

Legemidler i praksis

CYP-genotyping ved psykofarmakologisk behandling

Behandling med psykofarmaka kan gi utilfredsstillende resultat i form av terapivikt eller plagsomme bivirkninger. Flertallet av psykofarmaka metaboliseres via cytokrom P-450-systemet (CYP-systemet). Individuell variasjon i legemiddelrespons kan skyldes variasjon i de legemiddelmetaboliserende enzymene i CYP-systemet. For enkelte av disse enzymene er variasjonen genetisk bestemt, og genotyping er tilgjengelig. CYP-genotyping sammen med serumkonsentrasjonsmålinger kan være nyttige hjelpemidler i den kliniske vurderingen av psykofarmakologisk behandling.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Ida Rudberg

ida.rudberg@diakonpsyk.no

Dag Kristen Solberg

Helge Refsum

Psykofarmakologisk avdeling
Diakonhjemmet sykehus
0319 Oslo

Psykofarmaka gir ofte utilfredsstillende behandlingsresultat. Terapivikt og plagsomme bivirkninger forekommer hyppig. Individuell variasjon i legemiddelrespons kan skyldes forskjeller i legemiddelmetabolisme (1, 2). Cytokrom P-450-systemet (CYP-systemet) er det viktigste enzymesystemet involvert i metabolisme av legemidler hos menneske (2, 3).

Cytokrom P-450

Cytokrom P-450 (CYP) er fellesbetegnelsen på en gruppe enzymer som omsetter fettløselige stoffer til mer vannløselige metabolitter som lettere skiller ut av kroppen via nyrene. CYP-enzymenes rolle er å uskadeliggjøre kroppsfremmede stoffer, inkludert mange legemidler. De viktigste CYP-enzymene ved metabolisme av legemidler er

CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 (4).

Metabolismehastigheten (omsetningshastigheten) via de ulike CYP-enzymene varierer ofte med en faktor på 10–20 fra person til person. For CYP2D6, CYP2C9 og CYP2C19 er denne variasjonen i stor grad genetisk betinget, dvs. at enzymene foreligger i flere genetiske varianter som kan skiller fra hverandre ved genotyping. CYP1A2 og CYP3A4 viser også stor individuell variasjon i metabolismehastighet, men denne er i liten grad genetisk bestemt, og genotyping foretas derfor ikke (4, 5).

Genotyper

For CYP2D6, CYP2C9 og CYP2C19 er det påvist mutasjoner som fører til total mangel på eller redusert enzymaktivitet. For CYP2D6 er det i tillegg påvist en mutasjon som gir økt enzymaktivitet (1). Mutasjoner i CYP-gener følger autosomal nedarving, og befolkningen kan deles i grupper avhengig av hvilken genotype de har. Gruppene har ulik risiko for bivirkninger og terapivikt.

Homozygot langsomme omsettere (poor metabolizers) har inaktiverende mutasjoner i begge genkopiene og har derfor ingen genkopier som kan produsere aktivt enzym. Denne delen av befolkningen vil få høye serumkonsentrasjoner ved standarddoser av legemidler som metaboliseres via dette enzymet. Risiko for overdosering og bivirkninger er stor. Homozygot langsomme omsettere må derfor behandles med lavere doser enn normalt av de aktuelle legemidlene.

Heterozygote omsettere (heterozygous extensive metabolizers) har inaktiverende mutasjon i én genkopi og én genkopi som kan produsere aktivt enzym. Heterozygote mutasjoner er av varierende betydning i klinisk praksis. Heterozygote omsettere kan imidlertid risikere høye serumkonsentrasjoner i forhold til dosen (6).

Homozygot raske omsettere (extensive metabolizers) har ingen mutasjoner og har derfor to genkopier som kan produsere aktivt enzym. Homozygot rask omsetning er normalt tilstanden, og denne delen av befolkningen bryter ned legemidler med normal hastighet. Variasjon i omsetningshastighet innad i grupper med lik CYP-genotype er betydelig. Gjennomsnittlig omsetningshastighet hos homozygot raske omsettere vil være høyere enn hos heterozygote omsettere, men gruppene vil overlapp hverandre.

