

Effekten av kombinasjonsbehandling med valproat og lamotrigin på serumkonsentrasjonen av atypiske antipsykotika og deres metabolitter

- *en retrospektiv studie basert på data fra
terapeutisk legemiddelmonitorering*

Lennart Kylløsø



Masteroppgave
Avdeling for farmasøytisk biovitenskap
45 studiepoeng
Farmasøytisk institutt
Det Matematisk-naturvitenskaplige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

November 2016

Effekten av kombinasjonsbehandling med valproat og lamotrigin på serumkonsentrasjonen av atypiske antipsykotika og deres metabolitter

- *en retrospektiv studie basert på data fra terapeutisk legemiddelmonitorering*

Masteroppgave i farmakologi for graden master i farmasi ved Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet, Universitetet i Oslo.

Oppgaven ble utført ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, Oslo

Veiledere:

Ph.d. Tore Haslemo,
Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus

Dr.scient. Espen Molden,
Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus
Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt,
Universitetet i Oslo

Lennart Kyllèsø
November 2016

© Lennart Kylesø

2016

Effekten av kombinasjonsbehandling med valproat og lamotrigin på serumkonsentrasjonen av atypiske antipsykotika og deres metabolitter - en retrospektiv studie basert på data fra terapeutisk legemiddelmonitorering

Lennart Kylesø

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Bakgrunn: Valproat og lamotrigin er «stemningsstabiliserende» antiepileptika som benyttes mye i kombinasjon med antipsykotika ved bipolar sykdom og schizoaffektive lidelser. Det er rapportert at valproat og lamotrigin kan interagere farmakokinetisk med flere atypiske antipsykotika, men kunnskapen er basert på små studier. Mekanistiske detaljer knyttet til rapporterte interaksjonseffekter er foreløpig lite kjent.

Hensikt: Hensikten med denne masteroppgaven var å undersøke effekten av tilleggsmedisiner av henholdsvis valproat eller lamotrigin på serumkonsentrasjonen av ulike atypiske antipsykotika og aktuelle metabolitter i et stort pasientmateriale, der det kunne korrigeres for andre potensielle faktorer av betydning for farmakokinetisk variasjon, som kjønn, alder og røykestatus.

Metode: Studien tok utgangspunkt i retrospektive data fra perioden 1.1.2007-31.5.2016, lagret i laboratedatabasen ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, Oslo. Datamaterialet omfattet informasjon om serumkonsentrasjoner av aktuelle atypiske antipsykotika (klozapin, olanzapin, risperidon og kvetiapin) og metabolitter, som tidligere var bestemt med UPLC/MS-MS ved rutineanalyser av pasientprøver. I tillegg ble det fra rekvisisjonsskjemaene hentet informasjon om oppgitt døgndosering, prøvetidspunkt i forhold til doseinntak, komedikasjon, alder, kjønn og evt. røykestatus. Dosejusterte serumkonsentrasjoner (C/D-ratio) av antipsykotika (og evt. metabolitter) hos pasienter kombinasjonsbehandlet med valproat eller lamotrigin (testgrupper) ble sammenlignet med monoterapibehandlede pasienter (kontrollgruppe). Generalisert lineær blandet modell (GLMM – Generalized Linear Mixed Model) ble benyttet som statistisk metode for å estimere potensielle interaksjonseffekter av valproat og lamotrigin på C/D-ratio av antipsykotika og evt. metabolitter. I de statistiske analysene ble det korrigert for eventuelt signifikante effekter av kjente forklaringsvariabler som alder, kjønn og sigarettøyking.

Resultat: Totalt ble 799 målte serumkonsentrasjoner av klozapin, med tilhørende opplysninger fra i alt 262 pasienter, inkludert i studien. Tilsvarende ble det inkludert 829 olanzapinprøver fra 585 pasienter, 663 risperidonprøver fra 316 pasienter, og 285 kvetiapinprøver fra 181 pasienter. Sammenlignet med kontrollgruppen, var C/D-ratio av klozapin uforandret i kombinasjon med valproat, mens C/D-ratio av den aktive metabolitten N-demetylklozapin var signifikant redusert (estimert effekt -25 %, $p < 0,001$). Tilsvarende var estimert C/D-ratio av olanzapin og kvetiapinmetabolitten N-dealkylkvetiapin signifikant

nedsatt, med henholdsvis -22 % ($p < 0,001$) og -33 % ($p < 0,001$), i kombinasjon med valproat. For andre antipsykotika og metabolitter ble det ikke observert signifikante endringer i C/D-ratioer ved kombinert bruk av valproat. Komedisinering med lamotrigin førte til en signifikant økning i C/D-ratio for risperidon (effekttestimat +35 % $p < 0,001$). Metabolsk ratio mellom 9-hydroksyrisperidon og risperidon var samtidig signifikant redusert hos lamotriginbehandlede pasienter (-49 %, $p = 0,003$). Alder og kjønn var begge assosiert med signifikante endringer i C/D-ratio av alle studerte antipsykotika og/eller metabolitter, og røykestatus var i tillegg en signifikant forklaringsvariabel for C/D-ratio av klozapin og olanzapin.

Konklusjon: Denne studien viser at kombinasjonsbehandling med valproat resulterer i signifikante endringer i serumkonsentrasjon av olanzapin, og for aktive metabolitter av klozapin (N-demetylklozapin) og kvetiapin (N-dealkylkvetiapin), mens kombinert bruk av lamotrigin medfører signifikant endring i serumkonsentrasjon av risperidon. Selv om mekanismer bak de påviste interaksjonene var vanskelige å fastslå, antas de observerte interaksjonseffektene med valproat å være av en størrelse som potensielt kan påvirke klinisk respons av behandling med aktuelle antipsykotika.

Forkortelser

AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
BBB	Blood Brain Barrier, blod-hjernebarrieren
C/D-ratio	Dosejustert serumkonsentrasjon
CLO	Klozapin
CNS	Central Nervous System, sentralnervesystemet
CYP	Cytokrom P450
DAQ	N-dealkylkvetiapin
DCL	N-demetylklozapin
FMO	Flavin monooksygenase
GLM	Generalisert lineær modell
GLMM	Generalized Linear Mixed Model, generalisert lineær blandet modell
LAM	Lamotrigin
OLZ	Olanzapin
P-gp	P-glykoprotein
QUE	Kvetiapin
REK	Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
RIS	Risperidon
SCLO	Serum-klozapin
SDAQ	Serum-N-dealkylkvetiapin
SDCL	Serum-N-demetylklozapin

SLAM	Serum-lamotrigin
SQUE	Serum-kvetiapin
SPF	Senter for Psykofarmakologi
SRIS	Serum-risperidon
SUMR	Serum-risperidon, total (risperidon + 9-hydroksyrisperidon)
SVAL	Serum-valproat
S9OH	Serum-9-hydoksyrisperidon
UGT	Uridin difosfat glukuronidyltransferase
UPLC	Ultra-high Performance Liquid Chromatography
VAL	Valproat
9OH	9-hydroksyrisperidon (paliperidon)

Forord

Denne masteroppgaven er utført ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, i perioden januar 2016 til november 2016.

Jeg vil først og fremst takke mine veiledere, Tore Haslemo og Espen Molden. Ikke bare tok dere initiativ til selve oppgaven, dere har også gitt meget god oppfølging, rådgiving og veiledning gjennom hele året. Dere har begge stilt opp hver eneste gang jeg har hatt behov for det, og bidratt med solid rutine, faglig trygghet og konstruktiv kritikk. Arbeidet med oppgaven har vært spennende og svært lærerikt. Tusen takk!

Takk til alle ved Senter for Psykofarmakologi for et hyggelig år.

Jeg vil også få takke min arbeidsgiver, Boots Norge, for all velvillighet og tilrettelegging slik at denne oppgaven lot seg gjennomføre i kombinasjon med vanlig arbeid.

Til slutt vil jeg takke familien for god støtte og tålmodighet underveis.

Oslo, 15. november 2016

Lennart Kyllesø

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	IV
Forkortelser	VI
Forord	VIII
Innholdsfortegnelse	IX
1 Introduksjon	1
1.1 Farmakologisk variasjon.....	1
1.2 Legemiddelinteraksjoner	1
1.3 Legemiddelmetabolisme.....	2
1.3.1 CYP-systemet.....	3
1.3.2 FMO-systemet.....	4
1.3.3 UGT-systemet	4
1.4 Terapeutisk legemiddelmonitorering.....	5
1.5 Mentale lidelser med psykotiske symptomer	6
1.5.1 Schizofreni	6
1.5.2 Bipolar lidelse	7
1.5.3 Schizoaffektiv lidelse	8
1.6 Antipsykotika.....	8
1.6.1 Førstegenerasjons antipsykotika	8
1.6.2 Annengenerasjons antipsykotika.....	8
1.7 Stemningsstabiliserende legemidler	14
1.8 Kombinasjonsbehandling med stemningsstabiliserende legemidler og annengenerasjons antipsykotika.....	17
1.8.1 Rapporterte effekter av valproat på serumkonsentrasjonen av antipsykotika....	18
1.8.2 Rapporterte effekter av lamotrigin på serumkonsentrasjonen av antipsykotika	19
1.9 Hensikt.....	20
2 Materiale og metode.....	21
2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	21
2.1.1 Inklusjonskriterier	21
2.1.2 Eksklusjonskriterier.....	22
2.2 Data og datainnsamling	22
2.2.1 Dataregistrering og målevariable	24

2.2.2	Kartlegging av røykestatus.....	24
2.2.3	Samtidig bruk av CYP-hemmere	25
2.2.4	Samtidig bruk av enzymindusere	25
2.3	Serumkonsentrasjonsmålinger.....	25
2.3.1	Analysemetoder.....	25
2.4	Statistisk analyse.....	27
2.4.1	Linear mixed model - generaliserte lineære blandede modeller – GLMM.....	27
3	Resultater.....	29
3.1	Inkludert datamateriale	29
3.2	Estimert effekt av valproat og lamotrigin på serumkonsentrasjon av antipsykotika og metabolitter.....	31
3.3	Estimert effekt av kjente kovariater.....	36
4	Diskusjon.....	37
4.1	Hovedfunn	37
4.2	Mulige mekanismer for de observerte interaksjonseffektene.....	38
4.3	Klinisk relevans av observerte interaksjonseffekter.....	41
4.4	Kovariateffekter.....	42
4.5	Svakheter/styrker med studien.....	44
4.6	Videre forskning	45
5	Konklusjon	46
6	Litteraturliste	47
7	Vedlegg	52

1 Introduksjon

1.1 Farmakologisk variasjon

Det er kjent at effekten som oppnås etter inntak av en gitt legemiddeldose viser stor interindividuell variasjon (1). Dette forklares dels av genetiske faktorer, men også alder og kjønn tillegges betydning (2). Miljøfaktorer, som tobakksrøyking og kosthold, kan bidra til å øke, eller nedsette, effekten av ulike legemidler. Legemiddelinteraksjoner er en annen viktig årsak til farmakologisk variasjon (1).

Ved behandling med psykofarmaka hos pasienter som gis samme dose, er det store forskjeller i klinisk respons. Etter inntak av en gitt legemiddeldose kan serumkonsentrasjonen variere i størrelsesorden 10-20 ganger (3). En standarddosering kan dermed være ineffektiv (føre til terapivikt) for enkelte pasienter, samtidig som samme dose kan gi toksiske effekter hos andre. Denne farmakologiske variasjonen gjør at individualisert dosering av psykofarmaka er kritisk for å gi pasientene en sikker og effektiv behandling. Terapeutisk legemiddelmonitorering (serumkonsentrasjonsmålinger) og farmakogenetiske analyser er verktøy som benyttes for å avdekke og korrigere for ulikt dosebehov (3).

1.2 Legemiddelinteraksjoner

Interaksjon betyr samhandling. Med legemiddelinteraksjon menes det som oftest endret effekt av et legemiddel, på grunn av samtidig bruk av ett eller flere andre legemidler (4).

Interaksjoner kan både være bevisste (ønskede) eller ubevisste (uønskede). Hos pasienter med kroniske sykdommer, som ofte behandles med flere legemidler samtidig, er mulighetene for at det oppstår legemiddelinteraksjoner store.

Legemiddelinteraksjoner deles inn i farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjoner (4). Farmakodynamiske interaksjoner innebærer at et legemiddel, direkte eller indirekte, påvirker et annet legemiddels effekt på virkestedet, uten noen konsentrasjonsendring (4). Med farmakokinetisk interaksjon forstås et legemiddels effekt på et annet legemiddels absorpsjon, distribusjon, metabolisme eller ekskresjon (4). Dette medfører en konsentrasjonsendring i kroppen, og denne virkningen kan oppdages og kvantifiseres ved å måle konsentrasjon av legemiddel i for eksempel plasma eller serum.

Man antar at et legemiddels effekt samsvarer bedre med serumkonsentrasjon enn med selve dosen (5). Terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM) er etablert som et nyttig verktøy i oppfølging av legemidler med smal terapeutisk bredde, eller stor individuell farmakokinetisk variasjon (5).

For antipsykotika er det ikke praktisk mulig å måle konsentrasjonen direkte på virkestedet (som er sentralnervesystemet/CNS). Serumkonsentrasjon blir derfor brukt som et indirekte mål på effekt. For en del psykofarmaka har man derfor definert serumkonsentrasjonsområder der legemidlet vanligvis har terapeutisk effekt, slik som for litium, valproat og klopazipin (6). Dette kalles terapeutisk konsentrasjonsområde. For legemidler der serumkonsentrasjonsgrensene ikke er like godt definert, brukes gjerne begrepet referanseområde (3). De viktigste mekanismene ved farmakokinetiske interaksjoner er induksjon eller hemming av legemiddelmetaboliserende enzymer (6).

1.3 Legemiddelmetabolisme

Vannløselige (hydrofile) legemidler skilles ofte uforandret ut gjennom nyrene. Fettløselige (lipofile) legemidler må derimot omdannes til mer vannløselige substanser før de kan skilles ut (7). Antipsykotika, som må kunne passere blod-hjernebarrieren (BBB) for å kunne utøve effekt i CNS, er lipofile. Disse metaboliseres derfor i høy grad. Det er enzymer som katalyserer disse reaksjonene. Legemiddelmetabolisme deles inn i to hovedtyper (Fase I og II), hvorav begge hovedsakelig foregår i lever (7). Noe metabolisme foregår også i andre vev, som plasma, tarm og lunger (7).

Fase I-reaksjoner omfatter oksidasjon, reduksjon eller hydrolyse (8). Fase I-metabolitter må imidlertid ofte omdannes videre til mer vannløselige metabolitter via fase II-reaksjoner. Fase II-reaksjoner innebærer konjugering (fra latin – å binde noe sammen i par) (7), der fase I-metabolitten eller umetabolisert legemiddel kobles sammen med et endogent ko-substrat, for eksempel glukuronsyre eller sulfat (8). De to vanligste fase II-reaksjonene er glukuronidering via uridin difosfat glukuronidyltransferaser (UGT), og sulfonidering, katalysert av sulfonyltransferaser (8). Hydrofile funksjonelle grupper på legemidelmolekylet, for eksempel hydroksyl-, amino- eller tiolgrupper, er vanlige angrepspunkter for kobling av ko-substrater. Dette forårsaker store strukturelle endringer, og dermed redusert evne til å binde til målreseptor(er). Disse konjugerte metabolittene har som oftest redusert farmakologisk

aktivitet, eller de er helt inaktive (7). Det finnes likevel unntak. Morfin-6-glukuronid har tilsvarende farmakodynamisk potens som umetabolisert morfin (9). Fase II-konjugatene kan deretter bli metabolisert videre (Fase III) slik at de lettere blir fanget opp av transmembrantransportere, som ABCB1/P-glykoprotein (1).

Oksidasjon anses ofte som den mest sentrale fase I-metaboliserende reaksjonen av legemidler, og oksidativ metabolisme er opprinnelig en del av kroppens naturlige avgiftningssystem (10). Ved oksidativ metabolisme introduseres mer reaktive, polare grupper i den molekulære grunnstrukturen hos både kroppsegne og fremmede stoffer (11). Dermed elimineres substansene lettere fra kroppen, enten direkte via urin/galle, eller indirekte via sekundær fase II-metabolisme. I oksidativ legemiddelmetabolisme regnes cytokrom P450 (CYP) og flavin monooksygenase (FMO) for å være de mest sentrale enzymsystemene (10).

1.3.1 CYP-systemet

Cytokrom P450-systemet består av en rekke enzymer. Hos mennesker er det identifisert mer enn femti isoenzymer, men under ti av disse har kjent betydning for nedbrytning av legemidler (12). P450-systemet består av tre hovedgrupper (CYP1, CYP2 og CYP3), hvorav de viktigste isoenzymene, regnet for å være sentrale i legemiddelmetabolismen, er CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 og CYP3A4 (12).

