

# Farmakogenetikk og skreddersydd behandling ved schizofreni

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Medikamentell behandling ved mange psykiske lidelser kjenntegnes ofte av prøve-og-feile-metoden. Molekylærgenetiske studier kan gi mer kunnskap om medikamentrespons og bivirkninger hos ulike pasienter og bidra til skreddersydd medikamentvalg.

**Materiale og metode.** Artikkelen gir en kortfattet oversikt over farmakogenetiske forhold ved schizofreni, basert på litteratursøk i PubMed og egen forskning.

**Resultater.** Antipsykotika og anti-depressiver metaboliseres av mange forskjellige enzymer i cytokrom P450-systemet. Omsetningshastigheten er til en viss grad bestemt av genetiske varianter, og flere slike genvarianter påvirker serumkonsentrasjon av aktuelle legemidler, noe som bl.a. kan gi økt risiko for bivirkninger eller terapi-svikt. Mange studier tyder på at både den terapeutiske effekten og motoriske og metabolske bivirkninger av antipsykotiske legemidler ved schizofreni er relatert til varianter av forskjellige serotonin- og dopaminreseptorgener, men flere undersøkelser har vist motstridende resultater.

**Fortolkning.** Fremdeles er det usikre farmakogenetiske data for behandling med antipsykotika og antidepressiver, og det er fortsatt begrenset praktisk nytte av farmakogenetiske tester i daglig klinisk praksis. Men ny utvikling innen molekylærgenetikk og bedre kliniske studier vil forhåpentligvis bidra til mer skreddersydd medikamentell behandling ved schizofreni spesielt og i psykiatrien generelt.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

*Oppgitte interessekonflikter:*  
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 2364

### Ole A. Andreassen

*o.a.andreassen@medisin.uio.no*  
Institutt for psykiatri  
Universitetet i Oslo  
og  
Psykiatrisk divisjon  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

### Vidar M. Steen

Institutt for klinisk medisin  
Universitetet i Bergen  
og  
Senter for medisinsk genetikk  
og molekylærmedisin  
Haukeland Universitetssjukehus

Prinsippet om skreddersydd medikamentell behandling basert på kartlegging av interindividuell genetisk variasjon, kalles farmakogenetikk eller farmakogenomikk (1, 2). Dette fagfeltet ble for ti år siden sett på som meget lovende, med potensial til å endre legemiddelterapien fra problematiske prøve-og-feile-tilnærminger til presise, kunnskapsstyrte behandlinger innenfor alle disipliner av medisinen. Disse høye forventningene er så langt ikke blitt innfridd, men kunnskapen øker stadig og nye gentester blir tatt i klinisk bruk (3).

Skreddersydd behandling er ikke noe nytt i det psykiske helsevesen. Mange psykososiale behandlingsformer er basert på en personlig tilrettelegging. Mye av utredningen i forbindelse med for eksempel individuell samtalebehandling dreier seg om å kartlegge den enkelte pasients særtrekk, slik som personlighet, mellommenneskelige relasjoner og utviklingshistorie. Slike terapier tilpasses også den enkelte pasient gjennom behandlingsforløpet. Men ved medikamentell behandling har det i mye mindre grad vært mulig med personlig tilrettelegging. Behandlingen er ofte basert på at man prøver seg frem for å se hva som fungerer, styrt av terapeutisk respons og bivirkninger hos den enkelte pasient. Det er en stor variasjon i individuell virkning av psykofarmaka, og dette forholdet forblir et stort klinisk problem i behandlingen av alvorlig psykisk lidelse. Selv om en stor del av pasientene blir friske (symptomatisk remisjon), har en betydelig gruppe plagsomme restsymptomer, og i tillegg får noen ubehagelige bivirkninger. Mange psykofarmaka viser liten effekt før etter 2–3 uker, slik at en prøve-og-feile-tilnærming kan medføre en langvarig periode med inadekvat medisinerings.