For CYP2D6 finnes det en genotype med flere enn to genkopier. Disse er *ultrarask*

omsettere (ultrarapid metabolizers) og vil bryte ned legemidler via CYP2D6 raskere enn normalt. Risiko for terapivikt er stor ved behandling av ultrarask omsettere med standarddoser av legemidler som metaboliseres via CYP2D6.

Det er stor forskjell i frekvens av de ulike genotypene mellom etniske grupper. For eksempel forekommer ultrarask omsetning via CYP2D6 hos ca. 1–2 % i Nord-Europa, 7–10 % i Sør-Europa og 20–30 % i enkelte deler av Afrika og Saudi-Arabia (1). Blant kaukasiere er 3–4 % homozygot langsomme omsettere i CYP2C19, ca. 7 % homozygot langsomme omsettere i CYP2D6 og under 1 % homozygot langsomme omsettere i CYP2C9.

Miljøfaktorer

I tillegg til genetiske forhold blir metabolismehastigheten til et individ påvirket av miljøfaktorer. Viktige miljøfaktorer er kosthold, røyking, somatisk sykdom, graviditet og farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner. Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner oppstår når et legemiddel enten hemmer eller induserer et enzym som metaboliserer et annet legemiddel pasienten bruker. Hemming gir økt serumkonsentrasjon, induksjon gir redusert serumkonsentrasjon.

Metabolismehastigheten via et enzym er summen av genetiske faktorer og miljøfaktorer. Metabolismehastigheten kan derfor være en annen enn genotypen tilsier pga. miljøfaktorene. Variasjoner i miljøfaktorene, for eksempel endring av røykevaner eller legemiddelregime, gjør at metabolismehastigheten kan forandres over tid.

Metabolismehastigheten kan måles ved å relatere serumkonsentrasjonen av et legemiddel til dosen pasienten bruker (7). Se-



Hovedbudskap

- En mutasjon i gener som koder for enzymer i cytokrom P-450-systemet (CYP-systemet) kan forårsake uventet høy eller uventet lav serumkonsentrasjon i forhold til legemiddeldosen
- Genotyping av CYP-systemet er nå tilgjengelig
- Ved påvisning av CYP-mutasjon anbefales oppfølging av psykofarmakologisk behandling med serumkonsentrasjonsmålinger av det aktuelle legemidlet

Tabell 1 Metabolisme av psykofarmaka via CYP-systemet. CYP-genotyping er aktuelt ved bruk av legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og/eller CYP2D6. For legemidler som metaboliseres via flere CYP-enzymmer er det antatt viktigste CYP-enzymet angitt først

Antipsykotika	CYP-enzym
Amisulprid	Ingen
Aripiprazol	CYP2D6, CYP3A4
Haloperidol	CYP2D6, CYP3A4
Klozapin	CYP1A2
Olanzapin	CYP1A2
Perfenazin	CYP2D6
Quetiapin	CYP3A4
Risperidon	CYP2D6, CYP3A4
Ziprasidon	CYP3A4
Zuklopentixol	CYP2D6
Antidepressiver	
Amitriptylin	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
Citalopram	CYP2C19
Duloksetin	CYP1A2, CYP2D6
Escitalopram	CYP2C19
Fluoksetin	CYP2D6
Fluvoksamin	CYP1A2, CYP2D6
Klomipramin	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
Mianserin	CYP2D6, CYP1A2
Mirtazapin	CYP3A4, CYP2D6
Nortriptylin	CYP2D6
Paroxetin	CYP2D6
Sertralin	CYP2C19, CYP3A4, CYP2C9
Venlafaxin	CYP2D6, CYP3A4
Stemmingsstabiliserende midler	
Gabapentin	Ingen
Karbamazepin	CYP3A4
Lamotrigin	Ingen
Litium	Ingen
Topiramat	Ingen
Valproat	Ingen
Benzodiazepiner	
Alprazolam	CYP3A4
Diazepam	CYP2C19, CYP3A4
Flunitrazepam	CYP2C19, CYP3A4
Klonazepam	CYP3A4
Nitrazepam	CYP2D6, CYP3A4
Oksazepam	Ingen
Zopiklon	CYP3A4
Zolpidem	CYP3A4

rumkonsentrasjonen er et mål på eksponering for legemiddel og et indirekte mål på konsentrasjon av psykofarmaka på virkestedet (sentralnervesystemet). For rasjonell bruk av CYP-genotyping anbefales oppfølging med serumkonsentrasjonsmålinger.