Det er store inter- og intraindividuelle forskjeller i CYP-metabolisme. Miljøfaktorer, som for eksempel bruk av andre legemidler, rusmidler, nærings- eller naturmidler, er av betydning både for inter- og intraindividuell variasjon. Medfødte faktorer (genetiske) er av stor betydning for interindividuell variasjon i metabolisme via flere av CYP-enzymene. Genetisk betinget variasjon i metabolsk aktivitet er spesielt relevant for enzymene CYP2D6, CYP2C9 og CYP2C19 (13). CYP2D6 påvirkes i svært liten grad av kjente indukere, og regnes ikke for å være induserbart (12).

For CYP1A2 og CYP3A4 er det også stor interindividuell variasjon, men dette skyldes i liten grad genetikk. I stedet påvirkes disse isoenzymene i større grad av miljømessige faktorer, som for eksempel komponenter i tobakksrøyk, inntak av næringsmidler og/eller naturmidler.

Grapefrukt og grapefruktjuice hemmer CYP3A4 (12). Planten prikkperikum (Johannesurt – *Hypericum perforatum*) induserer flere ulike enzymer, blant annet CYP3A4 og CYP2C9 (12).

CYP1A2-metabolisme er vist å bli induisert av polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH), som blant annet finnes i store mengder i tobakksrøyk (1). Røykende pasienter som bruker legemidler som omdannes via dette enzymet, må ha høyere doser enn ikke-røykere for å oppnå effekt (12) (14). PAH finnes også i ulik konsentrasjon i kaffe, grillet/stekt mat samt i mørkt øl (15). Regionale forskjeller i inntaket av PAH, for eksempel kaffekonsum, er foreslått som forklaring på noe av den observerte geografiske variasjonen i CYP1A2-aktivitet (16).

1.3.2 FMO-systemet

Flavin monooksygenase (FMO)-systemet er en familie av enzymer som oksiderer en rekke hydrofobe, eksogene forbindelser. Disse stoffene gjøres dermed mer vannløselige, og kan lettere skilles ut (11). I mennesker er FMO-enzymet tilstede i mange vev, men finnes hovedsakelig i lever, nyre og lunger (11). Denne enzymgruppen er ikke like godt studert som CYP-systemet, og FMOs rolle i omdanning av legemidler er ikke fullstendig kartlagt.

Det er så langt beskrevet fem isoformer av FMO (FMO 1-5). I levermikrosomer er FMO5 den vanligste, dernest FMO3 (10). For FMO1, FMO2 og FMO3 er det identifisert en rekke ulike genetiske varianter, men bare et fåtall av disse er vist å gi nedsatt enzymaktivitet (10). Det er stor variasjon i FMO3 blant ulike etniske grupper, og det er antatt at dette kan bidra til variasjonen i legemiddelmetabolisme man observerer (10). Hos mennesker blir FMO1s ekspresjon i lever skrudd av etter fødselen, og finnes dermed bare utenfor lever hos voksne (mest i nyre, men også i tarm) (17).

1.3.3 UGT-systemet

UGT regnes for å være det viktigste enzymsystemet for konjugeringsreaksjoner med legemiddelsubstanser (7). O-glukuronidering og N-glukuronidering er de vanligste, og skilles etter hvilket atom (oksygen eller nitrogen) glukuronsyren kobles til (9). O-glukuronideringsreaksjoner representerer omdanningen av en rekke legemidler, som valproat, etinyløstradiol, NSAIDs og ulike opiater (8). N-glukuronidering er heller ikke sjelden, og er en UGT-mediert metabolsmevei av flere antipsykotika, antiepileptika, antidepressiva og antihistaminer (9).

Humane UGT-enzymet deles inn tre ulike subgrupper basert på likhet i aminosyresekvens, dvs. UGT1A, UGT2A og UGT2B (8). Undergruppene favner igjen en rekke ulike UGT-

enzymer, og disse er hovedsakelig uttrykt i endoplasmatisk retikulum i lever, til dels også i tarm og nyrer (8). UGT1A4 er ansett for å være den viktigste gruppen i metabolismen av psykotrope legemidler (9), men UGT2B7 er også relevant i metabolisme av rekke legemidler – deriblant flere opioider (8).

1.4 Terapeutisk legemiddelmonitorering

Den utstrakte metabolismen av legemiddelsubstanser forårsaker stor farmakologisk variasjon, og gjør at individualisert dosering ofte er påkrevd. Serumkonsentrasjonsmålinger av legemidler og eventuelle metabolitter blir derfor et viktig verktøy for å gi pasienter mest mulig sikker og effektiv behandling. Med terapeutisk legemiddelmonitorering (Therapeutic Drug Monitoring - TDM) forstås vanligvis måling av legemiddelkonsentrasjon i ulik biologisk matriks for å kunne tilpasse behandling etter pasientens respons og toleranse (18).

Terapeutisk legemiddelmonitorering er innarbeidet, og i klinisk bruk, ved behandling med legemidler med smalt terapeutisk vindu (for eksempel litium), og ved immunterapibehandling (for å hindre avstøtning og/eller immunsvikt). TDM brukes også når risiko for sykdomsforverring ved terapivikt er stor (HIV- og kreft-behandling), for legemidler med til dels alvorlige konsentrasjonsavhengige bivirkninger, og der mangelfull effekt kan få alvorlige eller fatale konsekvenser (6, 19). Dette gjelder for eksempel antipsykotika.

Manglende compliance (etterlevelse), eller mistanke om dette, kan også være en indikasjon for å utføre TDM-analyser. Etterlevelse er et betydelig problem innen psykiatrien. Enkelte studier viser at pasienter behandlet med psykofarmaka i snitt tar ca. 60 % av de forskrevne legemidlene (6, 20). Etter ti dagers manglende bruk av antipsykotika, øker risikoen for sykehusinnleggelse med opp mot 80% (21). Ved psykofarmakabruk kan kost/nytteverdien av serumkonsentrasjonsmålinger derfor være betydelig. Hos schizofrene er det vist at svingninger i serumkonsentrasjonen av klorzapin er en indikator for tilbakefall, med påfølgende innleggelse (6). Ett døgn i sykehus, for eksempel som følge av terapivikt eller manglende etterlevelse, koster betydelig mer enn én enkelt serumkonsentrasjonsmåling (6).

Flere legemidler kan dosereguleres etter pasientens kliniske respons (for eksempel ved måling av puls eller blodtrykk), og målinger i serum er vanligvis ikke nødvendig. Andre legemidler kan dosereguleres ved hjelp av serummålinger av biologiske markører (blodglukose, kolesterolnivå). Psykofarmaka har få, eller ingen, biologiske markører. Dosetitrering basert på

klinisk erfaring, med økning av dose til effekt/bivirkning, er derfor fortsatt relativt vanlig. En mer objektiv metode, slik som serumkonsentrasjonsmålinger, vil i mange tilfeller være mer hensiktsmessig.

Sammenhengen mellom konsentrasjon og effekt er i varierende grad dokumentert og etablert, men for flere psykofarmaka (blant annet litium, valproat, trisykliske antidepressiva (TCA), lavdose antipsykotika og klozapin) er det publisert anbefalte konsentrasjonsområder (3). AGNP-retningslinjene anbefaler serumkonsentrasjonsmålinger for alle legemidlene i denne studien (klozapin, olanzapin, risperidon, kvetiapin, valproat og lamotrigin) (6).

1.5 Mentale lidelser med psykotiske symptomer

1.5.1 Schizofreni

Schizofreni (gresk for «fragmentert sinn») er den mest alvorlige diagnosen blant psykiatriske lidelser (22). Pasienter med schizofreni har gjennomsnittlig 10 – 20 % lavere forventet levealder enn normalbefolkningen (23). Schizofreni er antagelig litt hyppigere hos menn enn kvinner. Lidelsen debuterer som oftest i 20-årene, men kan også debutere i høyere alder. Om lag en fjerdedel av pasientene blir kronisk syke (24), og krever oppfølging av helsevesenet resten av livet. Schizofreni koster derfor samfunnet betydelige summer. I Norge ble de årlige totale kostnadene beregnet til 4 milliarder kroner i 1995 (24). Schizofreni kan sees på som et syndrom, det vil si en diagnose basert på en samling av tegn og symptomer, og ingen klart avgrenset sykdomstilstand. Det er ingen spesifikke enkeltsymptomer som ikke også kan ses ved andre psykiske lidelser (22).

Positive symptomer ved schizofreni omfatter hallusinasjoner, vrangforestillinger, avvikende adferd og tankeforstyrrelser (25). Den vanligste formen for hallusinasjoner er hørselshallusinasjoner, men kan også være relatert til syn, smak/lukt og hud.

Vrangforestillingene kan arte seg som relativt plausible for omgivelsene (pasienten hevder å ha en bestemt fysisk sykdom), andre ganger som temmelig bisarre (bortføringer av romvesener og liknende). Et viktig prinsipp er at pasienten selv opplever positive symptomer som virkelige (25).

Negative symptomer er redusert spontanitet, tap av motivasjon, apati, og manglende entusiasme (25). I tillegg kan følelsesavflating (lite ansiktsmimikk og kroppsspråk), og

tilbaketrekkning emosjonelt og sosialt, forekomme hyppig. En vanlig følelse er tap av personlighet og identitet. Mange opplever depresjoner og sterk angst. Andelen røykere blant pasienter med schizofreni er 2-3 ganger høyere enn hos befolkningen ellers (20, 26).

1.5.2 Bipolar lidelse

Bipolar lidelse ble tidligere kalt manisk depressiv lidelse, og kalles også bipolar affektiv lidelse (27). Det er diskusjon rundt diagnosekriteriene. Lidelsens variasjonsbredde kalles i blant for «det bipolare spektrum», og deles inn i flere undergrupper.

«Type I» er den klassiske varianten, med vekslinger mellom alvorlige depresjoner og maniske perioder (unormalt forhøyet stemningsleie). Denne varianten innebærer som oftest alvorlig funksjonsnedsettelse. Bipolar type I kan også bare ha maniske episoder. Det er anslått at om lag 1 % av verdens befolkning lider av bipolar lidelse type I (28).

«Type II», som opptrer noe hyppigere enn type I, har mindre uttalte maniske faser (hypomani) (27). Psykotiske symptomer sees sjelden, men de depressive episodene er like alvorlige som ved bipolar type I. Prevalensen er rundt 2-4 % (29).

Flere ting er uavklart når det kommer til årsaken til bipolar lidelse. En teori er dysfunksjon i transmisjonen av monoaminer. Lav aktivitet av serotonin (5-HT) og noradrenalin (NA) knyttes til depressive symptomer, mens økt dopamin (DA)-aktivitet i det mesolimbiske system er assosiert med maniske symptomer.

Ved legemiddelbehandling av lidelsen benyttes det vanligvis stemningsstabiliserende midler og atypiske antipsykotika (30). Mani og blandede episoder er alvorlige tilstander, som krever rask behandling for å fjerne symptomer og normalisere funksjonsnivået. Litium reduserer dødelighet og suicidalfare, i tillegg til å ha god dokumentasjon som vedlikeholdsbehandling (27). Det er også god dokumentasjon for kombinasjonsbehandling med annengenerasjons antipsykotika og valproat, eller litium, hos personer som ikke får tilstrekkelig effekt av monoterapi (27).

1.5.3 Schizoaffectiv lidelse

Schizoaffectiv lidelse har komponenter fra schizofreni og bipolar lidelse, og kjennetegnes av både schizofrenisymptomer og symptomer på mani eller depresjon (30). Symptomene ved bipolar lidelse type I og schizoaffectiv lidelse er som nevnt varierte og komplekse, og varierer betydelig fra pasient til pasient (31). Behandlingen er derfor ofte tilpasset den enkelte. Noen pasienter har overvekt av psykotiske symptomer, andre har hyppigere episoder med mani eller depresjon. De vanligste legemidlene brukt ved disse lidelsene er antipsykotika, antidepressiva, angstdempende, krampestillende og stemningsstabiliserende (31).

1.6 Antipsykotika

Inntil om lag 1950 bestod antipsykotisk behandling ofte av lukkede anstalter, tvang, utstrakt bruk av sedative legemidler samt elektrokonvulsiv terapi (32). Oppdagelsen av klorpromazin og haloperidol på femti-tallet tillot behandling i åpne psykiatriske avdelinger. Disse preparatene kalles fortsatt førstegenerasjon, eller typiske, antipsykotika (32).

1.6.1 Førstegenerasjons antipsykotika

Førstegenerasjons antipsykotika har ofte god effekt på psykotiske («positive») symptomer ved schizofreni (33). Felles for disse legemidlene er en sterk blokkerende effekt på dopamin D_2 -reseptorer (D_2 -antagonisme) (30). De vil, særlig ved høy dosering, hyppig kunne forårsake ekstrapyramidale bivirkninger (indusert parkinsonisme) (23). Eksempler på førstegenerasjons antipsykotika er klorpromazin, levomepromazin, haloperidol og flupentiksol. Disse har fortsatt en plass i behandlingen, særlig som akutt dempende ved uttalte psykoser.

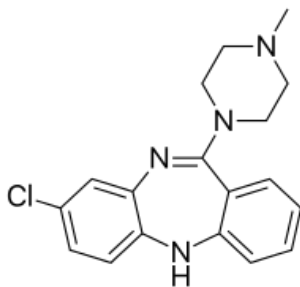
1.6.2 Annengenerasjons antipsykotika

Annengenerasjons antipsykotika, som ofte kalles «atypiske» eller «moderne», har bedre effekt på de negative symptomene (33). De har, i tillegg til D_2 -antagonistisk effekt, også effekt som serotonin $5HT_{2A}$ -antagonister (33). Annengenerasjonspreparatene har derfor mindre risiko for motoriske og psykiske bivirkninger, og foretrekkes ofte framfor førstegenerasjons antipsykotika (33). Det er også sett en gunstig effekt på kognitiv funksjon (33). Bivirkningene er hovedsakelig metabolske, som vektøkning, hyperlipidemi og glukoseintoleranse. Dette gir økt risiko for utvikling av diabetes type 2 (23). Glukoseintoleransen oppstår ikke bare som

følge av overvekt, men later til å være en direkte effekt av medikamentene (23). Vektøkningen oppleves av mange som så plagsom at de slutter med behandlingen, noe som øker faren for tilbakefall og forverret funksjon. Dette er spesielt problematisk for denne pasientgruppen, fordi schizofrenibehandling i seg selv har en betydelig andel av autoseponering (27). Pårørende kan også oppleve store belastninger når et sykt familiemedlem ikke vil følge opp behandlingen. Som et ledd i å bedre etterlevelsen blant psykiatriske pasienter, er det økende bruk av forskjellige depotformuleringer i injeksjonsform, både internasjonalt og i Norge (21).

Klozapin

Klozapin (Leponex®) er det første av de såkalt atypiske, «annengenerasjons» antipsykotika. Strukturen er vist i figur 1. Det ble utviklet på 60-tallet, og første gang markedsført i Europa i 1971 (32). Det ble imidlertid raskt oppdaget alvorlige, uønskede hendelser (leukopeni, agranulocytose som følge av benmargssuppresjon, og myokarditt/kardiomyopati). Klozapin ble til slutt trukket tilbake i 1975 (32). Inntil en av fem schizofrene pasienter kan være såkalt behandlingsresistente (15). Etter at det ble vist at klozapin var det mest effektive middelet hos denne pasientgruppen, ble det i 1989 reintrodusert i USA (32). Klozapin er blitt en modellsubstans for mange av de andre annengenerasjons antipsykotika, og er også i dag gullstandarden når det kommer til antipsykotisk effekt.



Figur 1 Klozapins struktur (32)

Det er svært strenge indikasjoner for bruk av klozapin, på grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger. Indikasjoner omfatter behandlingsresistent schizofreni, og behandling av schizofrene pasienter som ved bruk av andre antipsykotika har fått alvorlige nevrologiske bivirkninger (34).

Det er store individuelle forskjeller i respons på klozapin, og initiering og oppfølging av behandlingen er en spesialistoppgave. På grunn av de alvorlige bivirkningene, må brukerne følges opp regelmessig med blodprøver, og overvåking av antall hvite blodlegemer (WBC – White Blood cell Count) og absolutt nøytrofilitall (ANC – Absolute Neutrophile Count).

