
Genotyping av pasienter behandlet med selektive serotoninreopptakshemmere

ORIGINALARTIKKEL

VIGDIS SOLHAUG

Senter for psykofarmakologi

Diakonhjemmet Sykehus

Forfatterbidrag: datainnsamling, manusutarbeidelse.

Vigdis Solhaug er cand.pharm. og jobber med rådgiving og tolking av farmakogenetiske analyser og legemiddelanalyser.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TORE HASLEMO

Senter for psykofarmakologi

Diakonhjemmet Sykehus

og

OsloMet – storbyuniversitetet

Forfatterbidrag: tolkning, manusutarbeidelse.

Tore Haslemo er avdelingsleder og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIANNE KRISTIANSEN KRINGEN

Senter for psykofarmakologi

Diakonhjemmet Sykehus

og

OsloMet – storbyuniversitetet

Forfatterbidrag: metodeutvikling, manusutarbeidelse.

Marianne Kristiansen Kringen er enhetsleder for farmakogenetiske analyser og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ESPEN MOLDEN

Senter for psykofarmakologi

Diakonhjemmet Sykehus

og
Farmasøytisk institutt
Universitetet i Oslo
Forfatterbidrag: tolkning, manusutarbeidelse.
Espen Molden er enhetsleder for forskning og professor.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ERIK SVEBERG DIETRICH

erik.sveberg.dietrichs@uit.no
Senter for psykofarmakologi
Diakonhjemmet Sykehus
og
Institutt for medisinsk biologi
UiT Norges arktiske universitet
Forfatterbidrag: ide, datainnsamling, tolkning, manusutarbeidelse.
Erik Sveberg Dietrichs er overlege, førsteamanuensis og leder for
forskningsgruppe for eksperimentell og klinisk farmakologi.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) brukes av over 180 000 mennesker i Norge. Enzymene CYP2D6 og CYP2C19 er sentrale i metabolismen av SSRI-antidepressiver. Serotonintransportøren kodet av *SLC6A4* kan ha betydning for effekten av medikamentene.

MATERIALE OG METODE

Alle pasienter som hadde blitt genotypet for *CYP2D6*, *CYP2C19* og *SLC6A4* ved Senter for psykofarmakologi i 2020, uavhengig av indikasjon, ble inkludert. Hos de pasientene der data var tilgjengelige, ble *CYP2C19*-genotype koblet til serumkonsentrasjonsmåling av escitalopram, som er det mest brukte SSRI-preparatet.

RESULTATER

432 av 3 492 pasienter (12,4 %) hadde en kombinasjon av genotyper av *CYP2D6*, *CYP2C19* og *SLC6A4* som anses å gi mest gunstig metabolisme og effekt av SSRI-antidepressiver. Pasienter med manglende *CYP2C19*-metabolisme hadde mer enn halvert dosebehov for å oppnå samme konsentrasjon av escitalopram som pasienter med normal metabolisme.

FORTOLKNING

Våre funn viser lav forekomst av den gunstigste genotypekombinasjonen for respons av SSRI-preparater. Genotypekombinasjoner bidrar sannsynligvis til den store individuelle variasjonen i effekt av disse medikamentene og til at behandlingen ikke gir ønsket utfall hos mange pasienter.

Hovedfunn

Blant mer enn 3 000 pasienter hadde omtrent hver sjuende pasient en kombinasjon av genotyper av *CYP2D6*, *CYP2C19* og *SLC6A4* som anses å gi mest gunstig metabolisme og effekt ved behandling med selektive serotoninreopptakshemmere.

Blant pasienter med manglende *CYP2C19*-metabolisme var median serumkonsentrasjon av escitalopram over øvre referansegrense for antatt gunstig effekt.

I 2020 brukte flere enn 180 000 nordmenn en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI), og flertallet av disse brukte escitalopram (1). SSRI-preparater virker gjennom å hemme reopptak av serotonin i serotonerge synapsespalter og gir lavere risiko for toksiske reaksjoner og bivirkninger enn trisykliske antidepressiver (TCA) (2). Escitalopram har også mindre antikolinerg virkning enn trisykliske antidepressiver, noe som bidrar til at det er godt egnet hos eldre pasienter. Den utstrakte bruken av SSRI-preparater kan også tilskrives at preparatene har indikasjon ved angst (3) og andre psykiske lidelser.