Det har derfor vært stor interesse også i psykiatrien for å skaffe mer kunnskap om faktorer som kan predikere medikamenteffekt. Kliniske karakteristika har vært forsøkt, og mange psykiatere og allmennleger har lært seg å bruke spesifikke medikamenter på pasienter med visse kliniske profiler, men det er lite vitenskapelig evidens for en slik praksis. Det er også forsket mye på biologiske faktorer, men her støter man på et hovedproblem ved psykiatriske lidelser – sykdomsmekanismene er i hovedsak ukjente. Det er derfor vanskelig å finne biologiske markører eller prediktorer for effekt når man ikke vet hvilke biologiske prosesser medikamentene skal virke på.

Siden begynnelsen av 1990-tallet har det dermed vært en sterkt økende interesse for psykofarmakogenetikk, der formålet er å påvise genetiske faktorer med betydning for medikamentrespons eller risiko for utvikling av bivirkninger ved psykofarmakologisk behandling. Det finnes flere åpenbare fordeler med å benytte genotypetekunnskap på en slik måte, fordi den er individuell, stabil over tid, relativt lett å analysere og ikke påvirkbar av psykososiale forhold, i motsetning til mange kliniske variabler. Etter at det humane genom ble kartlagt og nye molekylærgenetiske teknikker er blitt utviklet, har psykofarmakogenetikfeltet de siste fem årene fått ny oppmerksomhet (4). Mange studier har rettet seg mot antipsykotikabehandling ved schizofreni.

I det følgende skal vi gi en oversikt over den viktigste kunnskapsutviklingen på feltet og hvilke muligheter dette kan tenkes å gi

## Hovedbudskap

- Det er stor variasjon i respons og bivirkninger ved antipsykotisk legemiddelbehandling
- Mye av variasjonen skyldes sannsynligvis genetiske forhold
- Genetiske tester for legemiddelmetabolisme er tilgjengelige, men farmakogenetikk har fortsatt begrenset praktisk nytte i klinisk praksis
- Fremskritt innen molekylærgenetikk og bedre kliniske studier forventes å øke nytteverdien av farmakogenetiske analyser

for den kliniske hverdagen, med hovedvekt på medikamentell psykosebehandling.

Denne artikkelen er basert på litteratur om temaet identifisert via søk i PubMed og egen forskning innen psykofarmakogenetikk.

### Variasjon i legemiddelomsetningen

Medikamentell behandling av psykiske lidelser kjennetegnes av lang varighet – oftest over flere måneder og gjerne flere år. Samtidig har man få objektive parametere for å beskrive sykdommene, slik at evaluering av behandlingen kan bli mangelfull. Videre kan en del bivirkninger, for eksempel apati eller tiltaksløshet, være vanskelig å skille fra symptomene ved grunnlidelsen. Det kan derfor i flere tilfeller være nyttig å undersøke serumkonsentrasjon av medikamentet, og i Norge har man velutviklede laboratorieresurser som muliggjør rutinemessige målinger av serumkonsentrasjon av de aller fleste brukte psykofarmaka (5).

Legemiddelomsetningen varierer mye mellom ulike individer, hovedsakelig på grunn av stor forskjell i leverenzymaktivitet. Et viktig gjennombrudd på dette feltet kom da man påviste spesifikke genetiske variasjoner i cytokrom (CYP) P450-systemet, som medfører endringer i legemiddelomsetningen. Innenfor psykiatrien har det vært stor interesse for de to genene CYP2D6 og CYP2C19, som koder for leverenzymmer som omsetter mange antipsykotika og antidepressiver (6). Det finnes genetisk bestemte langsomme (både CYP2D6 og CYP2C19) og ultrarask (CYP2D6) legemiddelomsettere. Den potensielle kliniske nytteverdien ved å bestemme genetiske varianter i disse enzymene er å predikere korrekt dosering og dermed hindre for høye eller lave serumkonsentrasjoner som kan gi manglende effekt eller for mye bivirkninger. I en opprinnelig norsk befolkning vil henholdsvis ca. 7–8% og 1–2% være medfødt langsomme og ultrarask legemiddelomsettere via CYP2D6, mens 2–3% har nedarvet nedsatt CYP2C19-aktivitet.