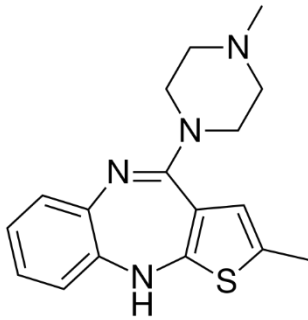
Klozapin utviser bredspektret binding til ulike reseptorer, og har kolinerger, adrenerger og serotonerger aktivitet. Klozapin har høy affinitet for 5HT_{2A}-reseptorer (32), og dette var noe av det som skilte klozapin fra de andre tilgjengelige legemidlene. Affiniteten for D₄-reseptorer er høy, men lavere på andre dopaminerger reseptorer (34). Førstegenerasjons antipsykotika har typisk >80 % binding til D₂-reseptorer (32). Ved terapeutiske konsentrasjoner bindes klozapin til 40-60 % av D₂-reseptorene, og det er denne lavere graden av binding som gjør at klozapin har lavere forekomst av ekstrapyramidale bivirkninger (34).

Moderat førstepassasjemetabolisme gjør at absolutt biotilgjengelighet er om lag 50% (tabell 14, vedlegg) (6). Proteinbindingen er høy, om lag 95% (32). Klozapin metaboliseres nesten fullstendig før utskillelse (34). Metabolismen er komplisert, og antas å skje hovedsakelig via CYP1A2 til N-demetylklozapin, og til en viss grad via CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 (35). CYP1A2-indusere, som tobakksrøyk og stort kaffekonsum, kan derfor påvirke klozapinmetabolismen, og det antas at noen av de individuelle forskjellene i respons skyldes dette (36). Klozapin metaboliseres også av CYP3A4 og FMO3 til klozapin-N-oksider, som har liten eller ingen aktivitet (35, 36). Både klozapin og N-demetylklozapin er substrater for UGT1A4, mens kun klozapin er substrat for UGT1A3 (8).

Av metabolittene er bare N-demetylklozapin funnet å være aktiv, men denne har svakere og mer kortvarig antipsykotisk effekt enn klozapin. N-demetylklozapin har mer serotonin 5HT_{2C} – antagonisteffekt enn klozapin, og det spekuleres i om dette bidrar til noen av de uønskede effektene av behandlingen (vektøkning, kramper og beinmargssuppresjon) (36). For å redusere relativ andel av den aktive metabolitten, og dermed begrense bivirkningsrisiko av klozapinbehandling, har det vært forsøkt å gi tillegg av CYP1A2-hemmer (fluvoksamin) sammen med lavere klozapindoser (36). Det er imidlertid vist i dyrestudier at bedringen i kognitiv funksjon man ofte ser ved klozapinbehandling, trolig er mediert av N-demetylklozapin via agonisme på M₁-reseptorer (37). En reduksjon i metabolittnivå ved bruk av CYP1A2-hemmer kan dermed potensielt føre til dårligere effekt på kognitive symptomer, ved for eksempel schizofreni.

Olanzapin

Olanzapin (figur 2) er et atypisk antipsykotikum, og kom på markedet i Norge i 1996 (38). Indikasjon er schizofreni og bipolar lidelse (38). Olanzapin blir brukt både ved akutte, maniske episoder, og som forebyggende behandling mot tilbakefall (38). Det er også vanlig å kombinere med stemningsstabiliserende legemidler som litium, lamotrigin og valproat.



Figur 2 Olanzapins struktur (32)

I 2016 er Zyprexa® og Olanzapin tabletter registrerte varemerker, samt smeltetablettene Zyprexa Velotab®. I tillegg til et akuttinjeksjonspreparat, finnes også depotinjeksjon tilgjengelig, Zypadhera®.

Olanzapin har sterk binding til dopamin- (D_1 , D_2 , D_4) og serotonin- (5-HT_{2A} og 5HT_{2C}) reseptorer (39). I tillegg bindes olanzapin til H_1 -, α_1 -adrenerge samt muskarinerge reseptorer. Reseptorprofilen tilsier at olanzapin har effekt ved schizofreni på både positive og negative symptomer (39).

Olanzapin har, i likhet med andre atypiske antipsykotika, lav forekomst av ekstrapyramidale bivirkninger. Behandlingen har derimot betydelig grad av metabolske bivirkninger, der vektøkning (i snitt 4 kg/10 uker) er spesielt vanlig. Man har også sett økt forekomst av diabetes II, kardiovaskulære effekter og hyperlipidemi (særlig triglyseridemi) (23).

Olanzapin er utsatt for en stor andel førstepassasjemetabolisme i lever. I mennesker er peroral biotilgjengelighet 60-80% (tabell 14, vedlegg) (40). Olanzapin metaboliseres via flere ulike systemer. UGT1A4 (direkte N-glukuronidering) og CYP1A2 (N-demetylering) er de antatt viktigste (39). Hovedmetabolitten olanzapin-10-N-glukuronid passerer i svært liten grad blod-hjernebarrieren (BBB), og antas derfor å ha liten, eller ingen farmakologisk effekt (38). CYP1A2-metabolitten N-demetylolanzapin er også antatt å ha liten farmakologisk effekt *in*

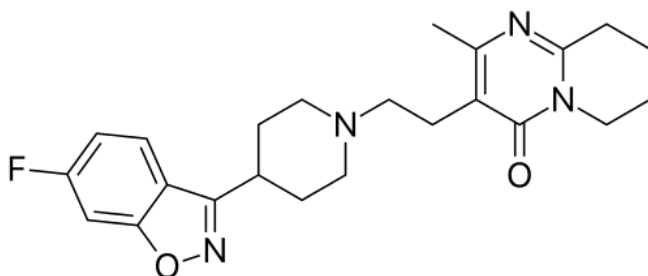
vivo (41). CYP2D6 (2-hydroksylering) og CYP3A4 (N-oksidering) er også nevnt, men det er antatt at de trolig bidrar ubetydelig *in vivo* (39).

Det er usikkert hvilken betydning FMO-enzymet (N-oksidering) har. *In vitro* er FMO3 (leverceller) og FMO1 (nyrer og tarm) vist å inneha stor metabolsk kapasitet og aktivitet, men data for betydningen *in vivo* er mangelfull (17). FMO finnes også i CNS hos mennesker. Siden olanzapin-N-oxid er mer hydrofilt enn olanzapin selv, vil transporten over BBB nedsettes. Denne mekanismen kan forårsake at olanzapin-N-oxid akkumuleres i CNS, men foreløpig vet man lite om olanzapin-N-oksids aktivitet (17).

Det er stor interindividuell variasjon i serumkonsentrasjonen etter en og samme dose av olanzapin (3). Noe av denne variasjonen skyldes genetiske faktorer, men dette er mindre studert enn de miljømessige forholdene. Det er vist at PAH i sigarettøyk reduserer serumkonsentrasjonen av olanzapin, og røykere trenger høyere doser enn ikke-røykere (12). Kvinner har høyere serumkonsentrasjon enn menn (42).

Risperidon

Risperidon (figur 3) er et annengenerasjons antipsykotikum indisert ved schizofreni, og ved moderate til alvorlige maniske episoder i forbindelse med bipolare lidelser (43).



Figur 3 Risperidons struktur (32)

Risperidon (Risperdal®) foreligger pr. 2016 som tabletter, smeltetabletter, mikstur og depotinjeksjon (Risperdal Consta®).

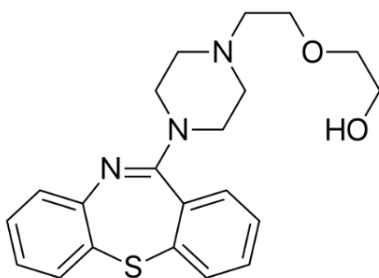
Biotilgjengeligheten er ca. 70 % etter peroral tilførsel (tabell 14, vedlegg) (43). Både risperidon og den farmakologisk aktive hovedmetabolitten 9-hydroksyrisperidon er substrater for P-glykoprotein, men risperidon blir ikke utskilt i samme grad som 9-hydroksyrisperidon. I plasma bindes begge til albumin og α_1 -surt-glykoprotein (43). Proteinbindingen er ca. 89 %

og 30 % for henholdsvis risperidon og 9-hydroksyrisperidon (5). Risperidon og 9-hydroksyrisperidon bidrar begge til antipsykotisk effekt. Metabolitten 9-hydroksyrisperidon (paliperidon) har om lag 70% og 50% av risperidons aktivitet på henholdsvis D₂-dopamin og 5-HT₂-serotoninreseptorer (44). Paliperidon er i Norge registrert (2016) som Trevicta® og Xeplion® depotinjeksjonsvæske, i andre markeder også som tablett (Invega®).

Risperidon metaboliseres hovedsakelig via CYP2D6 til 9-hydroksyrisperidon, samt i noen grad via CYP3A4 (43). CYP2D6 utviser stor farmakogenetisk variasjon (12). Hos ultrasnakk omsettere (UM – Ultra rapid Metabolisers) er metabolitt/legemiddel-ratioen i plasma 30 ganger høyere enn hos pasienter som mangler aktivt enzym (langsomme omsettere – Poor Metabolisers) for risperidon (44). Dette kan ha betydning for den aktive, kombinerte mengden av legemiddel/metabolitt i hjernen. Risperidon er tjue ganger mer lipofil enn 9-hydroksyrisperidon ved fysiologisk pH, og vil passere BBB i langt større grad (44). Siden langsomme omsettere har større andel risperidon i plasma, vil de derfor kunne oppnå høyere andel risperidon i CNS enn pasienter med to aktive genkopier (raske omsettere – Rapid metabolisers). Det er vist at langsomme omsettere av risperidon har flere bivirkninger, og har større sannsynlighet for å avslutte behandlingen, enn raske omsettere (44).

Kvetiapin

Kvetiapin (figur 4) er et atypisk antipsykotikum indisert ved schizofreni, ved behandling av moderat til alvorlig bipolar lidelse, ved behandling av depressive episoder ved bipolar lidelse samt forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse (45).



Figur 4 Kvetiapins struktur (32).

Kvetiapin er i 2016 registrert som Seroquel® og Quetiapin tablett, samt depottablettene Seroquel Depot® og Quetiapine Depot®.

Det er betydelig førstepassasjemetabolisme av kvetiapin i lever, hovedsakelig via CYP3A4, og samtidig bruk av substanser som hemmer CYP3A4 er kontraindisert (45). Kvetiapin er om lag 80 % proteinbundet i plasma (tabell 14, vedlegg). CYP3A4-metabolitten N-dealkylkvetiapin er farmakologisk aktiv hos mennesker (45). Begge har affinitet til 5HT₂-, D₁- og D₂-reseptorer i hjernen, med høyere affinitet på serotoninreseptoren (45). Kvetiapin har ingen affinitet på muskarinerge reseptorer. N-dealkylkvetiapin har derimot moderat til høy affinitet til disse, og kan gi antikolinerge effekter (45). Det er også antatt at den antidepressive effekten av kvetiapinbehandling skyldes N-dealkylkvetiapin (46, 47).

1.7 Stemningsstabiliserende legemidler

Stemningsstabiliserende legemidler har evnen til å virke forebyggende mot nye episoder av bipolar lidelse. Litium ansees som førstevalg, men også antiepileptiske legemidler som valproat og lamotrigin benyttes i utstrakt grad (48). I tillegg er det vist at enkelte annengenerasjons antipsykotika har stemningsstabiliserende egenskaper (48). Best dokumentert av disse er kvetiapin og olanzapin (48).

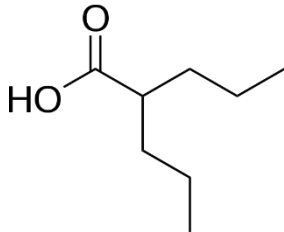
Valproat

Fra meget gammel tid har forskjellige ildelugtende og ildesmagende stoffer været anvendt som sedative midler ved nervøse og hysteriske tilstande. Blandt disse anvendes valerianepreparater stadig i udstrakt grad, i det der anvendes paa forskjellig maade fremstillede udtræk av valerianeroden. Fra klinisk side hævdes det ofte, at valerianepreparater besidder en vis sedativ virkning. Sikre objektive holdepunkter herfor foreligger dog ikke.

Farmakologi. Det teoretiske grundlag for rationel farmakoterapi, 3. udg. Knud Møller, København 1946

Valproat (valproinsyre/2-propylpentansyre – figur 5) ble første gang syntetisert fra planten Valeriana/legevendelrot (*Valeriana officinalis*) i 1882 (49). Valproat ble opprinnelig brukt som et organisk løsemiddel, inntil det i 1962-63 nærmest ved en tilfeldighet ble vist å ha krampestillende effekt hos gnagere (50, 51). De første kliniske forsøkene med natriumvalproat ble rapportert i 1964 (49). Det ble registrert som antiepileptisk legemiddel i Frankrike i 1967, i Storbritannia i 1973, og senere i over hundre andre land (52).

Valproat er et førstegenerasjons antiepileptikum med bredspektret antiepileptisk effekt, indisert ved generaliserte og partielle anfall (53). Valproat er også indisert ved behandling av akutt manisk episode ved bipolar lidelse. Det benyttes også som forebyggende behandling av bipolar lidelse når litium er kontraindisert, eller ikke tolerert (53). Valproat blir også brukt som stemningsstabiliserende legemiddel ved schizofreni og schizoaffektive lidelser, vanligvis i kombinasjon med antipsykotika (53-55).



Figur 5 Valproats struktur (56)

I Norge (2016) er Orfiril® eneste registrerte varemerke, med formuleringene enterotabletter, injeksjonsvæske, mikstur samt depotformuleringene Retard (tabletter) og Long (granulat, kapsler). Det finnes også uregistrerte preparater tilgjengelig (Deprakote®, Deprakine® og Divalproex®) (54).

Valproats virkemekanisme er ikke fullt ut kartlagt og forstått (52, 57). Det er foreslått flere forskjellige mekanismer. Det antas at effekten på bipolar lidelse skyldes både økt produksjon av gamma-aminosmørsyre/ γ -aminobutyrat (GABA) og økt GABA-aktivitet. Valproat hemmer 4-aminobutyrat aminotransferase (ABAT), og forhindrer dermed nedbrytningen av GABA i synapsespalten (50).

Valproat forhindrer hypereksibilitet i nervecellemembraner ved å blokkere ionekanaler (Na^+ , Ca^{2+} og K^+) (55). De antiepileptiske egenskapene kan skyldes effekten både på GABA-erge mekanismer og på ionekanaler. Dermed kan det eksistere både ekstracellulære (ionekanaler) og intracellulære (for eksempel GABA-syntese) virkesteder. Valproat har også effekt på andre neurotransmittere. Etter langtidsbruk med valproat er det sett økte nivåer av noradrenalin, dopamin og serotonin i ulike deler av hjernen (49, 51).

Valproinsyre er en kortkjedet fettsyre med lav vannløselighet, men natriumsaltet natriumvalproat er lettløselig i vann (50). Valproat er ionisert ved fysiologisk pH. Siden det bare er ikke-ionisert, fettløselig valproinsyre som diffunderer over cellemembraner, distribueres kun en liten del ved passiv diffusjon. Biotilgjengeligheten er om lag 100% i

mennesker (6). Valproat har en halveringstid på 14 ± 3 timer (tabell 14, vedlegg) (6). Terapeutisk konsentrasjonsområde er om lag 300-700 $\mu\text{mol/L}$. Effekt forekommer ved både lavere og høyere serumkonsentrasjon. Det er vanlig å justere dosen etter klinisk effekt, ikke serumkonsentrasjonsmålinger (54).

Valproat har høy binding (93 ± 1 %) til plasmaproteiner, mest til albumin (6). Proteinbindingen reduseres ved høyere doser, hos eldre, hos personer med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon samt ved høy andel av frie fettsyrer i serum (53, 58). Clearance øker med økende dose, på grunn av den større andelen fritt, ubundet, legemiddel (59).

Det er vist at valproat hemmer flere legemiddelmetaboliserende enzymer (57). *In vitro*-studier på humane levermikrosomer viser at valproat kompetitivt hemmer CYP2D9, og har svak hemmende effekt på CYP2C19 og CYP3A4 (35). Valproat antas å ha minimal, eller ingen, effekt på CYP1A2, CYP2D6 og CYP2E1 (60). *In vivo* er valproat vist å hemme UGT-enzymene UGT1A4 og UGT2B7 ved klinisk relevante serumkonsentrasjoner (61).

Valproat er også vist å indukere CYP3A4 ved å aktivere PXR (Pregnan X Receptor) i levercellestudier (62). Via CAR (Constitutive Androstene Receptor) oppreguleres genekspresjon for P-glykoprotein (MDR1) (62). Dette kan gi komplekse og uforutsigbare interaksjoner med andre legemidler. Valproat er imidlertid ikke vist å selv være et substrat for P-glykoprotein (62).