Bruk av SSRI-preparater er imidlertid ikke bare assosiert med gunstige effekter. Seksuell dysfunksjon er vanlig hos både kvinner og menn (4), og høye doser citalopram og escitalopram er kontraindisert grunnet fare for arytmier (5). Det er også bekymring for en initial økning i selvmordsforsøk (3), selv om noen studier indikerer det motsatte (6). Bivirkninger er som regel assosiert med høye serumkonsentrasjoner. Pasienter med redusert eliminering og resulterende høye serumkonsentrasjoner av escitalopram bytter i langt større grad til annen antidepressiv behandling enn pasienter med normal metabolisme (7). SSRI-preparatene elimineres gjennom metabolisme i lever, av enzymer i CYP450-systemet, hvor *CYP2D6* og/eller *CYP2C19* er sentrale for alle SSRI-preparater (tabell 1). Det finnes flere ulike alleler (varianter) av genene som koder for disse CYP-enzymene. Forskjellige kombinasjoner av CYP-alleler bestemmer genotypen, som igjen kan kategoriseres etter enzymaktivitet og dermed effekt på legemiddelmetabolisme og serumkonsentrasjon av SSRI-preparater. Denne aktiviteten er fenotypen og klassifiseres som normal, økt, redusert eller manglende metabolisme. Hvilken fenotype pasienten har, vil, i likhet med dosering av SSRI-preparatene, ha konsekvens for serumkonsentrasjonen (7).

Tabell 1

Virkestoff, handelsnavn, metabolismevei og referanseområde for serumkonsentrasjon for ulike SSRI-preparater.

Virkestoff	Mest kjente handelsnavn	Metabolismevei	Referanseområde
Escitalopram	Ciprallex	<i>CYP2C19</i> (<i>CYP2D6</i> og <i>CYP3A4</i> er mindre involvert)	20–120 nmol/L
Citalopram	Cipramil	<i>CYP2C19</i> (<i>CYP2D6</i> og <i>CYP3A4</i> er mindre involvert)	70–350 nmol/L
Sertralin	Zoloft	<i>CYP2C19</i> (<i>CYP3A4</i> , <i>CYP2B6</i> , <i>CYP2C9</i> og <i>CYP2D6</i> samt UGT er mindre involvert)	20–250 nmol/L

Virkestoff	Mest kjente handelsnavn	Metabolismevei	Referanseområde
Paroksetin	Seroxat	CYP2D6	40–400 nmol/L
Fluoksetin	Fontex	Delvis CYP2D6 og CYP2C9 (CYP3A4 og CYP2C19 er mindre involvert)	400–2 500 nmol/L
Fluvoksamin	Fevarin	Delvis CYP2D6 og CYP1A2	60–900 nmol/L

Til tross for normal metabolisme av SSRI-preparater, er det ikke gitt at pasienten vil ha forventet effekt av behandlingen. Ettersom disse preparatene virker ved å hemme reopptak av serotonin i synapsene, vil mengden målprotein (serotonintransportøren) være av betydning for effekten. *SLC6A4*-genet koder for serotonintransportøren. Det regulerende området 5-HTTLPR i dette genet kan foreligge i en kort (S) eller lang (L) variant, noe som har betydning for mengden serotonintransportør. To alleler av den korte varianten (S/S) gir liten mengde og økt risiko for mangelfull effekt av SSRI-preparater sammenliknet med allelkombinasjonene som gir stor (L/L) eller intermedier (S/L) serotonintransportørmengde (8–10). L/L-genotypen vil gi mest gunstig effekt, mens S/L-genotypen anses å gi tilstrekkelig effekt av SSRI-preparater. I tillegg forekommer S/L-genotypen hyppigst i de fleste populasjoner, derfor er dokumentasjon om effekt og anbefalt dosering i stor grad basert på denne undergruppen.

For å optimalisere behandling med et SSRI-preparat, vil det være nyttig å ha informasjon om fenotype for både CYP-enzymen og serotonintransportøren. Formålet med denne studien var å undersøke hvor stor andel av vår pasientpopulasjon som har den mest gunstige fenotypekombinasjonen av CYP2D6, CYP2C19 og serotonintransportøren, og samtidig undersøke sammenhengen mellom fenotype og serumkonsentrasjon av det mest brukte SSRI-preparatet, escitalopram.

