

KLINISK PSYKOFARMAKOLOGI

Konsten att ordinera rätt dos, och att få patienten att ta den

Att med exakthet kunna ordinera rätt dos läkemedel till en psykiatrisk patient har varit en länge närd dröm. Under 1980-talet sålde kliniska farmakologer ett budskap om att kvantitativa bestämningar av t ex vissa antidepressiva var värdefulla inte bara för att kontrollera patientens följsamhet till ordinationen (har patienten över huvud taget tagit sin medicin?), utan också för att förvissa sig om att dosen varken var för låg eller för hög; begreppet terapeutiska fönster lanserades för tricykliska antidepressiva, särskilt för nortriptylin.

Rutinmässig serumkoncentrationsbestämning av bl a amitriptylin och nortriptylin föreslogs i Läkemedelsverkets rekommendationer 1991 avseende klinisk användning av antidepressiva läkemedel [1]. Vi vet inte hur stort genomslag denna rekommendation har fått. Andra europeiska länder har varit skeptiska, och ledande engelska psykiatrer har bryskt förnekat värdet av dylika bestämningar.

En mer praktisk attityd börjar nu förmärkas. Man talar inte längre om »terapeutiska fönster» utan mer om »rekommenderade intervall», och kvalitativ information har ökat i vikt (har patienten inget, lagom eller alldeles för mycket läkemedel i blodet?).

Helt klart är också att den detaljerade kunskap som vuxit fram om det läkemedelsmetaboliserande P450-enzym-systemets subgrupper i levern och dess genetiska bakgrund, där fenotyper jämförs med genotyper, lämpar sig väl för kvalitativa tolkningar. Detta är ett av de viktigaste bidragen från den kliniska

psykofarmakologin. Den ökade medvetenheten om P450-systemets betydelse har också utnyttjats i mycket aktiv marknadsföring, där man hävdat att vissa SSRI-preparat (selective serotonin reuptake inhibitors) mindre än traditionella antidepressiva läkemedel skulle påverka andra läkemedels nedbrytning.

Avknoppningen CROPS

Sydvästsvenskt utvecklingscentrum för klinisk psykofarmakologi (SVUP), med docent Finn Bengtsson i Lund som drivande kraft, träffades nyligen i Linköping för ett årligt möte. SVUP har på ett nationellt plan avknoppat en ny sammanslutning, CROPS (Clinical research on psychopharmacology in Sweden), med professor Jan Wålinder som ordförande och Finn Bengtsson som koordinator. Syftet är att utveckla en kunskap som är direkt nyttig för den praktiskt verksamme klinikern och som kan besvara riktade kliniska frågor, utan att »von oben» styra patientens farmakoterapi.

Författaren Kerstin Thorvall hade inbjudits för att ge en personlig syn på psykiatriska läkemedel. Hon har i sin självbiografiska bok »När man skjuter arbetare» berättat om sin »tokige», bipolärt svängande far, och hon vet helt visst vad hon talar om när det gäller ångest och förstämning [2]. Ändå uppfattade hon det mesta i ångest- och depressionsväg som delar i ett normalt liv. Förut kunde man finna glädje i att jämra sig, och lycka i tanken att man skulle få det bättre. På 1970-talet gällde det att »ställa upp på andra», på 1980-talet att satsa på sig själv. Men numera fördöms ledsenhet och gråt. Man skall vara smal, glad och snygg för att lättare kunna få arbete.

Kerstin Thorvall uppfattade att hennes litterära kreativitet hade sitt upphov i hennes ångestperioder och depressioner, vilka hon motat med gråt, kroppsrörelser och mörk choklad. Men manodepression, det är en sjukdom som är

omöjlig att sköta själv. Det har gått inflation i orden depression och ångest; förr var man orolig, nu har man ångest.

Naturliga känslor eller sjukdom?

Thorvalls åsikter kan lättast sammanfattas i behovet att dra en skarp gräns mellan naturliga känslor, som ibland kan vara starka och innebära lidande, och riktig psykisk sjukdom. Hennes tankar går på ett intressant sätt parallellt med den akademiska psykiatrins egna. Rätta indikationer är A och O för varje behandling.

Vår profession måste besinna sig. Är det verkligen sant att ledsna, sorgjande människor tror att de kan få hjälp av de nya antidepressiva läkemedlen? Är det verkligen sant att läkare villigt skriver ut dessa medel på begäran från individer som vill »prova på»? Den läkare som förskriver ett SSRI-preparat utanför rekommenderade indikationer bör vara medveten om att han/hon har inlet ett experiment, en icke planerad öppen läkemedelsprövning.

Skilnader och konflikter mellan marknadsföring och medicinsk information debatteras ofta. Kostnaden för en behandling är inte detsamma som dess pris; utbildning är att se som fakta, men marknadsföring är känsla, enligt Mikael Hoffman, klinisk farmakolog i Linköping [3, 4]. Effekter av annonsering kan bli en skuldbeläggning av läkaren när han/hon inte behandlar. Vad vi behöver är sammanställningar av terapiprinciper. Ibland behövs dock breda inklusionskriterier för en behandling eftersom våra patienter är så olika.

Intelligent samarbete

Slutsatsen blir att läkare måste ta initiativ till och ansvara för rekommendationer. Men hur görs detta bäst när kursutbudet för vidareutbildning i t ex farmakologi är så begränsat? Vi måste på ett intelligent sätt samarbeta med industrin, inte genom att själva stå för marknadsföring utan genom att bidra med ut-

Författare

HANS ÅGREN

professor, institutionen för klinisk neurovetenskap, avdelningen för psykiatri och neurokemi, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Mölndal, Mölndal.

bildning, gärna sponsrad av läkemedelsindustrin. Det aktuella SVUP-symposiet var ett mycket gott exempel härpå.