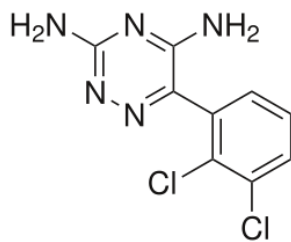
Eliminasjonen foregår hovedsakelig ved konjugering (ca. 50 %) og mitokondriell beta-oksidasjon i leverceller (ca. 40%) (57). Om lag 30-40% av konjugeringen skjer via glukuronidering, men også konjugering med karnitin, glycin og Coenzym A finner sted (57). Ved lave serumkonsentrasjoner/doser kan beta-oksidasjon være den dominerende metabolske reaksjonen, men ved terapeutiske doser er sannsynligvis glukuronidering dominerende (35). CYP-metabolisme forekommer til en viss grad, via CYP2C9, CYP2C19 og CYP2A6 (35).

Minst ti metabolitter av valproat har blitt identifisert (52). Selv om enkelte av metabolittene fra beta-oksideringen er vist å ha antikonvulsiv effekt *in vitro* og i dyremodeller, later det ikke til at metabolittene oppnår tilstrekkelig konsentrasjon i CNS til å ha effekt (8).

Lamotrigin

Lamotrigin (figur 6) er et annengenerasjons antiepileptikum som også benyttes som et stemningsstabiliserende legemiddel, til forebygging av depressive episoder hos pasienter med bipolare lidelser (63). Pr. 2016 finnes lamotrigin som Lamictal® tabletter i Norge.

Virkningsmekanismen bak den stemningsstabiliserende effekten er lite kjent, men det antas at lamotrigin har effekt på bipolare lidelser ved påvirke natriumkanaler i nervecellemembranen (63).



Figur 6 Lamotrigins struktur (64)

Lamotrigin metaboliseres ikke via CYP-enzymmer, og later heller ikke til å indusere eller hemme CYP i nevneverdig grad (65). Viktigste eliminasjonsvei er via UGT, der UGT1A3 og UGT1A4 er de antatt viktigste isoenzymene (63). Lamotrigin har en viss selvinduserende effekt via UGT (66). Det er derfor antatt at legemidler som metaboliseres via UGT1A kan påvirkes, og eksempelvis er det sett en reduksjon i serumkonsentrasjon av kvetiapin ved kombinasjonsbehandling (67). Lamotrigin antas å ikke påvirke serumkonsentrasjonene av olanzapin, clozapin, og risperidon i klinisk relevant grad (55).

Valproat hemmer som tidligere nevnt blant annet UGT1A4. Det er sett en 2-3 gangers økning i dosejustert serumkonsentrasjon (forholdstallet C/D-ratio) av lamotrigin ved samtidig bruk av valproat (68).

1.8 Kombinasjonsbehandling med stemningsstabiliserende legemidler og annengenerasjons antipsykotika

Kombinasjonsbehandling med valproat og annengenerasjons antipsykotika er vanlig for pasienter med bipolar sykdom og schizoaffektive lidelser (27). Det er anbefalt (av blant andre American Psychiatric Association) ved akutt behandling av maniske eller blandede episoder, eller ved gjennombruddsepisoder under vedlikeholdsbehandling (69). Kombinasjonen av

valproat og kvetiapin eller risperidon er vist å ha bedre effekt enn valproat alene (17). Rasjonalet for at denne typen kombinasjonsbehandling har en betydelig bedre klinisk effekt enn preparatene hver for seg, er at valproat/lamotrigin og antipsykotika har komplementære virkemekanismer mot maniske og/eller psykotiske symptomer (70). Kombinasjonsterapi kan også bedre tolererbarheten og etterlevelsen, fordi man kan dosere lavere sammenliknet med monoterapi-doser.

Enhver medikamentell behandling ved psykiatriske lidelser har imidlertid potensiale for alvorlige bivirkninger. Deltakere i randomiserte, kontrollerte studier i utviklingsfasen av et legemiddel vil alltid bare være et lite utvalg av pasientpopulasjonen legemidlene etter godkjenning vil benyttes på i klinisk praksis. Bivirkningsprofilen er i utgangspunktet ikke fullstendig kartlagt, og ved kombinasjonsbehandling vil det være store muligheter for uforutsette hendelser.

Økt kunnskap om hvordan kombinasjonsbehandling med valproat eller lamotrigin potensielt påvirker serumkonsentrasjonen av ulike antipsykotika, er derfor høyst relevant. Det store datamaterialet tilgjengelig fra biobanker med serumkonsentrasjonsmålinger, representerer en mulighet til å studere disse problemstillingene i en naturalistisk setting.

1.8.1 Rapporterte effekter av valproat på serumkonsentrasjonen av antipsykotika

Valproat og klozapin

Det er publisert motstridende, og inkonsekvente, resultat rundt valproats effekt på serumkonsentrasjonen av klozapin. Både økt, redusert og uendret serumkonsentrasjon er nevnt i litteraturen (35, 40, 71). Flere av disse studiene er små, og har ikke tatt hensyn til mulige konfunderende variabler som røykestatus. Diaz et al. fant, i en studie som tok høyde for røykestatus, at totalkonsentrasjonen av klozapin + N-demetylklozapin var 27 % lavere hos pasienter komedisinert med valproat (35). Den diskuterer også om valproat virker induserende på klozapinmetabolismen hos røykere, mens for ikke-røykere er effekten hemmende. Både CYP1A2, CYP3A4 og UGT foreslås som mulige involverte enzymsystemer (35).

Valproat og olanzapin

Det er, i en tidligere studie ved Senter for Psykofarmakologi, vist at valproat senker serumkonsentrasjonen av olanzapin med om lag 30 %, noe som omtrent tilsvarer den effekten røyking har på olanzapineksponeringen (68). Andre, mindre studier, rapporterer også om en senkning av olanzapinkonsentrasjonen med inntil 50 % (72, 73). Det er usikkerhet rundt mekanismene rundt denne interaksjonen, men det har blitt diskutert om nedsatt konsentrasjon skyldes valproat-indusert metabolisme av CYP- og/eller UGT-systemene (40, 68).

Valproat og risperidon

Risperidon metaboliseres hovedsakelig via CYP2D6 og i mindre grad CYP3A4 til 9-hydroksyrisperidon, som utviser lignende farmakodynamiske egenskaper som modersubstansen. Denne metabolitten blir også markedsført som eget legemiddel; paliperidon (Xeplion®). I interaksjonsstudier er det vanlig å betrakte en eventuell endring i summen av risperidon + 9-hydroksyrisperidon som det klinisk relevante «endepunktet». Det finnes enkelte, små, studier som har sett på kombinasjonen risperidon og valproat, men de har ikke funnet at valproat har signifikant effekt på serumkonsentrasjonen av risperidon (40). CYP2D6, risperidons viktigste metabolismevei, regnes for å ikke være induserbart. Valproat er så langt antatt å ha liten, eller ingen, effekt på CYP2D6 (40).

Valproat og kvetiapin

Det er publisert to studier som har undersøkt effekten av valproat på serumkonsentrasjon av kvetiapin, men disse hadde sprikende resultater (40, 74). Den ene studien fant en gjennomsnittlig økning i C/D-ratio av kvetiapin på nærmere 80 % (74), mens en annen studie ikke kunne påvise noen signifikant endring i kvetiapinkonsentrasjon ved kombinert bruk av valproat (40). Begge studiene inkluderte et relativt begrenset antall pasienter, og ingen målte metabolitt(er) av kvetiapin.

1.8.2 Rapporterte effekter av lamotrigin på serumkonsentrasjonen av antipsykotika

Selv om lamotrigin i mange år har vært benyttet innen psykiatri som stemningsstabiliserende legemiddel hos pasienter med maniske og/eller psykotiske symptomlidelser, har det i liten grad blitt undersøkt i hvilken grad lamotrigin potensielt interagerer med antipsykotika (66). *In*

vitro-resultater har i liten grad blitt bekreftet ved studier i mennesker (66). To studier, basert på data fra TDM, viste henholdsvis 58 % lavere og 17 % lavere C/D-ratio av kvetiapin ved kombinasjonsbruk med lamotrigin (67, 75). Det ble antydnet at denne senkningen kunne skyldes økt glukuronidering av kvetiapin (67). Klozapin, olanzapin og risperidon blir i stor grad metabolisert via oksidativ metabolisme, men også via glukuronidering (66). Interaksjonseffekter mellom lamotrigin og ulike antipsykotika kan derfor ikke utelukkes.

1.9 Hensikt

Til tross for utstrakt kombinasjonsbehandling av valproat og/eller lamotrigin med antipsykotika, er potensielle interaksjoner mellom disse legemidlene lite studert. Det finnes interaksjonsstudier, men disse rapporterer til dels motstridende resultater, basert på begrensede pasientmaterialer, og har i varierende grad korrigert for andre faktorer som røykestatus, alder og kjønn.

Hensikten med denne masteroppgaven var å undersøke effekten av tilleggsmedisinering av henholdsvis valproat eller lamotrigin på serumkonsentrasjonen av ulike atypiske antipsykotika og aktuelle metabolitter i et stort pasientmateriale, der det kunne korrigeres for andre potensielle faktorer av betydning for farmakokinetisk variasjon, som kjønn, alder og røykestatus.

2 Materiale og metode

Oppgaven tok utgangspunkt i retrospektive serumkonsentrasjonsanalyser av aktuelle antipsykotika hentet ut fra databasen ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, Oslo. Databasen inneholder pasientprøver fra hele Norge, men med overvekt fra den sørøstlige delen av landet. Prøvene kommer hovedsakelig fra pasienter med psykiatriske diagnoser, og rekvireres fra primærhelsetjenesten, institusjoner og sykehus. Det ble ikke tatt nye pasientprøver, innhentet ytterligere informasjon fra rekvirent/pasient, eller gjennomført utvidede/andre analyser i forbindelse med denne studien.

For å vurdere eventuelle interaksjonseffekter, ble dosejustert serumkonsentrasjon (C/D-ratio) av antipsykotika definert som primært endepunkt. Statistisk analyse av dataene ble gjort med en regresjonsanalyse (variant av generalisert lineære modeller) som tillater inklusjon av flere prøver fra samme pasient (linear mixed model), utført i SPSS v. 21.0.0.2 (IBM).

Studien tok utgangspunkt i et datamateriale REK har godkjent til bruk i et forskningsprosjekt der hensikten var å undersøke effekten av alder på serumkonsentrasjon av antipsykotika (REK-nummer 2010/394b). Når disse dataene hentes ut, har man også tilgang til bruk/måling av andre legemidler, og i dette masterprosjektet ble informasjon om komedikasjon med valproat, lamotrigin (eller ingen av disse) benyttet. I tillegg til REK-godkjenning, var studien også godkjent av Forskningsutvalget ved Diakonhjemmet Sykehus.

2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

2.1.1 Inklusjonskriterier

Prøver ble inkludert etter kriteriene «pasienter av begge kjønn, som innenfor søkeperioden fikk vedlikeholdsbehandling med ett av virkestoffene klozapin, olanzapin, kvetiapin eller risperidon i kombinasjon med valproat eller lamotrigin, eller som monoterapi».

2.1.2 Eksklusjonskriterier

Prøver ble fjernet fra datamaterialet etter eksklusjonskriteriene angitt under.

- pasienter med alder under 18
- dosering av antipsykotisk legemiddel utenfor doseområdet ved hovedindikasjon (schizofreni)
- parenteral behandling (intramuskulære injeksjoner eller depot-injeksjoner)
- prøvetaking <10 timer etter siste doseinntak for klozapin, olanzapin og risperidon, <18 timer for kvetiapin
- prøvetaking >26 timer etter siste doseinntak
- oppgitt samtidig bruk av kjente CYP-hemmere og indukere
- prøven tatt mindre enn fem dager etter oppgitt doseendring eller oppstart (likevektsbetingelser)
- manglende pasientopplysninger, «tid siden siste dose», ubekreftet røykestatus for klozapin og olanzapin
- mistenkt sviktende etterlevelse oppgitt som årsak til prøvetaking
- Konsentrasjoner lavere enn deteksjonsgrensen, eller prøver der det ikke ble påvist aktuell analytt(er)
- Alle kvetiapin-prøver som ikke var bekreftet «Seroquel depot®»

2.2 Data og datainnsamling

Det ble gjort søk for å identifisere serumkonsentrasjoner av antipsykotika hos pasienter i tre ulike subgrupper: i) antipsykotika i kombinasjon med valproat, ii) antipsykotika i kombinasjon med lamotrigin og iii) antipsykotika uten kjent komedikasjon med stemningsstabiliserende legemidler. Se tabell 1. Det ble gjennomført databasesøk fra 1.1.2007 til 31.5.2016. Søket ble utført i perioden februar-mai 2016. Swisslab-modulene «Labor-Psycho» og «Statistics» (Roche diagnostics IT solutions, v.13.1.0) ble brukt til å hente ut

informasjon om serumkonsentrasjon av antipsykotika og metabolitter, samt dosering (tabell 2), prøvetidspunkt, røykestatus, alder og kjønn hos pasienter som samtidig ble analysert for valproat eller lamotrigin. Prøver med lamotrigin og valproat ble bare inkludert i studien i de tilfellene det ble påvist analytt over kvantifiseringsgrensen. Dataene ble validert ved manuell kontroll av rekvisisjonsskjemaer ved hjelp av søkefunksjonen i Swisslab.

Tabell 1. Gruppestruktur

Valproat	Lamotrigin	Monoterapi
CLO + VAL	CLO + LAM	CLO
OLZ + VAL	OLZ + LAM	OLZ
RIS + VAL	RIS + LAM	RIS
QUE* + VAL	QUE* + LAM	QUE*

CLO – klozapin. VAL – valproat. LAM – lamotrigin. OLZ – olanzapin. RIS – risperidon. QUE – kvetiapin.
*Seroquel depot®

Tabell 2. Krav til døgndosering for inklusjon av prøver

Virkestoff	Døgndose (kun peroral dosering)
Klozapin (CLO)	100 mg - 900 mg
Olanzapin (OLZ)	5 mg – 20 mg
Risperidon (RIS)	1 mg - 6 mg
Kvetiapin (QUE)	150 mg - 800 mg (<i>kun Seroquel depot</i>)
Valproat (VAL)	Enhver dosering
Lamotrigin (LAM)	Enhver dosering

2.2.1 Dataregistrering og målevariable

Variasjon, som følge av ekstremverdier / «uteliggere», kan påvirke resultatene, og vanskeliggjøre tolkningen av eventuelle funn. Det ble foretatt manuell kontroll av uteliggere ved hjelp av rekvisisjonskjemaene lagret i Swisslab. Prøver med de 5 % høyeste og 5 % laveste C/D-ratio-verdiene (≤ 5 -persentil, ≥ 95 -persentil) ble undersøkt. Prøvene ble fjernet hvis årsaken til ekstremverdien var å finne blant eksklusjonskriteriene. Ekstremverdier uten åpenbar eksklusjonsgrunn ble værende i datamaterialet.

For kvetiapin var opprinnelig intensjon å undersøke eventuelle interaksjonseffekter for både tabletter og depottabletter. Det viste seg imidlertid å være store unøyaktigheter i de utfylte rekvisisjonskjemaene, og dette gjorde det vanskelig å finne en robust måte og skille brukere av tabletter fra brukere av depottabletter på. Kvetiapin har relativt kort halveringstid (tabell 14, vedlegg). Prøvetaking hos pasienter behandlet med vanlige tabletter vil dermed kunne medføre større spredning i minimumskonsentrasjoner (trough). Kun inklusjon av prøver fra depottabletter vil derfor sannsynligvis gjøre resultatene mindre følsom for denne effekten. Det ble derfor valgt å gå videre med søk etter prøver der behandlingen var bekreftet Seroquel depot®.

2.2.2 Kartlegging av røykestatus

Blant pasienter behandlet med enten klozapin eller olanzapin var det nødvendig å kartlegge røykevaner, ettersom dette er kjent å ha stor innvirkning på serumkonsentrasjonen av disse legemidlene. Røyking har imidlertid liten eller ingen effekt på serumkonsentrasjonen av risperidon og kvetiapin (74). Informasjon om pasienten røyker eller ikke, blir registrert ved at rekvirerende lege krysser av for «røyk» eller «ikke-røyk» ved utfylling av prøverekvisisjonskjemaet. Informasjonen skannes ved mottak av prøven, og lagres i databasen sammen med andre pasientopplysninger. For klozapin og olanzapin ble det kun inkludert prøver der rubrikken «røyk» eller «ikke-røyk» faktisk var fylt ut.

2.2.3 Samtidig bruk av CYP-hemmere

Flere hemmere av CYP-enzymmer kan påvirke serumkonsentrasjonen av de inkluderte legemidlene (12). En oversikt er vist i tabell 3.