En detaljert oversikt over dette feltet har vært gitt i en tidligere artikkel i Tidsskriftet (7). Som en hovedregel bør trisykliske antidepressiver doseres med omkring halv dose når pasienten har CYP2D6-avhengig langsom legemiddelomsetning (6). Dette gjelder også noen nyere antidepressiver, slik som den selektive serotoninreopptakshemmeren (SSRI) paroksetin samt serotonin- og noradrenalin-reopptakshemmeren (SNRI) venlafaksin, som også omdannes via CYP2D6. Mange av de antidepressive medikamentene er i seg selv sterke hemmere av CYP2D6, noe som også rammer normale legemiddelomsettere. Man bør i klinisk praksis ta hensyn til denne interaksjonen og vurdere dose-reduksjon av pågående medikasjon (for eksempel antipsykotika) ved oppstart av antidepressiver. CYP2D6-bestemt langsom legemiddelomsetning har i større eller mind-

re grad betydning for serumkonsentrasjonen av mange førstegenerasjons antipsykotika (perfenazin, haloperidol, zuklopentixol), men også annengenerasjons medikamenter som risperidon og aripiprazol (6). Genvarianter i CYP2C19-enzymet har også innvirkning på serumkonsentrasjon, først og fremst for trisykliske antidepressiver, men også for citalopram og sertraline.

CYP2D6-gentesting utføres nå rutinemessig i de fleste psykofarmakologiske laboratorier eller medisinsk-genetiske avdelinger i Norge. Dette er således en av de første praktiske implikasjoner av farmakogenetisk kunnskap og et av de første områder hvor prinsipper for skreddersydd behandling er innført. Men selv om man har kartlagt den CYP-baserte legemiddelomsetningen grundig for de fleste medikamentene, er det motstridende resultater når det gjelder den praktiske nytten av en slik CYP-genotyping i klinikken. Det skyldes nok bl.a. at det er stor forskjell mellom tilrettede undersøkelser og forholdene i en klinisk hverdag. En foreløpig optelling av resultatene av rekvirerte CYP2D6-gentester ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin ved Haukeland Universitetssjukehus har vist at funnprosenten av langsomme og ultrarask legemiddelomsettere er lav (Vetti og Steen, upubliserte data), noe som indikerer at rekvirentene og pasientene har begrenset nytte av denne laboratoriediagnostikken. Det fremholdes også at bivirkningene kan oppdages gjennom god oppfølging av pasientene og at man får tilstrekkelig nyttig informasjon gjennom serumkonsentrasjonsmålinger (8).

I tillegg er det svært mange faktorer utover CYP-genotype som påvirker forholdet mellom dosering og serumnivå. Det forutsettes også at den som rekvirerer CYP-gentester har sjekket at pasienten behandles med et medikament som omdannes av det aktuelle CYP-enzymet. En hovedregel kan derfor være at man fortrinnsvis foretar CYP-genotyping ved psykofarmakologisk behandling der det oppstår uventede bivirkninger eller manglende respons med samtidig avvikende serumnivå i forhold til dose. Dette samsvarer med ferske internasjonale anbefalinger (9).