Materiale og metode

Denne retrospektive tverrsnittsstudien ble gjennomført ved Senter for psykofarmakologi ved Diakonhjemmet Sykehus i Oslo etter godkjenning av sykehusets personvernombud. Opplysninger om serumkonsentrasjonsmålinger og farmakogenetiske analyser ble hentet fra en intern legemiddelmonitoreringsdatabase for pasienter som hadde fått genotypet *CYP2D6*, *CYP2C19* og *SLC6A4* fra 1.1.2020 til 31.12.2020. Indikasjon for farmakogenetisk analyse inkluderte manglende effekt eller bivirkning av forskjellige medikamenter (hovedsakelig psykofarmaka) og ønske om å genotype før behandlingsstart for å undersøke hvilke medikamenter som ville være best egnet for pasienten. For en stor andel av prøvene inneholdt rekvisisjonen mangelfull informasjon om indikasjon.

Hos de genotypedde pasientene ville vi undersøke metabolisme av escitalopram. Vi identifiserte derfor escitalopramkonsentrasjoner blant de inkluderte pasientene målt i perioden 1.1.2019–31.12.2020. Dataene ble koblet og deretter anonymisert, og ved publisering ble koblingsnøkkel og personopplysninger slettet. Metodene for genotyping er beskrevet i detalj tidligere (7). Etter genotyping av de mest relevante variantallelene for *CYP2D6* og *CYP2C19* ble pasientene inndelt i ulike fenotyper etter normal, økt,

reduisert eller manglende metabolisme (ofte betegnet med henholdsvis forkortelsene NM (*normal metaboliser*), UM (*ultra-rapid metaboliser*), IM (*intermediate metaboliser*) og PM (*poor metaboliser*)) ut fra standard analysepraksis i vårt laboratorium (se www.pharmgkb.org for oppdatert liste). Dette utgjør sammen med genotype av genet som koder for serotonintransportøren (L/L, S/L eller S/S) og målte serumkonsentrasjoner grunnlag for tilbakemelding til rekvirent.

For hvert prøvesvar ble rekvirenten skriftlig informert om hvorvidt serumkonsentrasjonen var som forventet ut fra dosering, og eventuelt gitt anbefaling om endring av behandlingsregimet. Serumkonsentrasjoner innenfor referanseområdet forventes å gi klinisk effekt, ettersom referanseverdiene er utarbeidet ut fra bruk av terapeutiske doser i normalbefolkningen. Ved svært høye verdier ble rekvirerende lege varslet per telefon og anbefalt dosereduksjon, seponering eller tett monitorering av pasienten, avhengig av medikament, komorbiditet og andre omstendigheter. I dette materialet ble intoksikasjonsprøver ekskludert. Vi har ikke informasjon om hvilke konsekvenser prøvesvarene har gitt, eller om pasientene fikk behandling med legemidler som kan ha gitt interaksjoner med escitalopram.

Totalt ble 6 069 pasienter over 16 år genotypet for både *CYP2D6* og *CYP2C19*, mens 3 492 også ble genotypet for *SLC6A4*, som koder for serotonintransportøren. Dataene ble koblet med serumkonsentrasjonsmålinger av escitalopram. Klokkeslett for siste dose og prøvetakingstidspunkt måtte være oppført, og bare prøver som var tatt 12–24 timer etter siste dose escitalopram, ble inkludert. Nullverdier og antatte intoksikasjonsprøver (> 250 nmol/L) samt prøver hvor oppgitt dose var over 60 mg eller ikke oppgitt, ble ekskludert. Dermed fant vi 287 pasienter med målte konsentrasjoner av escitalopram i vårt materiale. Ved flere tilgjengelige serumkonsentrasjonsmålinger fra samme pasient ble én tilfeldig konsentrasjon fra hver pasient valgt.

Escitalopram blir hovedsakelig metabolisert av enzymet *CYP2C19*. Forholdet mellom serumkonsentrasjon og dose (C/D-ratio) ble beregnet for å kalkulere hvilken dosering som bør være anbefalt til den enkelte pasient etter *CYP2C19*-fenotype.