Tabell 3. CYP-hemmere

Virkestoff	CYP	CYP-hemmer
Klozapin	1A2	Fluvoksamin, ciprofloksazin
Olanzapin	1A2	Fluvoksamin, ciprofloksazin
Risperidon	2D6	Paroksetin, fluvoksamin, fluoksetin, levomepromazin, bupropion
Kvetiapin	3A4	Proteasehemmere, antifungalmidler og makrolidantibiotika

Ref. www.cyp450.no og (76)

Dersom det ved den manuelle valideringen ble oppdaget komedisinering med kjente og klinisk relevante CYP-hemmere, ble disse prøvene ekskludert.

2.2.4 Samtidig bruk av enzymindusere

Karbamazepin, fenytoin og fenobarbital er uspesifikke indukere av legemiddelmetaboliserende enzymer (12). Komedisinering med noen av disse vil potensielt redusere serumkonsentrasjonen av klozapin, olanzapin og kvetiapin. For olanzapin er det eksempelvis sett opp mot 70% reduksjon ved samtidig bruk av karbamazepin (77). Prøver med angitt komedikasjon av slike legemidler ble ekskludert under den manuelle valideringen.

2.3 Serumkonsentrasjonsmålinger

2.3.1 Analysemetoder

Serumkonsentrasjon av klozapin, kvetiapin, olanzapin, risperidon samt metabolitter av klozapin, kvetiapin og risperidon ble bestemt med validerte analysemetoder ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus. Avdelingen er akkreditert etter ISO 15189-standard, og alt analysearbeid har blitt gjort av metodespesialister som del av rutinemessig

terapeutisk legemiddelmonitorering. Det var mindre endringer i instrumenter og metoder gjennom prøveperioden, men det har ved slike endringer blitt gjennomført kryssvalidering.

Prøveopparbeidelsen ble gjort med proteinfelling. Prøvematerialet var 500 µl serum som ble tilsatt 1000 µl miks av acetonitril og internstandard (promazin). Dette ble blandet på mikser, kjølt ned ved -20°C i 10 minutter, og deretter sentrifugert i 10 minutter (1800 G, -2°C). Det ble avpipettert 100 µl supernatant til prøveglass som ble satt i autosampler (5°C).

Separasjon av analytter ble gjennomført med Aquity Ultra-high Performance Liquid Chromatography (UPLC) væskechromatograf (Waters, USA). Analysekolonnen var BEH 100 x 1,0 mm RP18, 1.7 µm partikkelstørrelse (Waters, USA). Mobil fase (40°C) bestående av ammoniumacetatbuffer (pH 4,8) med gradienteluering fra 18-45 % acetonitril, 0,2 ml/min. Total analysetid 5 minutter. Alle reagenser var levert av Sigma-Aldrich.

Deteksjon ble gjort med Micromass Quattro Premier (Waters, USA) tandem massespektrometer (MS). Denne var stilt inn med multiple reaction monitoring (MRM) i ESI-positiv modus. Retensjonstider, kalibreringskurver og masseoverganger for analyttene er oppgitt i tabell 4. Intra- og interdagvariasjon for alle analytter var <15 %.

Tabell 4. Analytter

Analytt	Retensjonstid	Masseovergang (m/z)	Kalibreringskurve / måleområde
Klozapin	2,1 min	m/z 327->270	100-3500 nmol/L
N-demetylklozapin	1,9 min	m/z 313->270	100-2500 nmol/L
Olanzapin	1,5 min	m/z 313->256	10-400 nmol/L
Risperidon	1,6 min	m/z 411->191	1-100 nmol/L
9-hydroksyrisperidon	1,3 min	m/z 427->207	5-150 nmol/L
Kvetiapin	2,1 min	m/z 384->253	40-1200 nmol/L
N-dealkylkvetiapin	1,9 min	m/z 296->212	50-1500 nmol/L
Promazin (intern standard)	2,2 min	m/z 285->212	-
<i>Lamotrigin*</i>			<i>4-50 µmol/L</i>
<i>Valproat*</i>			<i>200-800 µmol/L</i>

*Valproat og lamotrigin ble kun brukt for å påvise inntak.

Tabell 5. Terapeutisk referanseområde for de inkluderte legemidlene

Terapeutisk referanseområde		
Klozapin	350–600 ng/mL	200 – 2000 nmol/L
Olanzapin	20–80 ng/mL	30 – 200 nmol/L
Totalrisperidon	20–60 ng/mL	30 – 120 nmol/L
Kvetiapin	100–500 ng/mL	100 – 800 nmol/L
<i>Valproat*</i>	50–100 µg/mL	300 – 900 µmol/L
<i>Lamotrigin</i>	3–14 µg/mL	10 – 40 µmol/L

*psykiatrisk indikasjon Verdier hentet fra (6), samt nettsider Senter for Psykofarmakologi

2.4 Statistisk analyse

Alle forklaringsvariablene i regresjonsmodellen ble kodet som kategoriske variabler (dummy-variable) med to utfall (bruk av valproat, bruk av lamotrigin, kjønn, sigarettøyking).

Pasientpopulasjonen i studien ble definert som «voksen og gammel», etter WHO's definisjon om at en «eldre person» er 65 år eller eldre (78). Pasientenes alder ble gjort om fra en kontinuerlig variabel til en kategorisk variabel, med to utfall (18-64 år, ≥65 år).

2.4.1 Linear mixed model - generaliserte lineære blandede modeller – GLMM

Formålet med studien var å vurdere effekten av blant annet valproat- og lamotriginbruk, kjønn og alder (uavhengige variable/forklaringsvariable) på dosejusterte serumkonsentrasjonsmålinger av ulike antipsykotika og deres metabolitter (avhengig variabel / utfallsvariabel). Vanligvis ville dette kunne gjøres med en multippel regresjonsanalyse eller ANOVA. Siden datasettene i denne studien inkluderer flere målinger per pasient (korrelerte observasjoner), måtte det i stedet benyttes en variant av generaliserte lineære modeller (GLM). Generaliserte lineære blandede modeller (Generalized Linear Mixed Model - GLMM) tar høyde for denne typen data, og ble derfor valgt som statistisk analysemetode i SPSS. Modellen isolerer effekten av hver enkelt forklaringsvariabel som inkluderes i analysen.

Dosejustert serumkonsentrasjon (C/D-ratio; nM/mg/døgn) av klozapin, N-demetylklozapin, olanzapin, kvetiapin, N-dealkylkvetiapin, «totalrisperidon» (risperidon+metabolitten 9-hydroksyrisperidon), risperidon, og 9-hydroksyrisperidon ble satt som avhengig variabel i hver sin GLMM-modell.

Komedikasjon med valproat, komedikasjon med lamotrigin, kjønn, aldersgruppe og røykestatus (for klozapin og olanzapin) ble inkludert som uavhengige variable/forklaringsvariable. Alle kovariater ble inkludert i hver analyse, uavhengig av signifikans. Statistisk signifikans ble ansett som $p < 0,05$.

Tidsdifferansen mellom siste dose og prøvetaking vil også påvirke C/D-ratio, og det ble valgt å korrigere for tidsdifferansen ved å inkludere den som en tilfeldig variabel. SPSS-modellen vil dermed korrigere for tidspunktet mellom siste dose og prøvetaking, men ikke presentere statistikk for den.

3 Resultater

3.1 Inkludert datamateriale

Totalt ble 2578 målte serumkonsentrasjoner av antipsykotika/metabolitter, med tilhørende opplysninger fra i alt 1344 pasienter, inkludert i studien. Tabell 6 summerer antall pasienter/målinger for ulike antipsykotika, inkludert demografiske data innad i gruppene. Det ble inkludert flest pasienter med en eller flere serumkonsentrasjonsmålinger av olanzapin (n=585) samtidig som antall målinger per pasient var høyest for klozapin, med 799 målinger blant 262 inkluderte pasienter (tabell 6). Median alder var relativt lik mellom de ulike antipsykotikagruppene, men andelen kvinner var høyere for risperidon og kvetiapin sammenlignet med klozapin og olanzapin. Andelen pasienter ≥ 65 år var høyere for olanzapin og risperidon enn for klozapin og kvetiapin.

For klozapin og olanzapin ble røykevaner også kartlagt, og det var overvekt av røykere i begge gruppene. I klozapingruppen var om lag 61 % røykere, mens tilsvarende andel var ca. 56 % i olanzapingruppen (tabell 6). Aldersgruppen 65 år eller eldre var størst i olanzapin- og risperidon-gruppene, med henholdsvis 15 % og 15,5 % av totalt antall pasienter.

Tabell 6. Oversikt over antall pasienter og målinger inkludert i studien fordelt på de ulike antipsykotikagruppene, samt informasjon om dosering, alder, kjønn og røykestatus

	Klozapin	Olanzapin	Risperidon	Kvetiapin*
Antall prøver (pasienter)	799 (262)	829 (585)	663 (316)	287 (181)
Median alder, år	43 (18-81 ^{**})	46 (18-91 ^{**})	46 (19-91 ^{**})	42 (18-88 ^{**})
Median dose, mg	400 (100-900 [§])	15 (7,5-20 [§])	3 (1-6 [§])	500 (150-800 [§])
Menn, antall (%)	149 (57)	307 (52,5)	134 (42)	73 (40)
Kvinner, antall (%)	113 (43)	278 (47,5)	182 (58)	108 (60)
Aldersgruppe 18-64 år (%)	244 (93)	497 (85)	267 (84,5)	165 (91)
Aldersgruppe ≥ 65 år (%)	18 (7)	88 (15)	49 (15,5)	16 (9)
Røyk, antall (%)	161 (61)	326 (56)		
Ikke-røyk, antall (%)	101 (39)	259 (44)		

Alder og kjønnsfordeling basert på pasientmaterialet. *Seroquel depot. **Spredning i alder. [§]Spredning i døgndose.

I tabell 7 er det inkluderte datamaterialet splittet opp i subgrupper jfr. kombinasjonsbehandling med valproat, lamotrigin (testgrupper) eller antatt «monoterapi» (kontrollgruppe).

Tabell 7. Oversikt over antall prøver og pasienter inkludert i studien for de ulike antipsykotika, fordelt på valproat, lamotrigin og monoterapi (kontroll). For klozapin og olanzapin vises også oversikt over bekreftet røykestatus.

	Valproat		Lamotrigin		Monoterapi (kontroll)	
	Røyk	Ikkerøyk	Røyk	Ikkerøyk	Røyk	Ikkerøyk
Klozapin, prøver (pasienter)	77 (31)	25 (13)	122 (28)	86 (24)	341 (94)	148 (72)
Olanzapin, prøver (pasienter)	136 (83)	79 (44)	90 (73)	78 (57)	236 (181)	210 (147)
Risperidon, prøver (pasienter)	206 (105)		390 (160)		67 (51)	
Kvetiapin*, prøver (pasienter)	27 (20)		51 (36)		209 (125)	

*Seroquel depot

Blant klozapin- og olanzapin-behandlede pasienter var det større andel røykere enn ikke-røykere i alle kategorier (tabell 7). Færrest antall prøver (25) og pasienter (13) finnes blant bekreftet ikke-røykende som fikk kombinasjonsbehandling med klozapin og valproat. Flest prøver (390) finnes blant pasienter som fikk kombinasjonsbehandling med lamotrigin og risperidon. Høyest antall pasienter (181) er i gruppen bekreftet røykende som fikk olanzapin som monoterapi.

Det ble gjort en enkel sammenlikning av gjennomsnittlig antipsykotikadosering mellom valproat-, lamotrigin- og monoterapigruppene, uten at det ble funnet relevante forskjeller. Se tabell 12, vedlegg. Gruppen som fikk klozapin og valproat hadde i gjennomsnitt 2,2 serumkonsentrasjonsmålinger/pasient. I gruppen som fikk klozapin og lamotrigin, var snittet 4 målinger/pasient. Olanzapinpasienter hadde i gjennomsnitt 1,3 målinger i lamotrigingruppen, mot 1,7 i valproatgruppen. Se tabell 13, vedlegg.

3.2 Estimert effekt av valproat og lamotrigin på serumkonsentrasjon av antipsykotika og metabolitter

Klozapin og N-demetylklozapin

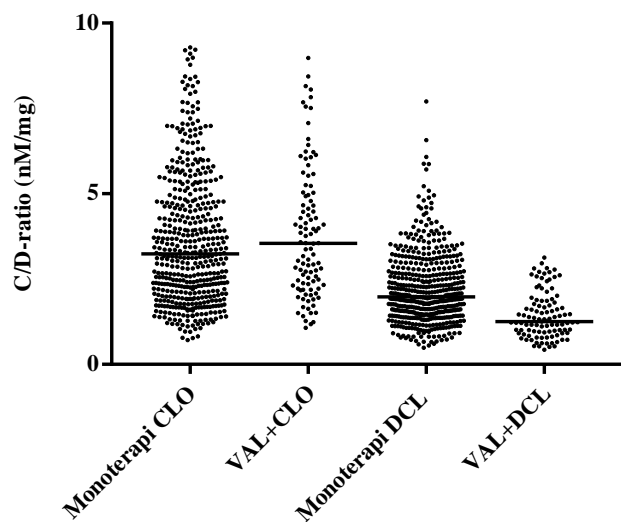
Resultatene fra mixed model-analysen er vist i tabell 8.

Tabell 8. Estimerte effekter av valproat, lamotrigin samt kovariater (røyk, alder og kjønn) på dosejustert serumkonsentrasjon (C/D-ratio) av klozapin (CLO), N-demetylklozapin (DCL) samt metabolsk ratio (DCL/CLO) i multivariatanalyser. Angitt prosentvis endring av den enkelte variabel er et gjennomsnittsestimat (med standardavvik) fra mixed model-analyse.

	C/D-ratio CLO		C/D-ratio DCL		Ratio DCL/CLO	
	% endring (SD, %)	p	%	p	%	p
Valproat	2 % (±9)	0,697	-25 % (±8)	<0,001	-27 % (±7)	<0,001
Lamotrigin	6 % (±8)	0,112	2 % (±8)	0,592	1 % (±6)	0,722
Røyk	-23 % (±7)	<0,001	-18 % (±7)	<0,001	9 % (±6)	0,008
Alder ≥65	36 % (±18)	<0,001	34 % (±16)	<0,001	-4 % (±12)	0,474
Kvinne	30 % (±12)	<0,001	24 % (±12)	<0,001	-9 % (±8)	0,023

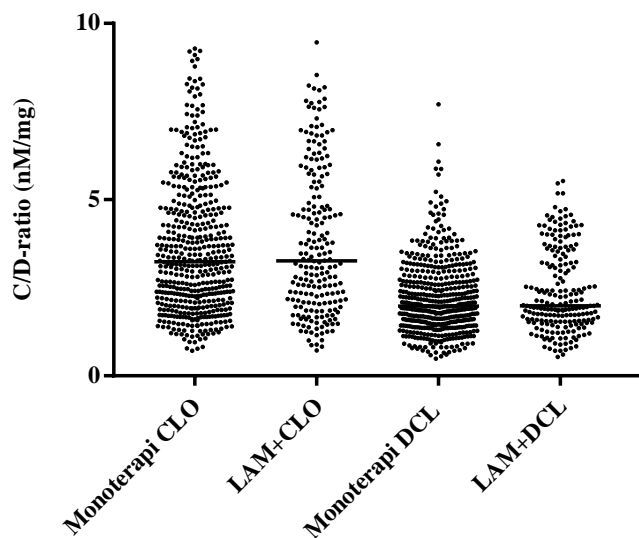
CLO – klozapin. DCL – N-demetylklozapin. SD – standardavvik.

Det ble ikke observert noen signifikant endring i C/D-ratio av klozapin hos pasienter kombinasjonsbehandlet med valproat, sammenliknet med monoterapi/referansegruppen. For metabolitten N-demetylklozapin ble det sett en signifikant reduksjon i C/D-ratio (-25 %, $p < 0,001$) Det ble tilsvarende estimert en signifikant nedgang i metabolittforholdet (N-demetylklozapin/klozapin) på 27 % hos valproatbehandlede pasienter sammenliknet med kontrollgruppen ($p < 0,001$, tabell 8). Figur 7 viser spredningsplott over C/D-ratio for klozapin og metabolitt i monoterapi, sammenliknet med kombinasjonsbruk med valproat.



Figur 7. Spredningsplott over dosejustert serumkonsentrasjon for klozapin og N-demetylklozapin i monoterapi, samt ved bruk av valproat. Linje indikerer median observasjon. 6 observasjoner var over aksens skala, og ble utelatt av visuelle hensyn. CLO – klozapin. VAL – valproat. DCL – N-demetylklozapin.