Ett stort intresse för producentoavhängig information finns också i Norge, där den farmaceutiska industrin, liksom hos oss, är en mycket viktig informationskälla. Trond Aamo berättade att man bl a i Trondheim utvecklat en praktisk klinisk psykofarmakologi med tonvikt på rådgivning och tolkning av läkemedelsanalyser. Vanliga problem är interaktioner och olikheter mellan mediciner inom samma grupp vad gäller effekt, biverkningar och toxicitet. Denna service utnyttjas särskilt vid misstanke om bristande patientföljsamhet och för att skilja uttryck för sjukdomen från behandlingsinducerade biverkningar.

Genotypbestämningar

Kvalitativa genotypbestämningar som vackert belyser problemen avseende patienter som metaboliserar antidepressiva snabbt eller långsamt kompletterar idag de vanliga kvantitativa fenotypbestämningarna, där man mäter olika uppnådda läkemedelskoncentrationer i relation till given dos, t ex efter en liten testdos debrisoquin (Huddinge sjukhus är här pionjär i Norden). Den genetiska koden för P450-enzymfamiljens medlem CYP2D6 är nu klarlagd, och kunskapen växer fram om exakt vilka olika mutationer som kan förändra metabolismen av t ex debrisoquin, och på vilket sätt detta slutligen påverkar fenotypen. Prediktionsvärdet för de viktiga fenotyperna av långsamma respektive ultrasnabba hydroxylerare har med CYP2D6-genotypsförfarande uppgivits vara ca 95 procent [5].

Helt klart är att ytterligare studier som belyser överensstämmelsen mellan geno- och fenotyp, samt den kliniska användningen av dylika test, är efterlängtade stoff från dagens kliniska psykofarmakologiska forskning. Det som fortfarande saknas är test som kan predicera behandlingssvaret på neuronal nivå. Vi vet mycket om farmakokinetiska skillnader mellan patienter, men orsaken till farmakodynamiska skillnader är oklar.

Två steg tillbaka?

Läkemedelsbehandling inom psykiatri har tidigare varit föremål för politiska duster. Jan Wålinder, som var med i kampanjen mot Medicinalstyrelsen i början av 1970-talet [6] för att ge gratis läkemedel till svårt sjuka psykiatriska patienter, ser med bitterhet dagens »två

steg tillbaka». I ett läge när 8 procent av patienterna aldrig tar ut receptet, 20–25 procent minskar doseringen efter en månad och 45–50 procent avbryter behandlingen efter tre månader blir man pessimistisk beträffande möjligheterna att underlätta denna del av behandlingen för t ex psykotiska patienter. Risken för återfall blir än större och antalet onödiga intagningar på sjukhus kan öka, vilket ställer oväntade krav på psykiatrins kvarvarande lilla slutenvårdsorganisation.

Identifikation av psykiskt sjuka är som alltid problematisk, men inte desto mindre utomordentligt viktig. Mellanmänsklig disharmoni är inte av något primärt intresse för specialistsykiatri.

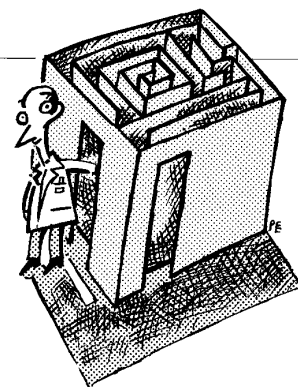
Utnyttja de kunskapsbanker som finns!

Det är uppenbart att den kliniska psykofarmakologin har breddats och blivit en god samarbetspartner för praktiker. I terapival gäller det att utnyttja information så som nu Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) gör när de betar av sjukdom efter sjukdom. När det pratas så mycket om »evidence based medicine» gäller det att göra dessa erfarenheter tillgängliga för den enskilde klinikern; det skall gå att lätt utnyttja de kunskapsbanker som finns.

Ett problembaserat bollande av idéer mellan en kliniker och en klinisk farmakolog som inser att läkemedelsbehandling av psykiatriska patienter kräver mer än bara bestämning av plasmakoncentrationer kan bli en nyttig rutin.

Referenser

1. Behandling av depressioner. Information från Läkemedelsverket 1991; 2(4): 189-210.
2. Thorvall K. När man skjuter arbetare. Stockholm: Bonnier, 1993.
3. Hoffman M. Dags att skrota rekommendationslistan? Val av läkemedel kan inte likriktas. Läkartidningen 1997; 94: 596-8.
4. Hoffman M. Pengar att spara på rätt val av läkemedel. Beslutsmodeller för »god förskrivning» redovisas. Läkartidningen 1997; 94: 733-9.
5. McLeod HL, Dahl M, Llerena A, Cobaleda J, Harraiz A, Johansson I. Concordance of phenotype and genotype for CYP2D6. Clin Pharmacol Ther 1994; 56: 463-4.
6. Forssman H, Wålinder J. Litium-preparaten bör bli kostnadsfria. Läkartidningen 1972; 69: 39.



**enligt
min
erfarenhet**

Läkartidningens serie 1990–1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till världens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11–50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av
Enligt min erfarenhet

Namn

Adress.....

Sändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med
»Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:
08-20 76 19