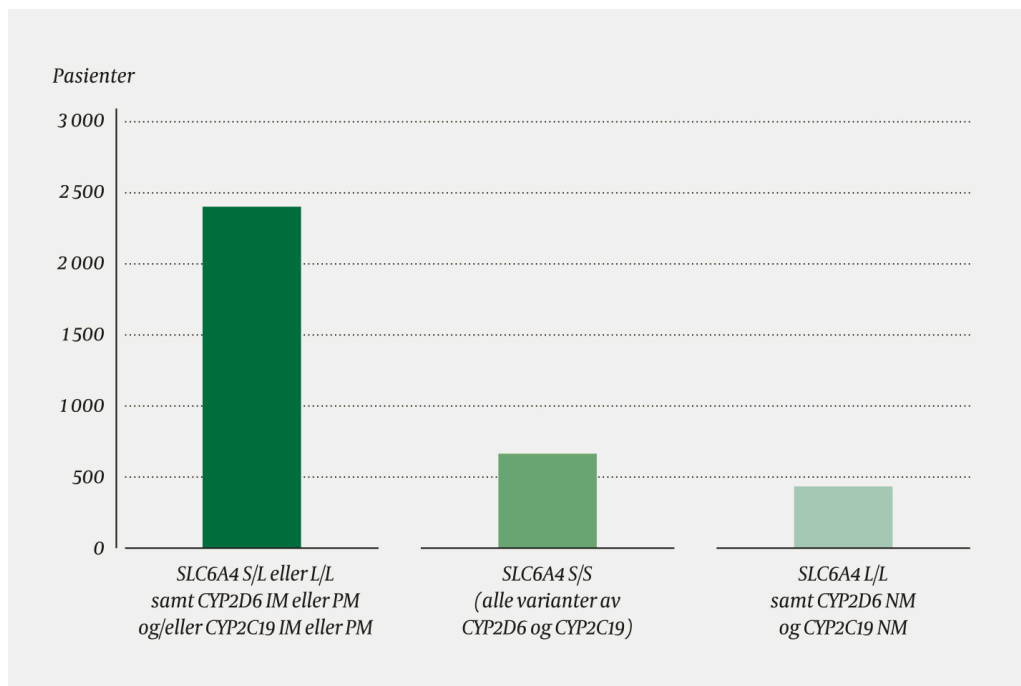
Statistikk

Dataene ble undersøkt med Shapiro-Wilks test, som viste at de ikke var normalfordelte. Sammenligninger av serumkonsentrasjon, dosering og predikert dosebehov hos escitaloprapasienter med forskjellig *CYP2C19*-fenotype ble derfor utført med en ikke-parametrisk test (Kruskal-Wallis' test), med Dunns metode som post hoc-analyse.

Resultater

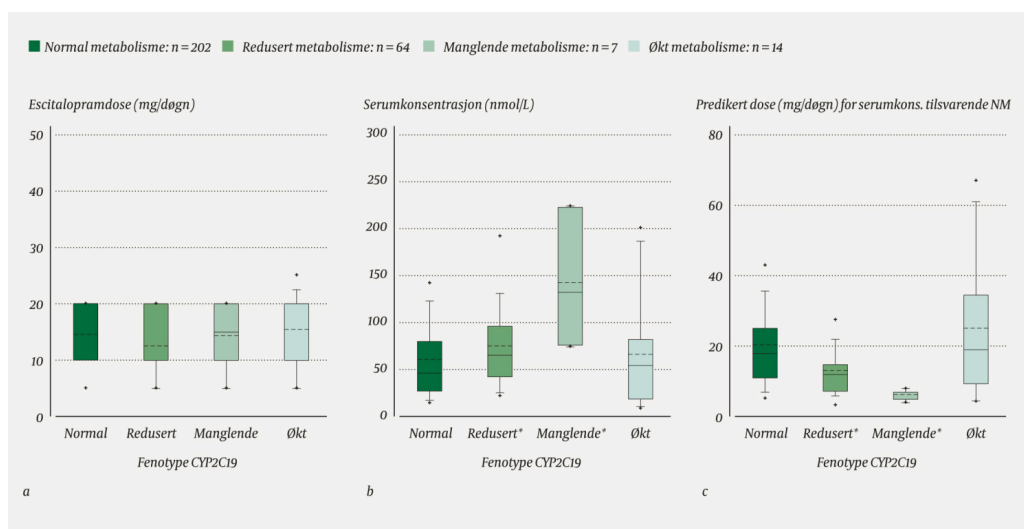
De 6 069 utførte *CYP2D6*-analysene viste at 3 325 pasienter (54,8 %) hadde normal metabolisme, 2 232 (36,8 %) redusert metabolisme, 365 (6,0 %) manglende metabolisme og 147 (2,4 %) økt metabolisme. Tilsvarende tall for *CYP2C19* var 3 974 (65,5 %), 1 643 (27,1 %), 196 (3,2 %) og 256 (4,2 %). Analysene av *SLC6A4* viste at 1 683 (48,2 %) pasienter hadde intermediær mengde av serotonintransportøren (S/L-genotypen), mens 1 152 (33,0 %) hadde stor mengde (L/L-genotypen) og 657 (18,8 %) liten mengde (S/S-genotypen).