Når er genotyping aktuelt?

Bivirkninger og terapivikt er ofte angitt som indikasjoner for CYP-genotyping. Bivirkninger og terapivikt forårsaket av CYP-mutasjoner vil alltid skyldes endringer i serumkonsentrasjonen, dvs. farmakokinetiske forhold. En serumkonsentrasjonsmåling kan ofte utelukke klinisk relevante CYP-mutasjoner. Bivirkninger og terapivikt er derfor i første omgang heller indikasjon for serumkonsentrasjonsmåling enn for CYP-genotyping.

Sviktende etterlevelse (compliance) er et stort problem ved psykofarmakologisk behandling. Erfaringsmessig er dette oftere årsak til lav serumkonsentrasjon enn ultrarask omsetning i CYP2D6. Det anbefales derfor at sviktende etterlevelse alltid vurderes som årsak til terapivikten når det foreligger lav serumkonsentrasjon.

En uventet serumkonsentrasjon i forhold til dose kan tyde på at pasienten har en unormal omsetningshastighet. Høy serumkonsentrasjon i forhold til legemiddeldose tyder på langsom omsetning, mens lav serumkonsentrasjon i forhold til legemiddeldose kan tyde på ultrarask omsetning. Metabolitter medbestemmes ofte ved serumkonsentrasjonsmåling. Ved normal legemiddeldomsetning er et gitt forhold mellom serumkonsentrasjonen av legemiddel og serumkonsentrasjonen av metabolitt normalt. Mer legemiddel i forhold til metabolitt (høy legemiddel-metabolitt-ratio) tyder på langsom omsetning, mens mindre legemiddel i forhold til metabolitt (lav legemiddel-metabolitt-ratio) tyder på ultrarask omsetning. Unormale funn ved serumkonsentrasjonsmålinger som indikerer langsom eller ultrarask omsetningshastighet, er indikasjon for CYP-genotyping dersom funnet ikke kan forklare ut fra hemmende eller induserende forhold.

Før det rekvireres CYP-genotyping må det undersøkes om det aktuelle legemiddel metaboliseres via CYP-enzymmer som kan genotypes (tab 1). Mange psykofarmaka, for eksempel olanzapin og klozapin, metaboliseres hovedsakelig av enzymer som ikke kan genotypes. CYP-genotyping vil gi liten informasjon om årsaken til avvikende serumkonsentrasjoner av disse legemidlene. Mange psykofarmaka metaboliseres av mer enn ett CYP-enzym. Ved bruk av legemidler som metaboliseres via flere CYP-enzymmer, vil betydningen av mutasjon i ett CYP-enzym være redusert.

Ved bivirkninger og terapivikt er ofte serumkonsentrasjonen normal, dvs. i forventet konsentrasjonsområde ved den aktuelle legemiddeldosen. Bivirkningene eller terapivikten har da andre årsaker enn CYP-mutasjoner, som for eksempel forhold ved reseptorinteraksjoner og reseptorrespons, dvs. farmakodynamiske forhold.

En psykiatrisk diagnose innebærer i mange tilfeller langvarig eller livslang behandling med psykofarmaka. Pasienter med psykiske lidelser bruker ofte flere legemidler samtidig, og det farmakologiske regimet endres som regel i løpet av sykdomsforløpet. CYP-genotyping på bakgrunn av diagnose kan derfor også vurderes i forkant av behandling med psykofarmaka som grunnlag for valg av preparat og oppstartsdose (8).

Hvorfor genotype?

Legemiddelfirmaer dokumenterer og markedsfører sammenhengen mellom dose og effekt, ikke mellom serumkonsentrasjon og

effekt. Ved behandling med legemidler som metaboliseres via CYP-systemet vil imidlertid mange pasienter på grunn av CYP-mutasjoner eksponeres for en vesentlig annen mengde legemiddel enn den anvendte dosen skulle tilsi. Behandling av disse pasientene krever ofte dosetilpasninger utover de dokumentert effektive dosene; normalt subterapeutiske doser hos langsomme omsettere og normalt toksiske doser hos ultrarask omsettere. Behandling med ikke-dokumenterte doser kan forsvares hvis det foreligger en objektiv dokumentasjon i tillegg til den kliniske vurderingen. På denne måten kan CYP-genotyping kvalitetssikre det farmakologiske regimet ved psykiatrisk behandling.

