvikle seg meget raskt og få fatal utgang hos noen pasienter. Et annet problem ved klozapinbehandling er økt forekomst av venøs tromboembolisme (19). Risikoen er igjen størst de første måne-dene av behandlingen, og det er ikke rappor-tert ved andre antipsykotika.

Praktiske tiltak

Det viktigste tiltak for klinikerer er å være seg bevisst den økte dødligheten ved schizo-freni. Legen må ha en aktiv holdning til livs-stilsintervensjon, bruk av helsetjenester og medikamentvalg. Ved oppstart av antipsyko-tikabehandling bør man spørre om kardiovas-kulære risikofaktorer. Har pasienten hatt syn-koper eller hvis det er opplysninger om plut-selig hjertedød i familien, bør det tas EKG. Ved forlenget QTc-intervall, kjent hjertesyk-dom, lavt kalium- eller magnesiumnivå og rusmiddelmisbruk (kokain) bør man unngå medikamenter som påvirker QTc-intervallet. Uansett risikofaktorer bør man ikke kombi-nere medikamenter som forlenger QTc-intervallet, for eksempel ziprasidon sammen med en-kelte førstegenerasjons antipsykotika.

Har pasienten andre kardiovaskulære risikofaktorer, slik som overvekt, diabetes, hypertensjon eller hyperlipidemi, bør man unngå medikamentene som gir størst fare for metabolske bivirkninger, slik som klozapin og olanzapin. Hos alle pasienter som starter opp med antipsykotikabehandling, bør man sjekke nivået av fastende glukose, triglyseri-der og kolesterol, og måle blodtrykk, puls, høyde og vekt. Ved langvarig behandling skal man kontrollere disse ved oppstart, etter et halvt år og ett år, deretter hvert år. Hos høyrisikopasienter og ved patologiske ver-dier bør man kontrollere hvert halvår og ev. sette i gang behandlingstiltak. Man bør be pasienten ta kontakt dersom han/hun får symptomer på hyperglykemi (tørste, poly-uri) og ketoacidose (hyperventilasjon).

Det er viktig at man ikke lar bivirknings-profilen alene bestemme medikamentvalget. Man bør gjøre en helhetsvurdering av psykiat-risk symptomprofil, risikofaktorer og effekt. De moderne antipsykotika har en rekke forde-ler, som vesentlig mindre motoriske bivirknin-ger, bedre effekt på kognisjon og depresjon og trolig på suicidalfaren (20). De er derfor blitt førstevalg ved psykosebehandling. Man må i en del tilfeller akseptere behandling som kan gi metabolske bivirkninger. Det er for eksem-pel vist at vektøkning kan være prisen å betale for bedre effekt på psykosen ved olanzapin- og klozapinbehandling (21). Poenget er å opp-dage disse bivirkningene og redusere dem mest mulig. Er de metabolske bivirkningene uttalte, bør medikamentet byttes ut og indre-medisinier kontaktes. Er det moderate bivirk-ninger og man har god effekt av for eksempel olanzapin eller klozapin, kan det være riktig å fortsette medikasjonen, men aktivt forsøke å minske bivirkningene. Det er særlig vanskelig å endre livsstil blant pasienter med alvorlige sinnslidelser, men tiltak for å bedre kostholdet, øke den fysiske aktiviteten og redusere røykin-gen bør forsøkes. Man bør redusere dosen mest mulig, selv om de metabolske bivirknin-gene ofte er uavhengige av dosen.

Oppgitte interessekonflikter: Begge forfat-terne har mottatt forelesningshonorar fra Lund-beck, Pfizer, GlaxoSmithKline og/eller Astra-Zeneca og er medredaktører i *Schizofreni-forum*, som er sponset av AstraZeneca.

Litteratur

- Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 212–7.
- Druss BG, Bradford WD, Rosenheck RA, Radford MJ, Krumholz HM. Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental dis-orders. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 565–72.
- Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sud-den cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1161–7.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686–96.
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J et al. Novel anti-psychoics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 358–63.
- Russell JM, Mackell JA. Body weight gain asso-ciated with atypical antipsychotics. *Epidemiology and therapeutic implications*. *CNS Drugs* 2001; 15: 537–51.
- Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 369–74.
- Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Mag-der LS, Kreyenbuhl J et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizo-phrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1021.
- Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Mag-der LS, Kreyenbuhl J et al. Assessment of inde-pendent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophre-nia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002; 325: 243.
- Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 561–6.
- Lindenmayer J-P, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP et al. Changes in glu-cose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical anti-psychoics. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 290–6.
- Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treat-ment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 337–45.
- Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 85–95.
- Feinstein RE. Cardiovascular effects of novel antipsychotic medications. *Heart Dis* 2002; 4: 184–90.
- Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 515–22.
- Hagg S, Spigset O, Bate A, Söderstrom TG. Myo-carditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 382–8.
- Coulter DM, Bate A, Meyboom RH, Lindquist M, Edwards IR. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovi-gilance: data mining study. *BMJ* 2001; 322: 1207–9.
- Roesch-Ely D, Van Einsiedel R, Kathofer S, Schwanninger M, Weisbrod M. Myocarditis with quetiapine. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1607–8.
- Hagg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002; 16: 765–76.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A et al. International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Si-cide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82–91.
- Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome L, McEvoy J et al. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 244–51.