442 pasienter (12,4 %) hadde fenotypen for normal metabolisme for både CYP2D6 og CYP2C19 og samtidig stor mengde av serotonintransportøren (L/L-genotypen) (figur 1). 3 174 pasienter (87,6 %) hadde én eller flere fenotyper av CYP2D6, CYP2C19 og/eller serotonintransportøren som tydet på at effekt og/eller metabolisme av noen eller samtlige SSRI-preparater var påvirket i stor eller liten grad. 56 pasienter (1,6 % av pasienter genotypet for CYP2D6, CYP2C19 og SLC6A4) hadde liten mengde av serotonintransportøren og fenotype for manglende metabolisme gjennom CYP2D6 og/eller CYP2C19. Blant de 2 744 pasientene med manglende, redusert eller økt enzymaktivitet i CYP2D6, hadde 1 802 (29,7 % av de 6 069 testede pasientene) normal enzymaktivitet i CYP2C19. Hos pasienter med manglende, redusert eller økt enzymaktivitet i CYP2C19 hadde 1 153 (19,0 % av de 6 069 testede pasientene) normal enzymaktivitet i CYP2D6.



Figur 1 Koblede data for CYP2D6, CYP2C19 og SLC6A4. 657 pasienter (18,8 %) hadde S/S-genotype av SLC6A4 og dermed lav forventet effekt av SSRI-preparater. 2 403 pasienter (68,8 %) hadde redusert eller manglende metabolisme via CYP2D6 og/eller CYP2C19. 432 pasienter (12,4 %) hadde L/L-genotype av SLC6A4 og normal metabolisme via både CYP2D6 og CYP2C19. IM = redusert metabolisme, NM = normal metabolisme, PM = manglende metabolisme.

Median serumkonsentrasjon av escitalopram var 47,0 nmol/L hos pasienter med fenotypen normal metabolisme for CYP2C19 ($n = 202$), 66,0 nmol/L hos pasienter med redusert metabolisme ($n = 64$) og 133 nmol/L hos pasienter med manglende metabolisme ($n = 7$) (figur 2). Gjennomsnittlig konsentrasjon (SD) var hhv. 60,7 nmol/L (50,9), 75,2 nmol/L (47,4) og 142 nmol/L (65,7). Fordelingen av serumkonsentrasjonsverdier i gruppene med hhv. redusert og manglende metabolisme var statistisk signifikant forskjellig fra fordelingen i gruppen med normal metabolisme (p -verdi hhv. 0,013 og $< 0,001$). Det var ikke signifikant forskjell mellom gruppen med normal metabolisme og gruppen med økt metabolisme. Det var ingen forskjeller i døgndose mellom gruppene.



Figur 2 Dosering (a), serumkonsentrasjon (b) og predikert dosebehov (c) av escitalopram for de forskjellige CYP2C19-fenotypene. Figuren viser medianverdier (heltrukket vannrett linje), gjennomsnittsverdier (stiplet vannrett linje), interkvartilbredde (boksens høyde), 10- og 90-persentiler (usikkerhetsstolper) og 5- og 95-persentiler (plusstegn). Medianverdier og 10- og 90-persentiler sammenfaller i noen tilfeller med 25- eller 75-persentiler. Asterisk (*) angir statistisk signifikant forskjell ($p < 0,05$) fra normal metabolisme. NM = normal metabolisme. Merk ulik skala på y-aksen i figur a, b og c.

Basert på estimer av median C/D-ratio blant pasienter i de ulike gruppene kunne vi beregne hvilken dose som er nødvendig for å oppnå samme serumkonsentrasjoner som i gruppen med normal enzymaktivitet (tabell 2). Prediksjonene indikerte at gruppene med redusert og manglende metabolisme hadde signifikant lavere dosebehov enn gruppen med normal metabolisme. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene med normal og økt metabolisme. Alle pasientene med manglende metabolisme via CYP2C19 som hadde fått målt escitalopramkonsentrasjon, hadde enten redusert eller normal metabolisme via CYP2D6. Det var ingen forskjell i alder mellom fenotypegruppene.

Tabell 2

CYP2C19-fenotype og dosering av escitalopram. Beregnet dose av escitalopram for å oppnå samme serumkonsentrasjon som normal metabolisme-gruppen for forskjellige fenotyper av CYP2C19, basert på funnene i denne studien.