### Farmakodynamisk genetisk variasjon

De biologiske sykdomsmekanismer er lite kjent ved psykiatriske lidelser. Dette reflekteres også i arbeidet med å utvikle nye medikamenter. De fleste hovedgrupper av medikamenter i psykiatrien ble oppdaget ved tilfeldigheter, og først i ettertid ble virkningsmekanismen fastslått. Påfølgende medikamentutvikling har i hovedsak bygd på kunnskapen om de første virksomme medikamentene og er ikke basert på sykdomsmekanismer. Det er faktisk heller motsatt, at kunnskap om virkningsmekanismene har bidratt til å kaste lys over mulige sykdomsme-

kanismer. Dette skjedde bl.a. med førstegenerasjons antipsykotika, hvor nobelprisvinner Arvid Carlsson først avdekket at medikamentene virket ved å blokkere dopaminreseptorer i visse deler av hjernen, noe som senere førte til formuleringen av dopaminhypotesen for schizofreni.

### Klinisk respons

Farmakogenetiske studier av behandlingsrespons for antipsykotika har i stor grad rettet seg mot klozapin. Det er antakelig det mest effektive antipsykotiske legemiddel som er tilgjengelig, men det har også de mest alvorlige bivirkningene, med både risiko for agranulocytose og stor tendens til vektøkning. De fleste studier innenfor feltet har konsentrert seg om å undersøke genetiske varianter av dopamin- og serotoninnevrotansmitter-systemene og sammenliknet disse med kliniske effektmål. I en sentral studie av klozapinrespons, viste Arranz og medarbeidere (10) at man kunne predikere effekt ved å undersøke 6-polymorfismer, hovedsakelig i serotonin- og dopaminsystemene. Flere påfølgende studier har ikke klart å replikere disse funnene, men senere metaanalyser har vist en spesifikk assosiasjon mellom T102C-varianten av serotonin-2A-reseptoren og respons på klozapinbehandling (4). Den samme forskningsgruppen har nylig publisert at varianter av dopamin-D2-reseptorgenet kan bestemme responstiden ved behandling av førstegangsschizofrenipasienter med risperidon eller olanzapin (11). Det er blitt utført en rekke andre studier av antipsykotikaeffekt i forhold til genvarianter i D2- og D4-dopaminreceptorsubtypene, uten at man har funnet noen overbevisende sammenheng med respons av klozapin. Det er sprikende data på området, og det mangler fremdeles mye kunnskap før slike genvarianter kan brukes i klinikken til å planlegge valg av medisiner.

Farmakologisk intervensjon ved depresjon kan også være aktuelt ved schizofreni. Når det gjelder effekt av antidepressiver, har man i hovedsak undersøkt varianter i serotonin-signalsystemet. Smeraldi og medarbeidere (12) viste tidlig at varianter i serotonintransportergen var assosiert med respons av et SSRI-preparat. Det er også en del studier som viser sammenheng med andre serotonintransportervarianter og SSRI-effekt, men det er også her sprikende data og mye gjenstår før det kan gi grunnlag for klinisk nytte. Andre prosjekter har undersøkt serotoninreseptorvarianter og serotoninbiosyntesesystemet, uten at det har kommet noen overbevisende konklusjoner om mulig sammenheng med medikamentrespons.

### Bivirkninger

Farmakogenetiske studier av bivirkninger av psykofarmaka har gitt mer lovende resultater enn responsstudier. Når det gjelder antipsykotika, var ekstrapyramidale motoriske forstyrrelser den viktigste bivirkningen ved

førstegenerasjons medikamenter. Det er gjort mange studier på tardive dyskinesier, og en bestemt genetisk variant i dopamin-D3-reseptorgenet synes å medføre økt sårbarhet for denne alvorlige bivirkningen (13, 14). Tardive dyskinesier forekommer sjeldnere med annengenerasjonsmedikamenter, og den eventuelle risikøkningen med dopamin-D3-reseptorvarianten er begrenset. Det er derfor ikke grunnlag for å utføre genotyping før oppstart av antipsykotikabehandling.