Komedisinering med lamotrigin viste mindre, ikke signifikante, endringer i C/D-ratio av klozapin og N-demetylklozapin (henholdsvis +6 %, $p > 0,1$ og +2 %, $p > 0,5$, tabell 8). Figur 8 viser spredningsplott over C/D-ratio for klozapin og metabolitt i monoterapi, sammenliknet med kombinasjonsbruk med lamotrigin.



Figur 8. Spredningsplott over dosejustert serumkonsentrasjon for klozapin og N-demetylklozapin i monoterapi, samt ved bruk av lamotrigin. Linje indikerer median observasjon. 8 observasjoner var over aksens skala, og ble utelatt av visuelle hensyn. CLO – klozapin. LAM – lamotrigin. DCL – N-demetylklozapin.

Olanzapin

Resultatet fra mixed model-analysen er vist i tabell 9.

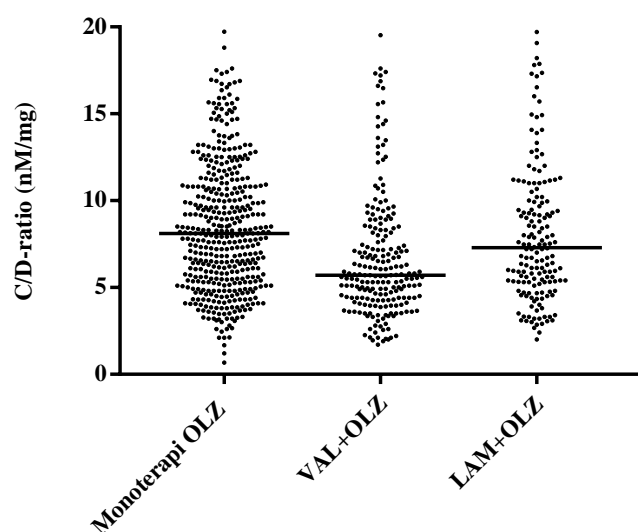
Tabell 9. Estimerte effekter av valproat, lamotrigin samt kovariater (røyk, alder og kjønn) på dosejustert serumkonsentrasjon (C/D-ratio) av olanzapin (OLZ). Angitt prosentvis endring av den enkelte variabel er et gjennomsnittsestimat (med standardavvik) fra mixed model-analyse.

C/D-ratio olanzapin		
	% endring (SD, %)	p
Valproat	-22 % (±8)	<0,001
Lamotrigin	-4 % (±8)	0,238
Røyk	-31 % (±6)	<0,001
Alder ≥65	32 % (±10)	<0,001
Kvinne	11 % (±8)	0,003

SD – standardavvik.

Det ble sett en signifikant reduksjon i C/D-ratio hos olanzapin-pasienter samtidig behandlet med valproat (-22 %, $p < 0,001$), sammenliknet med de som ikke fikk valproat (tabell 9).

Komedikasjon med lamotrigin førte ikke til signifikant endring i C/D-ratio for olanzapin, sammenliknet med de som ikke fikk lamotrigin ($p > 0,2$). Figur 9 viser spredningsplott over C/D-ratio for olanzapin i monoterapi, sammenliknet med komedikasjon med enten valproat eller lamotrigin.



Figur 9. Spredningsplott over dosejustert serumkonsentrasjon for olanzapin monoterapi, samt ved bruk av valproat eller lamotrigin. Linje indikerer median observasjon. 16 observasjoner var over aksens skala, og ble utelatt av visuelle hensyn. OLZ – olanzapin. VAL – valproat. LAM – lamotrigin.

Totalrisperidon, risperidon og 9-hydroksyrisperidon

Resultatet fra mixed model-analysen er vist i tabell 10.

Tabell 10. Estimerte effekter av valproat, lamotrigin samt kovariater (alder og kjønn) på dosejustert serumkonsentrasjon (C/D-ratio) av totalrisperidon (SumR), risperidon (RIS), 9-hydroksyrisperidon (9OH) og metabolsk ratio (9OH/RIS). Angitt prosentvis endring av den enkelte variabel er et gjennomsnittsestimat (med standardavvik) fra mixed model-analyse.

	C/D-ratio SumR		C/D-ratio RIS		C/D-ratio 9OH		Ratio 9OH/RIS	
	% endring (SD, %)	p	%	p	%	p	%	p
Valproat	4 % (±14)	0,573	9 % (±32)	0,594	1 % (±14)	0,876	-34 % (±36)	0,067
Lamotrigin	6 % (±14)	0,329	36 % (±36)	0,045	-5 % (±14)	0,511	-49 % (±12)	0,003
Alder ≥65	36 % (±16)	<0,001	27 % (±34)	0,118	40 % (±18)	<0,001	20 % (±30)	0,687
Kvinne	13 % (±10)	0,008	15 % (±24)	0,212	12 % (±12)	0,028	5 % (±14)	0,722

SumR – totalrisperidon (RIS+9OH). RIS – risperidon. 9OH – 9-hydroksyrisperidon. SD – standardavvik.

Kombinasjonsbehandling med valproat førte ikke til signifikant endring i C/D-ratio for totalrisperidon, risperidon eller 9-hydroksyrisperidon. Det ble sett en endring i forholdet

mellom metabolitt og modersubstans hos de som fikk valproat (-34 %) sammenlignet med de som ikke fikk valproat, men denne var ikke signifikant (p=0,067).

Det ble vist at komedisinering med lamotrigin gav en signifikant økning i C/D-ratio for risperidon (+36 %, p=0,045). Forholdet mellom C/D-ratioene for metabolitten 9-hydroksyrisperidon og risperidon ble signifikant redusert (-49 %, p=0,003).

Kvetiapin (Seroquel depot®) og N-dealkylkvetiapin

Resultatet fra mixed model-analysen er vist i tabell 11.

Tabell 11. Estimerte effekter av valproat, lamotrigin samt kovariater (alder og kjønn) på dosejustert serumkonsentrasjon (C/D-ratio) av kvetiapin (QUE), N-dealkylkvetiapin (DAQ) og metabolsk ratio (DAQ/QUE). Angitt prosentvis endring av den enkelte variabel er et gjennomsnittsestimat (med standardavvik) fra mixed model-analyse.

	C/D-ratio QUE		C/D-ratio DAQ		Ratio DAQ/QUE	
	% endring (SD, %)	p	%	p	%	p
Valproat	-8 % (±26)	0,539	-33 % (±16)	<0,001	+16 % (±32)	0,317
Lamotrigin	-3 % (±22)	0,772	+5 % (±16)	0,519	+20 % (±28)	0,137
Alder ≥65	+50 % (±40)	0,011	+15 % (±24)	0,206	-9 % (±34)	0,597
Kvinne	-23 % (±18)	0,008	+13 % (±16)	0,089	+46 % (±26)	0,001

QUE - kvetiapin. DAQ – N-dealkylkvetiapin. SD – standardavvik.

Samtidig bruk av valproat førte til signifikant reduksjon (-33 %, p<0,001) av C/D-ratio for metabolitten N-dealkylkvetiapin, men gav ikke signifikant endring av modersubstansen kvetiapin (p>0,5).

Komedikasjon med lamotrigin gav ikke signifikante endringer i C/D-ratio for kvetiapin (p>0,7) eller N-dealkylkvetiapin (p>0,5).

3.3 Estimert effekt av kjente kovariater

Røykestatus

Sigarettrøyking førte til redusert C/D-ratio av både klozapin og N-demetylklozapin med henholdsvis -23 % ($p < 0,001$) og -18 % ($p < 0,001$), sammenliknet med ikke-røykere. Det ble også vist en liten, men signifikant, økning i ratioen metabolitt/modersubstans av klozapin (+9 %, $p = 0,008$) hos røykere (tabell 8). Røykende pasienter hadde, sammenliknet med ikke-røykende, en estimert reduksjon i C/D-ratio for olanzapin på -31 % ($p < 0,001$) (tabell 9).

Alder

Eldre pasienter (≥ 65 år) hadde signifikant høyere C/D-ratio av klozapin (+36 %, $p < 0,001$), N-demetylklozapin (+34 %, $p < 0,001$) (tabell 8) og olanzapin (+32 %, $p < 0,001$) (tabell 9), sammenliknet med yngre (18-64 år). Det samme ble sett for totalrisperidon (+36 %, $p < 0,001$), 9-hydroksyrisperidon (+40 %, $p < 0,001$) (tabell 10) og kvetiapin (+50 %, $p = 0,011$) (tabell 11).

Kjønn

Kvinner hadde signifikant høyere C/D-ratio av klozapin (+29 %, $p < 0,001$), N-demetylklozapin (+24 %, $p < 0,001$) (tabell 8), olanzapin (+11 %, $p = 0,003$) (tabell 9), totalrisperidon (+13 %, $p = 0,008$) og 9-hydroksyrisperidon (+12 %, $p = 0,028$) (tabell 10), sammenliknet med menn. For kvetiapin ble det observert signifikant lavere C/D-ratio hos kvinner (-23 %, $p = 0,008$), sammenliknet med menn (tabell 11). Forholdet i C/D-ratio mellom metabolitten N-dealkylkvetiapin og modersubstansen kvetiapin ble funnet å være signifikant økt (+45 %, $p = 0,001$) hos kvinner sammenliknet med menn (tabell 11).

4 Diskusjon

4.1 Hovedfunn

I denne studien ble det funnet at komedikasjon med valproat medfører en signifikant reduksjon i serumkonsentrasjon av olanzapin, mens andre antipsykotika var upåvirket av valproat. En nedgang på nærmere 25 % i dosejustert serumkonsentrasjon av olanzapin er i tråd med en tidligere, mindre studie ved Senter for Psykofarmakologi (68). Effektstørrelsen av interaksjonen mellom valproat og olanzapin er såpass stor at kombinasjonsbehandling mellom disse legemidlene kan innebære risiko for mangelfull klinisk effekt dersom doseringen av olanzapin ikke oppjusteres. I materialet denne studien er basert på, var olanzapindoseringen relativt lik hos brukere komedisinert med valproat, sammenlignet med pasienter som ikke fikk valproat. Dette illustrerer viktigheten av at denne interaksjonen formidles til behandlende leger, slik at de kan følge opp problemstillingen i klinisk praksis, og foreta eventuelle dosejusteringer av olanzapin som kombinasjonsbehandles med valproat.

Selv om studien ikke indikerte at valproat påvirker serumkonsentrasjon av andre antipsykotika, ble det observert signifikante interaksjonseffekter av valproat på farmakologisk aktive metabolitter av klozapin (N-demetylklozapin) og kvetiapin (N-dealkylkvetiapin). For begge metabolittene ble det observert signifikant lavere serumkonsentrasjoner, i størrelsesorden ca. 25-30 %, i kombinasjon med valproat sammenlignet med monoterapibehandling av respektive antipsykotika. En tidligere studie av Diaz et al. rapporterte om lag 27 % reduksjon i «total klozapin-konsentrasjon», altså summen av klozapin og N-demetylklozapin, men det ble ikke presentert isolerte data på endring av klozapin, metabolitt eller metabolittratio i kombinasjon med valproat (35). Ettersom metabolitten normalt sett utgjør en stor andel av den aktive summen, er det imidlertid naturlig å anta at sumreduksjonen i studien til Diaz et al. primært representerte en nedgang i N-demetylklozapin, og dermed er i tråd med vår studie.

For pasienter komedisinert med lamotrigin, ble det i denne studien kun observert signifikant påvirkning av serumkonsentrasjonen til risperidon, med en økning i størrelsesorden 30-40 %. Det har ikke blitt rapportert om interaksjon mellom risperidon og lamotrigin tidligere. Fordi risperidon totalt sett utgjør en liten del av total aktiv fraksjon (risperidon + 9-

hydroksyrisperidon), vil et slikt funn trolig ikke slå ut dersom det kun rapporteres endringer i total aktiv fraksjon av risperidon.

Det ble ikke funnet signifikante endringer i C/D-ratio for kvetiapin eller N-dealkylkvetiapin ved komedikasjon med lamotrigin. Dette står i kontrast til en svensk TDM-studie, som fant 58 % estimert reduksjon i C/D-ratio kvetiapin hos pasienter komedisinert med lamotrigin (67). Mulig(e) årsak(er) til de sprikende funnene er vanskelig å peke på, men forskjellen mellom de to studiene i antall inkluderte pasienter er et moment som bør vektlegges. Mens den svenske studien inkluderte bare 22 pasienter (67), omfattet denne studien totalt 181 pasienter. Sammen med en sterkere statistisk metode benyttet i denne studien, der andre variable av betydning for kvetiapinkonsentrasjon ble justert for, er det grunn til å feste størst lit til resultatene i denne studien. Disse resultatene indikerer at det ikke er grunn til å foreta noen dosejustering av kvetiapin hos pasienter som kombinasjonsbehandles med lamotrigin. Totalt sett tyder fravær av observerte interaksjonseffekter i denne studien på at lamotrigin generelt er trygt å benytte som stemningsstabiliserende legemiddel i kombinasjon med atypiske antipsykotika.

4.2 Mulige mekanismer for de observerte interaksjonseffektene

Valproat og lamotrigin er begge benyttet mye som stemningsstabiliserende legemidler på psykiatriske indikasjoner (27). Både denne studien og andre tidligere studier viser at det farmakokinetiske interaksjonspotensialet er større for valproat enn lamotrigin. Mekanismen(e) bak valproats interaksjonsskapende effekt(er) er ikke klarlagt, men påvirkninger av metabolitter kan bidra med informasjon for å forstå dette bedre. I denne studien ble det observert en signifikant reduksjon, i størrelsesorden 25-35 %, i serumkonsentrasjon av metabolittene til både klozapin og kvetiapin. Selv om N-demetylklozapin dannes via flere ulike enzymer, hvorav CYP1A2 regnes som mest sentralt (35), er CYP3A4-mediert dannelse av N-demetylklozapin og N-dealkylkvetiapin en fellesnevner for de to metabolittene (35, 45).

Generelt vil en endring i metabolsk ratio indikere at den aktuelle metabolismeveien har blitt påvirket. I denne studien ble det observert signifikant reduksjon i forholdet mellom metabolitt/modersubstans av klozapin. I tillegg til CYP1A2, er det antatt at flere CYP-enzymmer (CYP3A4 og CYP2C19) bidrar i eliminering av klozapin. Dette kompliserer den mekanistiske fortolkningen av endringen i metabolsk ratio. En annen problemstilling er ifølge

Diaz et al. at CYP1A2 bidrar i både dannelse og nedbrytning av N-demetylklozapin (35). Dermed er det ikke mulig å benytte nedsatt metabolittratio av N-demetylklozapin/klozapin som bevis for at valproat hemmer CYP1A2. Tilleggsbehandling med CYP1A2-hemmeren fluvoksamin ved klozapinbehandling er vist å øke klozapin, og samtidig senke N-demetylklozapin-nivået (36). En ren CYP1A2-hemming gir derfor trolig ikke reduksjon kun i metabolitt. Potensielt kan også nedsatt metabolittratio av klozapin speile hemmet CYP3A4- og/eller CYP2C19-metabolisme, men *in vitro*-data tyder ikke på at valproat utøver en hemmende effekt på CYP3A4 eller CYP2C19 ved terapeutiske konsentrasjoner (60). Selv om signifikant nedsatt N-dealkylkvetiapin/kvetiapin-ratio teoretisk kan indikere hemmet CYP3A4-metabolisme av valproat, er det derfor usannsynlig at dette er en relevant interaksjonsmekanisme knyttet til valproatbehandling.

Totalt sett er det vanskelig å relatere den observerte reduksjonen i metabolsk ratio av klozapin og kvetiapin til hemming av et bestemt CYP-enzym. En alternativ, ikke-enzymatisk mekanisme, som kan forklare nedgangen i de respektive metabolittene, er fortregning fra plasmaproteiner. Økt clearance kan bli utfallet dersom substansen har høy plasmaproteinbinding, og samtidig er «lavekstraherbar» via eliminerende organ (eksempelvis lever). Dette er en mekanisme som kan medføre nedsatt metabolittratio, uten at metabolisme av modersubstans til metabolitt er påvirket. Resultatet vil i så fall bli at totalkonsentrasjonen av substansen som øker i clearance vil bli redusert, samtidig som den frie (ubundne) konsentrasjonen forblir uforandret (clearance og fri fraksjon øker like mye (79)).