Fenotype CYP2C19	Konsentrasjon/dose-ratio, medianverdi (nmol/mg)	Endring i dosebehov fra normal fenotype (%)	Ekvivalent til 5 mg for normal fenotype (mg)	Ekvivalent til 10 mg for normal fenotype (mg)	Ekvivalent til 20 mg for normal fenotype (mg)
Normal metabolisme	3,4	0	5,0	10,0	20,0
Redusert metabolisme	5,1	-34	3,3	6,6	13,2
Manglende metabolisme	9,2	-63	1,8	3,7	7,3

Fenotype	Konsentrasjon/dose-ratio, medianverdi (nmol/mg)	Endring i dosebehov fra normal fenotype (%)	Ekvivalent til 5 mg for normal fenotype (mg)	Ekvivalent til 10 mg for normal fenotype (mg)	Ekvivalent til 20 mg for normal fenotype (mg)
Økt metabolisme	3,2	+5	5,3	10,6	21,1

Diskusjon

I denne studien fant vi at det er størst sannsynlighet for at en pasient med vurdert behov for genotyping i forbindelse med legemiddelbehandling har normal metabolisme via CYP2D6 eller CYP2C19, som er de viktigste enzymene i metabolisme av serotoninreopptakshemmere. En tredel av pasientene har også stor mengde av serotonintransportøren i synapsene. Bare 12,4 % av pasientene i vår studie hadde fenotypen for normal enzymaktivitet for begge CYP-enzymene og samtidig stor mengde av serotonintransportøren.

Mer enn to tredeler av pasientene i vår studie hadde en fenotype som tilsa redusert eller manglende metabolisme via CYP2D6 eller CYP2C19, og samtidig stor eller intermediær mengde av serotonintransportøren. I denne gruppen av pasienter vil genotyping kunne gi nyttig informasjon, da flesteparten av disse pasientene hadde normal aktivitet for det andre viktige SSRI-metaboliserende CYP-enzymet (CYP2D6/CYP2C19). Det er derfor mulig at en pasient med bivirkninger eller terapivikt av eksempelvis escitalopram (CYP2C19) og fungerende serotonintransportør kan ha nytte av bytte til et SSRI-preparat som primært metaboliseres av CYP2D6-enzymet. For å skreddersy behandlingen og redusere risikoen for bivirkninger og terapivikt kan derfor genotyping være et nyttig supplement til serumkonsentrasjonsmålinger.

Ved bruk av Hamiltons depresjonsskala er det vist en økt responsrate på behandling med escitalopram ved stor mengde av serotonintransportøren sammenlignet med ved intermediær og særlig liten mengde ([11](#)). Ved oppstart av behandling med et SSRI-preparat kunne man derfor anta at L/L-genotypen av *SLC6A4* i kombinasjon med normal metabolisme av det aktuelle medikamentet gjennom CYP2C19/CYP2D6 er mest gunstig. Som vår studie viser, har imidlertid de fleste pasienter intermediær mengde av serotonintransportøren, men disse anses likevel å ha tilstrekkelig klinisk effekt av SSRI-preparater. Den kliniske nytten av å genotype *SLC6A4* er derfor ikke helt avklart, ettersom S/S-genotypen heller ikke gir fullstendig mangel på serotonintransportøren. Et analysesvar som viser S/S-genotypen, utelukker derfor ikke effekt av alle SSRI-preparater ([12](#)) og må aldri overstyre klinisk vurdering av behandlingsrespons, til tross for at flere metaanalyser og oversiktsartikler viser at pasienter med *SLC6A4*-genotype S/S har mindre gunstig behandlingsutfall ([8–10](#)).

Rasjonelt sett bør likevel andre typer antidepressiver vurderes framfor SSRI-preparater dersom man har kunnskap om at pasienten har S/S-genotypen av *SLC6A4*. Sannsynligvis er den lille gruppen av pasienter som har fenotype for manglende

metabolisme for CYP2D6 og/eller CYP2C19 i tillegg til liten mengde serotonintransportør (S/S), særlig sårbar for bivirkninger. Totalt var kun 8,2 % ($n = 56$) av pasientene med S/S-genotypen av *SLC6A4* i vår studie i denne kategorien. I motsetning til hva som er tilfelle ved bruk av SSRI-preparater som escitalopram (7, 9), ble det i en studie ikke funnet assosiasjon mellom redusert mengde serotonintransportør og behandlingseffekt av SNRI-preparatet (serotonin- og noradrenalinreopptakshemmer) duloksetin (13). Avhengig av indikasjon og klinisk bilde kan også andre antidepressiver som ikke utelukkende virker via serotonintransportøren, f.eks. vortiooksetin, venlafaksin, bupropion, mirtazapin og mianserin, være aktuelle alternativer.