Ved stemningslidelser og psykoser kan det gå lang tid fra oppstart av behandling til klinisk bedring. Dette vanskeliggjør den kliniske vurderingen av det farmakologiske regimet. I tillegg forekommer sviktende etterlevelse ofte ved farmakologisk behandling av psykisk sykdom. Serumkonsentrasjonsmålinger avslører i stor grad om pasienten tar sine medikamenter som foreskrevet eller ikke. Ultrarask omsettere vil imidlertid også få svært lave serumkonsentrasjoner i forhold til anvendt legemiddeldose. Denne pasientgruppen kan derfor bli mistenkt for sviktende etterlevelse, og det kan være nyttig å avkreffe eller bekrefte ultrarask omsetning som en årsak til den lave serumkonsentrasjonen. Ultrarask omsetning er kun aktuelt ved lave serumkonsentrasjoner av legemidler som metaboliseres via CYP2D6.

Hos langsomme og ultrarask omsettere er det særlig vanskelig å forutsi serumkonsentrasjonen av legemidler. Hos langsomme omsettere kan i tillegg doseendringer av ett legemiddel gi uventede endringer i serumkonsentrasjonen av andre legemidler pasienten bruker (9). Disse problemene oppdages ved oppfølging med serumkonsentrasjonsmålinger. Ved rutinemessig screening for CYP-mutasjoner er det derfor mulig å identifisere pasienter som har nytte av systematisk oppfølging med serumkonsentrasjonsmålinger.

Kjennskap til pasientens genotype før behandlingsstart gir mulighet til bedre å tilpasse medikamentvalg og oppstartsdose. Genotypebasert tilpasning av doser gir sammenliknbar eksponering for legemiddel til tross for genetiske forskjeller i legemiddelmetaboliserende enzymer (8, 10). Dette kan redusere tiden fra oppstart med legemiddel til optimal behandling er etablert.

Lavere doser gitt til langsomme omsettere hindrer unødvendig høy eksponering for legemiddel ved oppstart av behandling hos denne pasientgruppen. Dette kan hindre plagsomme bivirkninger. Reduksjon av bivirkninger bedrer etterlevelsen og gir samtidig en direkte økonomisk gevinst i form av færre behandlingstrengende legemiddelbivirkninger. En del bivirkninger er imidlertid uavhengig av serumkonsentrasjonsnivået

og forventes å forekomme med samme frekvens også ved lave serumkonsentrasjoner.

Serumkonsentrasjonsmålinger og genotyping gir informasjon om farmakokinetisk variabilitet. Ved samme serumkonsentrasjon kan det foreligge stor variasjon i klinisk respons på grunn av farmakodynamisk variabilitet (reseptorinteraksjoner, reseptorrespons). Serumkonsentrasjonsmålinger og CYP-genotyping kan være nyttige hjelpemidler i den kliniske vurderingen av psyko-farmakologisk behandling.

Manuskriptet ble godkjent 15.6. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: Psykofarmakologisk avdeling ved Diakonhjemmet sykehus utfører CYP-genotyping og serumkonsentrasjonsmålinger. Diakonhjemmet sykehus er et diakonalt, ikke-kommersielt sykehus.

Litteratur

1. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001; 250: 186–200.
2. Poolsup N, Li Wan PA, Knight TL. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 197–220.
3. Spigset O. Cytokrom P-450-systemet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3296–8.
4. Dahl ML. Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 453–70.
5. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 193–200.
6. Ma JD, Nafziger AN, Bertino JS jr. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes and the effect on interindividual, pharmacokinetic variability in extensive metabolizers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 447–56.
7. Andersen S, Refsum H, Tanum L. Bruk av psyko-farmaka – bør serumkonsentrasjonen kontrolleres? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2362–4.
8. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 173–92.
9. Lin JH, Lu AY. Interindividual variability in inhibition and induction of cytochrome P450 enzymes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 535–67.
10. Eap CB, Sirot EJ, Baumann P. Therapeutic monitoring of antidepressants in the era of pharmacogenetics studies. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 152–5.