Valproat doseres mye høyere i mg/kg kroppsvekt enn klozapin, og det måles absolutte serumkonsentrasjoner som er inntil tusen gangen høyere for valproat (terapeutisk konsentrasjon i $\mu\text{mol/L}$ -område) sammenlignet med klozapin (terapeutisk konsentrasjon i nmol/L -område), se tabell 5. Det er kjent at valproat kan føre til fortregning fra plasmaproteiner (80), samt at klozapin og N-demetylklozapin begge har høygradig plasmaproteinbinding, henholdsvis 95 og 90 % (81). Substanser med hepatisk ekstraksjonsratio under 0,3 regnes for å være lavekstraherbare (82). Klozapin er vist å ha en ekstraksjonsratio på 0,2 (83). Gitt at eliminasjon av N-demetylklozapin også er lavekstraherbart, vil en økning i fri fraksjon, som følge av plasmaproteinfortregning, kunne føre til økt clearance av metabolitten. Man vil dermed se en påfølgende reduksjon i total serumkonsentrasjon. Det er imidlertid vanskelig å bevise/motbevise en slik mekanisme, uten å måle både total og fri (ubundet) konsentrasjon av legemidlet eller metabolitten. Det vil derfor

i kommende studier være interessant å analysere både total og fri (ubundet) konsentrasjon av N-demetylklozapin hos pasienter med og uten valproatbehandling, for å belyse denne mulige interaksjonsmekanismen nærmere.

I likhet med N-demetylklozapin, kan redusert olanzapinkonsentrasjon i kombinasjon med valproat også i teorien skyldes økt clearance som følge av plasmaproteinfortrengning. En slik mekanisme skulle i så fall tilsi økt dannelse av olanzapinmetabolitter. I denne studien ble ikke olanzapinmetabolitter analysert, men i en tidligere studie, der samme interaksjon (nedgang i olanzapin med valproat) ble observert, var olanzapinmetabolittene uforandret (68). Med mindre valproat medfører en identisk endring i modersubstans og metabolitt(er), er derfor plasmaproteinfortrengning en lite sannsynlig mekanisme bak interaksjonen mellom olanzapin og valproat. En annen mulig interaksjonsmekanisme for valproats påvirkning av olanzapin er induert olanzapinmetabolisme, f. eks. via CYP3A4. Valproat har antatt å ha en «svak hemmende» effekt på CYP3A4 *in vitro* (61), men er samtidig vist å ha en oppregulerende effekt av selve enzymuttrykket (62). En mulig CYP3A4-induksjon av valproat støttes imidlertid ikke av *in vivo*-data. Det er vist at den endogene CYP3A4-biomarkøren 4 β -hydroksykolesterol ikke er forhøyet hos valproatbehandlede pasienter (84). Om valproat har induserende effekt på andre enzymer involvert i olanzapinmetabolismen, f. eks. CYP1A2, er uklart. Uforandret nivå av olanzapinmetabolitter ved komedikasjon med valproat i den tidligere studien (68), indikerer imidlertid ikke at enzyminduksjon er en sentral mekanisme bak interaksjonen mellom olanzapin og valproat. Kommende studier bør derfor undersøke om andre mekanismer, eksempelvis endret transport, er årsaken til nedsatt konsentrasjon av olanzapin i kombinasjon med valproat.

Metabolisme av kvetiapin til N-dealkylkvetiapin medieres primært via CYP3A4 (85). En viss involvering av CYP2D6 i dannelsen av N-dealkylkvetiapin er også vist *in vitro* (86), men CYP2D6 er trolig uten betydning for metabolisme av kvetiapin til N-dealkylkvetiapin *in vivo* (13). Uendret metabolitratio av N-dealkylkvetiapin/kvetiapin hos valproatbehandlede i denne studien pasienter støtter derfor at valproat ikke utøver en modulerende effekt på CYP3A4-metabolisme. Det er vanskelig å foreslå en mekanistisk forklaring på den observerte reduksjonen i nivå av N-dealkylkvetiapin i kombinasjon med valproat, men økt clearance som følge av plasmaproteinfortrengning kan ikke utelukkes som mekanisme.

Komedisinering med lamotrigin viste en signifikant økning i C/D-ratio for risperidon, og metabolitratioen ble nær halvert. Metabolitratio av risperidon er i stor grad bestemt av

CYP2D6-aktivitet (43, 66), men det er ikke tidligere beskrevet at lamotrigin skal kunne utøve noen hemmende effekt på CYP2D6-metabolisme. Lamotrigin metaboliseres heller ikke via CYP-enzymmer, og en eventuell hemming av CYP2D6-metabolisme anses derfor lite sannsynlig (66). I lys av denne observasjonen er det imidlertid grunn til å undersøke nærmere i kommende studier om lamotrigin har potensial til å påvirke CYP2D6-fenotype. Det må tas forbehold om at denne studien ikke har kontrollert for 2D6-genetikk, og at ulike genotyper mellom gruppene dermed kan ha bidratt til funnet.

4.3 Klinisk relevans av observerte interaksjonseffekter

Kombinasjonsbehandling med antipsykotika og valproat eller lamotrigin er veletablert og mye brukt hos pasienter med bipolar og schizoaffectiv lidelse. Valproat medførte i denne studien en signifikant reduksjon i C/D-ratio av olanzapin. En tidligere studie, som rapporterte liknende interaksjonseffekt, sammenlikner denne endringen med den klinisk relevante effekten som sigarettøyking har på olanzapinkonsentrasjonen (68). Interaksjonen mellom valproat og olanzapin bør derfor tas hensyn til i klinisk praksis.

Effekten på klozapin- og kvetiapinmetabolittene er interaksjoner som tidligere ikke har blitt rapportert. Fordi begge metabolittene er farmakologisk aktive, kan de ha betydning for klinisk respons av klozapin og kvetiapin ved kombinasjonsbehandling med valproat. Samtidig som N-demetylklozapin er assosiert med bivirkninger av klozapin (36, 37), har N-dealkylkvetiapin vært knyttet til den antidepressive effekten av kvetiapin (45, 47). Potensielt kan derfor kombinert bruk av valproat medføre dårligere antidepressiv effekt ved kvetiapinbehandling, og på den annen side «beskytte» mot bivirkninger av klozapinbehandling.

For flere av de inkluderte antipsykotika ble det ikke vist relevante interaksjonseffekter med lamotrigin. Tidligere funn hevder at kombinasjonsbruk av lamotrigin, med dosering anbefalt som stemningsstabiliserende, ikke påvirker serumkonsentrasjonen av klozapin (66). Tilsvarende er vist for olanzapin i tidligere publiserte resultater (66, 68), samt i en tidligere masteroppgave (153 pasienter) ved Senter for Psykofarmakologi (Olsen 2012, ikke publisert). Samlet gir dette grunnlag for å hevde at lamotrigin ikke har klinisk relevante interaksjoner med klozapin, olanzapin eller kvetiapin. Det er også lite sannsynlig at den observerte økningen i estimert C/D-ratio av risperidon vil ha noen klinisk betydning. Metabolitten 9-

hydroksyrisperidon, som ikke viste noen signifikant endring, utgjør størstedelen av total aktiv fraksjon (om lag 85-90 %) (87).

4.4 Kovariateeffekter

Betydningen av tobakksrøyking på serumkonsentrasjonen av klozapin og olanzapin

Tobakksrøyking reduserte estimerte C/D-ratioer av både klozapin, N-demetylklozapin og olanzapin. Dette er i tråd med flere tidligere studier på klozapin (20, 88) og olanzapin (39, 42). Det er velkjent at tobakksrøyking inducerer CYP1A2 (14), som er sentral i metabolisme av både klozapin og olanzapin. Røykere har derfor behov for høyere doser i forhold til ikke-røykere (42). Det bør derfor tas hensyn til røykestatus ved oppstart av klozapin og olanzapin, samt vurderes dosejustering, hvis det framkommer at en pasient har endret røykevaner underveis i behandlingen.

Betydningen av alder

For pasientgruppen 65 år eller eldre ble det vist en signifikant økning i C/D-ratio for både klozapin, N-demetylklozapin og olanzapin sammenlignet med yngre pasienter. Dette er på linje med tidligere studier, som også har rapportert økt eksponering av de respektive substansene med økende alder (32, 39, 89).

Tilsvarende økning i C/D-ratio ble observert for både totalrisperidon og 9-hydroksyrisperidon. Dette er i samsvar med tidligere studier, som angir en lineær økning i C/D-ratio totalrisperidon fra førte års alder (87). Metabolitten 9-hydroksyrisperidon (paliperidon) utgjør, som tidligere nevnt, størstedelen av total aktiv fraksjon (87). Paliperidon metaboliseres i liten grad videre, og elimineres primært uforandret via nyrene (90). Høyere totalrisperidon- og metabolittkonsentrasjon hos eldre kan dermed forklares med aldersbetinget reduksjon i nyrefunksjon, og nedregulering av CYP2D6-aktivitet med økende alder.

For kvetiapin ble det sett en signifikant økning i estimert C/D-ratio hos eldre pasienter. Dette samsvarer med tidligere studier og SPC, som sier at C/D-ratio for kvetiapin øker med 30-50% hos pasienter eldre enn 65 år (45, 74). Oppsummert er effekten av alder i denne studien som forventet, ut fra tidligere etablert kunnskap om at aldersbetingede endringer i organfunksjon

(nedsatt gjennomblødning i lever, lavere organvekt, og nedsatt renal clearance) påvirker serumkonsentrasjonen av en rekke antipsykotika (2). Aldersbetingede endringer bør tas med i vurderingen ved antipsykotikabehandling hos eldre pasienter.

Betydningen av kjønn

Estimert C/D-ratio for både klozapin, N-demetylklozapin og olanzapin ble i studien vist å være signifikant høyere hos kvinner enn hos menn, noe som er i samsvar med tidligere studier (42, 89). En årsak til disse kjønnsforskjellene kan være at menn har høyere CYP1A2-aktivitet enn kvinner (89). Orale etinyløstradiolholdige prevensjonsmidler er også vist å hemme CYP1A2-metabolisme, men den kliniske relevansen av dette er usikker (91).

En tidligere studie med risperidon, som korrigererte for forskjeller i kroppsvekt, fant ikke signifikant forskjell i eksponering av verken risperidon og 9-hydroksyrisperidon mellom kvinner og menn (87). I denne studien ble det ikke korrigerert for kroppsvekt, og en mulig årsak til høyere estimerte serumkonsentrasjoner av totalrisperidon og 9-hydroksyrisperidon hos kvinner enn menn i denne studien, kan derfor skyldes kjønnsforskjeller i kroppsvekt.

Den observerte reduksjonen av dosejustert kvetiapinkonsentrasjon hos kvinner ble i en tidligere studie forklart med menns høyere kroppsvekt (13), men ulik kroppssammensetning kan også spille en rolle. Hos kvinner er andelen kroppsfett høyere, og dette kan resultere i akkumulering av (lipofile) legemidler med høyt distribusjonsvolum. Det er også vist høyere uttrykk av CYP3A4 i lever hos kvinner enn hos menn (92), noe som også kan bidra til lavere kvetiapinkonsentrasjon hos førstnevnte på grunn av økt clearance sammenliknet med menn. Det er uvisst om disse kjønnsforskjellene i farmakokinetikk av kvetiapin bør tas hensyn til i klinikken.

Isolert sett har kjønn antagelig begrenset kvantitativ innvirkning på serumkonsentrasjon av studerte antipsykotika, men sammen med andre faktorer, som f. eks. alder, kan kjønn tenkes å være av klinisk relevans.

4.5 Svakheter/styrker med studien

Ved retrospektive undersøkelser som deles opp i testgrupper og kontrollgrupper, vil det alltid være en fare for seleksjonsskjevhet. Studieutvalget ble forsøkt rettet mot pasienter med diagnosene schizofreni, schizoaffektiv og bipolar lidelse, med utgangspunkt i dosering angitt i Felleskatalogen/SPC. Doseringer som vanligvis benyttes ved andre diagnoser (eksempelvis epilepsi, kvetiapin som beroligende og søvnfremkallende) ble derfor ikke inkludert, men det kan ikke utelukkes at pasienter med andre diagnoser fortsatt finnes i materialet. Det kan også være forskjeller i indikasjon hos unge og gamle. Sykehjemspasienter er dessuten vist å i mindre grad bli fulgt opp med serumkonsentrasjonsmålinger enn unge pasienter (93).

Prøver med angitt komedikasjon av enzyminduserende eller enzymhemmende legemidler ble ekskludert under den manuelle valideringen av uteliggere. Det kan imidlertid ikke utelukkes at det fortsatt finnes slike prøver i datamaterialet.

Kontroll på genetisk status hos alle inkluderte risperidon-pasienter var utenfor denne studiens område. Prøver ble ikke ekskludert hvis det under den manuelle valideringen ble oppdaget analysebemerkninger om for eksempel homozygot langsomme omsettere (PM) for CYP2D6, og det må antas at det kan finnes slike i datamaterialet.

Det ble valgt å ikke ekskludere ved for eksempel angitt «nyresvikt» i rekvisisjonsskjema. Det er ikke rutine å opplyse om dette på rekvisisjonsskjemaene, og det vil være svært vanskelig å ha kontroll på organstatus for alle inkluderte pasienter. Det kan derfor ikke utelukkes at det finnes en viss andel slike pasienter i datamaterialet, og dette kan ha påvirket resultatene.

I farmakokinetiske studier kan bruk av data fra serumkonsentrasjonsmålinger være opphav til enkelte metodologiske svakheter. Det er begrenset kontroll på en rekke faktorer som kan påvirke C/D-ratioen for legemidlene og deres metabolitter, som compliance, komedikasjon, komorbiditet og kroppsvekt. Samtidig inntak av ulike matvarer, kosttilskudd, alkohol og andre rusmidler har også potensiale til å påvirke absorpsjon og omdanning.

Serumkonsentrasjonsmålinger foretas ofte hos pasienter som opplever terapivikt, bivirkninger eller ved mistenkt manglende etterlevelse (6). Tallmaterialet kan derfor inneholde en skjevhet mot pasienter som har opplevd en eller flere av disse faktorene.

Denne studien har kun inkludert Seroquel depot® -tabletter. Depotformuleringer gir gjerne enklere dosering i forhold til vanlige tabletter (94). Dette kan øke compliance, og dermed

redusere behovet for andre helsetjenester, som TDM. Det er derfor ikke gitt at resultatene i denne studien kan generaliseres til virkestoffet kvetiapin. Det er også antatt at påvirkningen av faktorer som alder og kjønn på serumkonsentrasjonen av kvetiapin er uavhengig av formulering (46).

Styrker

Naturalistiske data vil gi en annen tilnærming til virkeligheten enn data fra randomiserte, kontrollerte, kliniske studier, som ofte er basert på et begrenset antall friske, frivillige deltakere. Datamaterialet i denne studien ble hentet fra en populasjon pasienter i en «reell» livssituasjon. Bruk av data fra rutinemessig innhentede prøver vil gjenspeile vanlig klinisk praksis i langt større grad enn kontrollerte studier. Det er antatt at «støyen» i naturalistiske data vil bidra til å redusere muligheten for falske positive funn, altså det å oppdage en sammenheng som i virkeligheten ikke er til stede. Det store antallet prøver/pasienter inkludert i denne studien vil også antagelig korrigere for en del av feilkildene. Det er antatt at resultater fra observasjonsstudier vil styrkes dersom andre rapporterer samme funn, funnene har en troverdig biologisk forklaringsmodell, og kjente mellomliggende årsaker er tatt med i vurderingen. Det er publisert en rekke artikler fra Senter for Psykofarmakologi, blant annet om olanzapin og risperidon, basert på samme metode (bruk av data fra serumkonsentrasjonsmålinger, mixed model) (13, 68). Ved å benytte samme framgangsmåte, samt å ha tatt høyde for kjente kovariater, antas det at dette har styrket funnene omtalt i denne studien.

4.6 Videre forskning

Selv om oppgaven er basert på et stort pasientmateriale, og har påvist enkelte interaksjonseffekter av kombinasjonsbehandling med valproat eller lamotrigin med antipsykotika, var det ikke mulig å si noe konkret om mekanismene som ligger til grunn for disse effektene. Det vil derfor i kommende studier være interessant å analysere både total og fri (ubundet) konsentrasjon av N-demetylklozapin hos pasienter med og uten valproatbehandling, for å belyse denne mulige interaksjonsmekanismen nærmere. Det bør også undersøkes om andre mekanismer, som eksempelvis endret transport, er årsaken til nedsatt konsentrasjon av olanzapin i kombinasjon med valproat. Videre bør det undersøkes om lamotrigin har potensial til å påvirke CYP2D6-fenotype.