På grunn av QT-forlengelse og fare for alvorlige arytmier (5, 14–16) er den høyeste anbefalte døgndosen av escitalopram 20 mg. Det er naturlig å anta at pasientene i gruppen med manglende metabolisme har langt høyere risiko for slike bivirkninger, da de ved en gitt dose vil få en serumkonsentrasjon av escitalopram som er tilnærmet tre ganger så høy som konsentrasjonen hos pasientene i gruppen med normal metabolisme. I noen studier er forskjellen mellom gruppene med manglende og normal metabolisme antydning å være enda større (17). I lys av risikoen for ventrikulære arytmier og plutselig hjertedød (15) er det viktig å forhindre at serumkonsentrasjonen når toksiske nivåer, selv ved bruk av normale doser. Det er derfor fornuftig å justere escitalopramdosering ut fra CYP2C19-fenotype (tabell 2) og å kontrollere med serumkonsentrasjonsmålinger. På denne måten kan man redusere risikoen for alvorlige bivirkninger. Pasienter med en fenotype som tilsier økt eller normal metabolisme, har ofte behov for høyere doser enn pasienter med redusert eller manglende metabolisme (17).

En annen alvorlig og svært vanlig bivirkning av SSRI-preparater er seksuelle dysfunksjoner. Både tenning, libido, orgasme og ejakulasjon kan påvirkes, med en samlet prevalens på mellom 25 % og 73 % av pasientene. Slike bivirkninger kan føre til nedsatt etterlevelse av behandlingen, og mange kvier seg for å snakke med legen om seksuelle bivirkninger (18). Ettersom disse bivirkningene kan være doserelaterte (19), vil pasienter med redusert eller manglende metabolisme via CYP2D6 og/eller CYP2C19 trolig ha økt risiko dersom de behandles med et SSRI-preparat som metaboliseres av det aktuelle enzymet. Disse pasientene vil ha nytte av at SSRI-behandlingen tilpasses CYP-fenotypen.

Samtidig som det er en klar forskjell i serumkonsentrasjon av escitalopram mellom fenotypene med normal, redusert og manglende metabolisme via CYP2C19, er det stor variasjon innen gruppene. I vår studie er dette særlig synlig i gruppen med økt enzymaktivitet, hvor to pasienter hadde uventet høye serumkonsentrasjoner på over 150 nmol/L. På den ene siden viser dette at fenotypene inkluderer et heterogent utvalg av genotyper, og at det kan finnes hittil ukjente varianter som gir annen enzymaktivitet enn det vi har kunnskap om i dag, og som gir utslag i serumkonsentrasjonene. På den annen side viser det at genotyping alene ikke kan forutsi serumkonsentrasjon (og dermed behandlingseffekt) eller risiko for bivirkninger hos pasientene, noe som blant annet vises ved at det hos pasienter over 60 år er dobbelt så mange serumkonsentrasjonsmålinger av SSRI-preparater over øvre referansegrense som hos pasienter under 60 år (20).

Det er mulig at vårt pasientmateriale består av pasienter som har unormal effekt av escitalopram, og at det derfor har en annen fordeling av genotyper enn et snitt av befolkningen. Frekvensstudier blant europeere viser imidlertid tall som er

overensstemmende med dataene fra vår studie (21, 22). Dette kan likevel endre seg over tid, da migrasjon vil kunne endre på forekomst av forskjellige CYP-genotyper (23). Vårt materiale av genotypede pasienter stammer fra en gruppe med langt flere indikasjoner for genetiske undersøkelser enn behandling med SSRI-preparater, ettersom slike undersøkelser kan være aktuelle under behandling eller før oppstart med en lang rekke legemidler. Utvalget er derfor så relevant som det er mulig å få i en retrospektiv studie fra normal klinisk praksis. Likevel kan ikke genotyping alene brukes til å forutsi behandlingseffekt av SSRI-preparater, og i vårt materiale gjelder dette særlig pasienter med økt metabolisme. For å kunne gi nøyaktige anbefalinger om dosering av SSRI-preparater trenger vi mer informasjon om andre faktorer som kan påvirke biotilgjengelighet og eliminasjon av legemidler fra kroppen. I tillegg til metaboliserende enzymer og alder påvirker også vekt, kjønn, nyrefunksjon, leverfunksjon, tarmsykdom, interaksjoner med andre legemidler og en mengde andre faktorer serumkonsentrasjonen. Flere SSRI-preparater kan også hemme metabolisme av andre legemidler. Systematisert klinisk informasjon kan derfor forbedre pasientbehandlingen og gi reduksjon av antall legemiddelrelaterte innleggelser i sykehus. Dette er viktig, da denne pasientgruppen står for opptil 20 % av alle innleggelser i norske akuttmottak (24).

Konklusjon

En liten andel av pasientene i studien hadde den fenotypekombinasjonen av enzymene CYP2D6 og CYP2C19 og serotonintransportøren kodet av *SLC6A4* som er mest gunstig for behandling med de seks SSRI-preparatene på det norske markedet. Med kjennskap til den enkelte pasients fenotyper er det et potensial for å optimalisere behandlingen og redusere risikoen for bivirkninger ved forskrivning av SSRI-preparater.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister – Reseptregisteret. <http://www.reseptregisteret.no> Lest 12.10.2021.
2. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 101: 17–25. [PubMed][CrossRef]
3. Norsk legemiddelhåndbok. L5.3.1 Selektive serotoninreopptakshemmere. https://www.legemiddelhandboka.no/L5.3.1/Selektive_serotoninreopptakshemmere Lest 12.10.2021.
4. Rothmore J. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Med J Aust* 2020; 212: 329–34. [PubMed][CrossRef]
5. U.S. Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and->

availability/fda-drug-safety-communication-revised-recommendations-celexa-citalopram-hydrobromide-related Lest 6.5.2020.

6. Lagerberg T, Fazel S, Sjölander A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and suicidal behaviour: a population-based cohort study. *Neuropsychopharmacology* 2022; 47: 817–23. [PubMed][CrossRef]
7. Jukić MM, Haslemo T, Molden E et al. Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 463–70. [PubMed][CrossRef]
8. Ren F, Ma Y, Zhu X et al. Pharmacogenetic association of bi- and triallelic polymorphisms of SLC6A4 with antidepressant response in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2020; 273: 254–64. [PubMed][CrossRef]
9. Zhu J, Klein-Fedyshin M, Stevenson JM. Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Tolerability: Review of Pharmacogenetic Evidence. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 1089–104. [PubMed][CrossRef]
10. Stein K, Maruf AA, Müller DJ et al. Serotonin Transporter Genetic Variation and Antidepressant Response and Tolerability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med* 2021; 11: 1334. [PubMed][CrossRef]
11. Ng C, Sarris J, Singh A et al. Pharmacogenetic polymorphisms and response to escitalopram and venlafaxine over 8 weeks in major depression. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28: 516–22. [PubMed][CrossRef]
12. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 239–58. [PubMed][CrossRef]
13. Perlis RH, Fijal B, Dharia S et al. Failure to replicate genetic associations with antidepressant treatment response in duloxetine-treated patients. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 1110–3. [PubMed][CrossRef]
14. Dietrichs ES, Smith GL. Prediction of Ventricular Arrhythmias by QRS/QTc - Ratio in Citalopram or Escitalopram Intoxication. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 866454. [PubMed][CrossRef]
15. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Working Party. (PhVWP) November 2011 plenary meeting. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/monthly-report-pharmacovigilance-working-party-phvwp-november-2011-plenary-meeting_en.pdf Lest 20.4.2022.
16. Qirjazi E, McArthur E, Nash DM et al. Risk of Ventricular Arrhythmia with Citalopram and Escitalopram: A Population-Based Study. *PLoS One* 2016; 11: e0160768. [PubMed][CrossRef]
17. Rudberg I, Mohebi B, Hermann M et al. Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 322–7. [PubMed][CrossRef]

18. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Kosci J et al. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Marital Ther* 2003; 29: 289–96. [PubMed][CrossRef]
19. Atmaca M. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Sexual Dysfunction: Current Management Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 1043–50. [PubMed][CrossRef]
20. Hermann M, Waade RB, Molden E. Therapeutic Drug Monitoring of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Elderly Patients. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 546–9. [PubMed][CrossRef]
21. Pharm GKB. <https://www.pharmgkb.org/> Lest 20.4.2022.
22. Odgerel Z, Talati A, Hamilton SP et al. Genotyping serotonin transporter polymorphisms 5-HTTLPR and rs25531 in European- and African-American subjects from the National Institute of Mental Health's Collaborative Center for Genomic Studies. *Transl Psychiatry* 2013; 3: e307. [PubMed][CrossRef]
23. Koopmans AB, Braakman MH, Vinkers DJ et al. Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. *Transl Psychiatry* 2021; 11: 141. [PubMed][CrossRef]
24. Solvik IK. Legemiddelrelaterte innleggingar avdekka i akuttmottak. Masteroppgave. Oslo: Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo, 2018.

Publisert: 26. september 2022. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0017

Mottatt 5.1.2022, første revisjon innsendt 21.4.2022, godkjent 10.8.2022.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 17. juli 2026.