5 Konklusjon

I denne studien ble det observert signifikante interaksjonseffekter av valproat på farmakologisk aktive metabolitter av klozapin (N-demetylklozapin) og kvetiapin (N-dealkylkvetiapin). Disse effektene er interaksjoner som ikke tidligere har blitt rapportert. Fordi klozapinmetabolitten N-demetylklozapin knyttes til økt forekomst av bivirkninger ved klozapinbruk, kan kombinert bruk med valproat tenkes å redusere bivirkninger ved klozapinbehandling. Kvetiapinmetabolitten N-dealkylkvetiapin kobles til den antidepressive effekten av kvetiapinbehandling. Kombinasjon med valproat kan dermed potensielt medføre dårligere antidepressiv effekt ved kvetiapinbehandling. Komedikasjon med valproat medførte også signifikant reduksjon i estimert C/D-ratio for olanzapin. Komedisinering med valproat bør derfor tas hensyn til ved bestemmelse av doser for olanzapin, spesielt i tilfeller der man kan påregne additive effekter av faktorer som alder, kjønn og røykestatus.

Komedisinering med lamotrigin ble observert å gi signifikant økning i estimert C/D-ratio for risperidon. Denne effekten har ikke tidligere blitt rapportert, men fordi risperidon bare utgjør en liten del av total aktiv fraksjon, anses ikke denne interaksjonseffekten som klinisk relevant. Totalt sett tyder fravær av observerte interaksjonseffekter i denne studien på at lamotrigin generelt er trygt å benytte som stemningsstabiliserende legemiddel i kombinasjon med atypiske antipsykotika.

Det antas at det store antallet inkluderte prøver og pasienter, samt at det i tillegg ble korrigert for kjente forklaringsvariabler, har styrket funnene omtalt i denne studien. Mekanismene bak de observerte funnene kunne ikke fastslås. Dette bør undersøkes nærmere i framtidige studier.

6 Litteraturliste

1. Thummel KE, Lin YS. Sources of interindividual variability. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). 2014;1113:363-415.
2. Bogwald KP, Rudberg I, Tanum L, Refsum H. [Gender- and age-related differences in dosage and serum concentration of psychotropic drugs]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke*. 2012;132(3):288-91.
3. Andersen S, Refsum H, Tanum L. [Use of psychopharmaceuticals--should serum concentration be checked?]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke*. 2004;124(18):2362-4.
4. Spigset O. Interaksjoner 22.12.2015 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/93831>].
5. Referanseområder. Farmakologiportalen 2015 [Available from: <http://www.farmakologiportalen.no/content/62/Referanseomrader#index0>].
6. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011;21(06):195-235.
7. Spigset O, Slordal L. [Basic pharmacokinetics--elimination]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke*. 2005;125(9):1181-2.
8. de Leon J. Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2003;6(1):57-72.
9. Kaivosaaari S, Finel M, Koskinen M. N-glucuronidation of drugs and other xenobiotics by human and animal UDP-glucuronosyltransferases. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*. 2011;41(8):652-69.
10. Phillips IR, Shephard EA. Flavin-containing monooxygenases: mutations, disease and drug response. *Trends in pharmacological sciences*. 2008;29(6):294-301.
11. Eswaramoorthy S, Bonanno JB, Burley SK, Swaminathan S. Mechanism of action of a flavin-containing monooxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(26):9832-7.
12. Spigset O. [The cytochrome P-450 system]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke*. 2001;121(28):3296-8.
13. Bakken GV, Molden E, Hermann M. Impact of genetic variability in CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on serum concentrations of quetiapine and N-desalkylquetiapine in psychiatric patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2015;37(2):256-61.
14. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS drugs*. 2013;27(12):1021-48.
15. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2001;50(11):898-911.
16. Djordjevic N, Ghotbi R, Jankovic S, Aklillu E. Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2 -163C>A polymorphism. *European journal of clinical pharmacology*. 2010;66(7):697-703.
17. Soderberg MM, Haslemo T, Molden E, Dahl ML. Influence of FMO1 and 3 polymorphisms on serum olanzapine and its N-oxide metabolite in psychiatric patients. *The pharmacogenomics journal*. 2013;13(6):544-50.
18. Gervasini G, Benitez J, Carrillo JA. Pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are complementary tools for optimal individualization of drug therapy. *European journal of clinical pharmacology*. 2010;66(8):755-74.

19. Westin AA, Larsen RA, Espnes KA, Spigset O. Therapeutic drug monitoring (TDM) repertoire in Norway. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2012;132(21):2382-7.
20. Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ open*. 2014;4(3):e004216.
21. Høiseth GB, H. Bruk av antipsykotiske depotinjeksjoner. 2012.
22. Utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. In: HelseDirektoratet, editor. 2013.
23. Andreassen OA, Bentsen H. [Metabolic and cardiovascular adverse effects of modern antipsychotic agents]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2004;124(2):181-2.
24. Johannessen JO. Schizofreni – omfang og betydning
Tidsskr Nor Lægeforen. 2002;Nr. 20 (122):2011 – 4.
25. Malt U. Schizofreni. In: Røssberg JI, editor. *Store medisinske leksikon* 2016
26. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *Jama*. 2000;284(20):2606-10.
27. Nasjonal fagleg retningsline for utgreiing og behandling av bipolare lidningar. In: HelseDirektoratet, editor. 2012.
28. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*. 1996;276(4):293-9.
29. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2008;11(7):999-1029.
30. Terapikapittel bipolar lidelse 2015 [updated 22.12.2015. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/8676>.
31. Malt U. Schizoaffektiv lidelse *Store medisinske leksikon* [Available from: https://sml.snl.no/schizoaffektiv_lidelse.
32. Wenthur CJ, Lindsley CW. Classics in chemical neuroscience: clozapine. *ACS chemical neuroscience*. 2013;4(7):1018-25.
33. Legemiddelhandboka, legemiddelkapittel antipsykotika 22.12.2015 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/52082>.
34. Novartis Norge AS. SPC Leponex. 16.12.2015.
35. Diaz FJ, Eap CB, Ansermot N, Crettol S, Spina E, de Leon J. Can valproic acid be an inducer of clozapine metabolism? *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(3):89-96.
36. Polcwiartek C, Nielsen J. The clinical potentials of adjunctive fluvoxamine to clozapine treatment: a systematic review. *Psychopharmacology*. 2016;233(5):741-50.
37. Legare N, Gregoire CA, De Benedictis L, Dumais A. Increasing the clozapine: norclozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. *Medical hypotheses*. 2013;80(6):689-91.
38. Eli Lilly. SPC Zyprexa. 27.9.2006.
39. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Therapeutic drug monitoring*. 2003;25(1):46-53.

40. de Leon J, Santoro V, D'Arrigo C, Spina E. Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2012;8(3):311-34.
41. Soderberg MM, Dahl ML. Pharmacogenetics of olanzapine metabolism. *Pharmacogenomics*. 2013;14(11):1319-36.
42. Bigos KL, Pollock BG, Coley KC, Miller DD, Marder SR, Aravagiri M, et al. Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *Journal of clinical pharmacology*. 2008;48(2):157-65.
43. JANSSEN-CILAG AS. SPC Risperdal 20.5.2015.
44. Hendset M, Haslemo T, Rudberg I, Refsum H, Molden E. The complexity of active metabolites in therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39(4):121-7.
45. Astra Zeneca AS. SPC Seroquel. 2.10.2015.
46. Bakken GV, Rudberg I, Molden E, Refsum H, Hermann M. Pharmacokinetic variability of quetiapine and the active metabolite N-desalkylquetiapine in psychiatric patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2011;33(2):222-6.
47. Fisher DS, Handley SA, Flanagan RJ, Taylor DM. Plasma concentrations of quetiapine, N-desalkylquetiapine, o-desalkylquetiapine, 7-hydroxyquetiapine, and quetiapine sulfoxide in relation to quetiapine dose, formulation, and other factors. *Therapeutic drug monitoring*. 2012;34(4):415-21.
48. Stemningsstabiliserende midler. *Legemiddelhåndboka*. www.legemiddelhandboka.no/2015/12/22/55114 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/55114>].
49. Loscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS drugs*. 2002;16(10):669-94.
50. Valproic acid and sodium valproate. *Comprehensive profile*. . *Encyclopedia of toxicology*.
51. Henry TR. The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacology bulletin*. 2003;37 Suppl 2:5-16.
52. Peterson GM, Naunton M. Valproate: a simple chemical with so much to offer. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2005;30(5):417-21.
53. Desitin. SPC Orfiril Retard depottablett. 16.11.2015.
54. *Legemiddelhåndboka*. Valproat. . 02.12.2015.
55. Johannessen. Mechanism of action of Valproate - a commentary. 2000.
56. Valproat struktur [Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Valproate#/media/File:Valproic_acid.svg].
57. Lagace. Valproic acid: how it works. Or not. . *Clinical neuroscience research*. 2004;4:215-25.
58. Zimmerman CL, Patel IH, Levy RH, Edwards D, Nelson SD, Hutchinson M. Protein binding of valproic acid in the presence of elevated free fatty acids in patient and normal human serum. *Epilepsia*. 1981;22(1):11-7.
59. Vajda FJ, Eadie MJ. The clinical pharmacology of traditional antiepileptic drugs. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2014;16(4):395-408.
60. Wen X, Wang JS, Kivisto KT, Neuvonen PJ, Backman JT. In vitro evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms: preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). *British journal of clinical pharmacology*. 2001;52(5):547-53.
61. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS drugs*. 2002;16(10):695-714.

62. Cervený L, Svecová L, Anzenbacherová E, Vrzal R, Staud F, Dvorak Z, et al. Valproic acid induces CYP3A4 and MDR1 gene expression by activation of constitutive androstane receptor and pregnane X receptor pathways. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2007;35(7):1032-41.
63. SPC Lamictal [Available from: <http://www.legemiddelverket.no/layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-08200.pdf?id=14032016135939>].
64. Struktur Lamotrigine [Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/lamotrigine#section=2D-Structure>].
65. Reimers A, Skogvoll E, Sund JK, Spigset O. Drug interactions between lamotrigine and psychoactive drugs: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2005;25(4):342-8.
66. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, Santoro V, Muscatello MR, Mico U, et al. Effect of adjunctive lamotrigine treatment on the plasma concentrations of clozapine, risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Therapeutic drug monitoring*. 2006;28(5):599-602.
67. Andersson ML, Bjorkhem-Bergman L, Lindh JD. Possible drug-drug interaction between quetiapine and lamotrigine--evidence from a Swedish TDM database. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;72(1):153-6.
68. Haslemo T, Olsen K, Lunde H, Molden E. Valproic Acid significantly lowers serum concentrations of olanzapine--an interaction effect comparable with smoking. *Therapeutic drug monitoring*. 2012;34(5):512-7.
69. Ketter TA. Monotherapy versus combined treatment with second-generation antipsychotics in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69 Suppl 5:9-15.
70. Horowitz E, Bergman LC, Ashkenazy C, Moscona-Hurvitz I, Grinvald-Fogel H, Magnezi R. Off-label use of sodium valproate for schizophrenia. *PloS one*. 2014;9(3):e92573.
71. Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando J, Frankenburg FR, Volpicelli SA, Puopolo PR, et al. Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. *The American journal of psychiatry*. 1994;151(1):123-5.
72. Bergemann N, Kress KR, Abu-Tair F, Frick A, Kopitz J. Valproate lowers plasma concentration of olanzapine. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2006;26(4):432-4.
73. Spina E, D'Arrigo C, Santoro V, Muscatello MR, Pandolfo G, Zoccali R, et al. Effect of valproate on olanzapine plasma concentrations in patients with bipolar or schizoaffective disorder. *Therapeutic drug monitoring*. 2009;31(6):758-63.
74. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *International clinical psychopharmacology*. 2006;21(2):81-5.
75. Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(10):1540-5.
76. Flockhart. Flockhart table - P450 Drug Interaction Table [Available from: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>].
77. Skogh E, Reis M, Dahl ML, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Therapeutic drug monitoring*. 2002;24(4):518-26.
78. WHO. WHO - definition of an older or elderly person [Available from: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>].
79. Ahmad AB, Bennett PN, Rowland M. Models of hepatic drug clearance: discrimination between the 'well stirred' and 'parallel-tube' models. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 1983;35(4):219-24.

80. Citrome L, Josiassen R, Bark N, Salazar DE, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. *Journal of clinical pharmacology*. 2005;45(1):89-93.
81. Schaber G, Stevens I, Gaertner HJ, Dietz K, Breyer-Pfaff U. Pharmacokinetics of clozapine and its metabolites in psychiatric patients: plasma protein binding and renal clearance. *British journal of clinical pharmacology*. 1998;46(5):453-9.
82. Hepatic Drug Clearance: Tulane University; [updated 2013/08/30 09:40. Available from: http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/hepatic_drug_clearance.
83. Cheng YF, Lundberg T, Bondesson U, Lindstrom L, Gabrielsson J. Clinical pharmacokinetics of clozapine in chronic schizophrenic patients. *European journal of clinical pharmacology*. 1988;34(5):445-9.
84. Bodin K, Bretillon L, Aden Y, Bertilsson L, Broome U, Einarsson C, et al. Antiepileptic drugs increase plasma levels of 4beta-hydroxycholesterol in humans: evidence for involvement of cytochrome p450 3A4. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(42):38685-9.
85. Bakken GV, Rudberg I, Christensen H, Molden E, Refsum H, Hermann M. Metabolism of quetiapine by CYP3A4 and CYP3A5 in presence or absence of cytochrome B5. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2009;37(2):254-8.
86. Bakken GV, Molden E, Knutsen K, Lunder N, Hermann M. Metabolism of the active metabolite of quetiapine, N-desalkylquetiapine in vitro. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2012;40(9):1778-84.
87. Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Walch T, Zernig G, et al. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2005;19(4):395-401.
88. Li LJ, Shang DW, Li WB, Guo W, Wang XP, Ren YP, et al. Population pharmacokinetics of clozapine and its primary metabolite norclozapine in Chinese patients with schizophrenia. *Acta pharmacologica Sinica*. 2012;33(11):1409-16.
89. Ismail Z, Wessels AM, Uchida H, Ng W, Mamo DC, Rajji TK, et al. Age and sex impact clozapine plasma concentrations in inpatients and outpatients with schizophrenia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2012;20(1):53-60.
90. SPC Xeplion: Janssen; 16. desember 2015 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002105/WC500103317.pdf.
91. Haslemo T, Refsum H, Molden E. The effect of ethinylestradiol-containing contraceptives on the serum concentration of olanzapine and N-desmethyl olanzapine. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;71(4):611-5.
92. Wolbold R, Klein K, Burk O, Nussler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003;38(4):978-88.
93. Hermann M, Waade RB, Molden E. Therapeutic Drug Monitoring of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Elderly Patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2015;37(4):546-9.
94. Refusjonsrapport. Seroquel Depot til behandling av bipolar lidelse. www.legemiddelverket.no 2013.

7 Vedlegg

Tabell 12. Gjennomsnittlig dosering (mg)

		Valproat	Lamotrigin	Monoterapi
Klozapin	Røyk	400	530	450
	Ikke-røyk	345	313	320
Olanzapin	Røyk	15,8	14,4	15,6
	Ikke-røyk	15,6	13,4	14,4
Risperidon		3,3	2,8	3,6
Kvetiapin		552	490	500

Tabell 13. Gjennomsnitt antall målinger/pasient

		Valproat	Lamotrigin	Monoterapi
Klozapin	Røyk	2,5	4,4	3,6
	Ikke-røyk	1,9	3,6	2,1
	Gj.snitt	2,2	4,0	2,8
Olanzapin	Røyk	1,6	1,2	1,3
	Ikke-røyk	1,8	1,4	1,4
	Gj.snitt	1,7	1,3	1,4
Risperidon		2,0	2,4	1,3
Kvetiapin		1,4	1,4	1,7

Tabell 14 Farmakokinetiske egenskaper for de inkluderte antipsykotika og stemningsstabiliserende legemidlene

	Biotilgjengelighet	T _{maks}	Halveringstid	Distribusjonsvolum	Proteinbinding	Antatt viktigste eliminasjonsvei
	peroral, %	time	time	L/kg	%	
Klozapin	55 ± 12	1-3	12-16	5,4 ± 3,5	> 95	CYP1A2, UGT1A4
Olanzapin	Inntil 60	4-8	23-43	16,4 ± 5,1	93	CYP1A2, UGT1A4, FMO3
Risperidon	66 ± 28 (30 [*])	1,5	2,5-4 (20-30 [*])	1,1 ± 0,2 (5,9 [*])	89 (30 [*])	CYP2D6, CYP3A4
Kvetiapin (depot)	100	6	6	10 ± 4	83	CYP3A4, CYP2D6 (<i>in vitro</i>)
Valproat	100	1-14 ^{**}	14 ± 3	0,2 ± 0,1	93 ± 1	UGT1A4, UGT2B7, CYP2C9, CYP2C19
Lamotrigin	97,6 ± 4,8	2,2 ± 1,2	24-35	0,9-1,2	56	UGT1A4

^{*}9OH - 9-hydroksynisiperidon

^{**}(avhengig av formulering)