En viktig bivirkning ved mange antipsykotika er vektøkning, og også her finnes store variasjoner mellom pasienter, noe som gjør det interessant for farmakogenetiske studier. Reynolds og medarbeidere (15) undersøkte initialt umedisinerte pasienter og fulgte dem over tid med vektmålinger. De fant en klar økt risiko for vektøkning hos pasienter med en spesifikk variant (759 T/C) i serotonin-2C-reseptorgenet. Dette funnet er gjentatt i flere oppfølgingsstudier (16), mens andre undersøkelser har gitt motstridende resultater (17). Serotonin-2C-reseptoren er et spennende kandidatgen for prediksjon av medikamentindusert vektøkning, ettersom knockoutmus uten denne reseptoren øker i vekt (18). Et hovedproblem er at mange av de farmakogenetiske assosiasjonsstudiene er meget små, med helt ned mot 30–50 inkluderte pasienter, noe som gir svært usikre resultater. Det er også stor spredning i pasientenes status (for eksempel førstegangspsykose versus kronisk syke), medikamenttype og behandlingstid. Mer data må derfor innhentes før gentesting sv serotonin-2C-reseptorvarianter kan brukes klinisk.

### Fremtidige praktiske muligheter

Mye tyder på at fortsatt forskning på farmakogenetikk i psykiatri vil gi resultater, men det kreves en bedre kvalitet og størrelse på studiene enn man har sett til nå. Man regner med at selekterte pasientpopulasjoner og mer spesifikke problemstillinger kan føre til mer praktisk nyttige resultater.

En helt ny retning innen farmakogenetiske studier i psykiatri er bruk av hjerneavbildningsteknikker. Potkin og medarbeidere (19) viste i en studie med positronemisjons-tomografi (PET) av pasienter på klozapinbehandling større hjerneaktivering hos pasienter med en dopamin-D1-reseptorvariant, som igjen var assosiert med bedre effekt av klozapin. Det var de fleste hjerneområder som hadde økt aktivering, utenom områder i basalgangliene. Funksjonell magnetresonanstomografi (fMR) har også gitt spennende resultater i en fersk farmakogenetisk studie. Ved å studere olanzapins effekt på aktivering av frontal cortex hos pasienter med schizofreni, viste Bertolino og medarbeidere (20) at olanzapineffekten ble bestemt av en spesifikk variant av katekol-o-metyltransferase (COMT)-genet (Val<sup>108/158</sup>Met). Olanzapin hadde spesielt god effekt på kognitiv svikt og hjernefysiologi hos dem med

metioninvarianten, og en liknende effekt ble funnet på negative symptomer (apati, isolering, følelsesavflating etc.). Slike studier hjelper til med å finne objektivt målbare egenskaper, og det vil være til stor hjelp innen fremtidige farmakogenetiske studier.

Flere nye studier har vist at man kan få nyttig kunnskap om individuell medikamenteffekt ved å undersøke hvordan gener blir skrudd av og på av medikamenter. Dette inngår i farmakogenomikk, og dette feltet kan gi spennende ny kunnskap. Vi har bl.a. vist i cellekulturer at mange antipsykotika kan skru på aktiviteten til en rekke gener som er involvert i lipidsyntesen (21). Denne effekten kan muligens ha betydning for både terapierespons og de metabolske bivirkningene, og vi utfører nå studier på pasienter for å se om vi kan påvise slik genaktivering av lipogenesen i perifert vev (blod) som kan relateres til den enkelte pasients medikamenteffekt eller bivirkninger. Hvis denne forskningen fører frem, kan det få stor både praktisk og vitenskapelig betydning. Denne metoden har potensial til å utvikles til et verktøy for objektiv estimering av medikamenteffekt samt gi store muligheter for å studere mulige sykdomsmekanismer.

Et annet felt hvor genetisk bestemte effekter kan tenkes å spille en rolle, er innen psykososiale tiltak. Man har vist ved PET-studier at kognitiv terapi ved depresjon inducerer store endringer av aktivitet i flere hjerneområder og at disse endringene har mange fellestrekk med det man ser etter medikamentbehandling (22). Det kan derfor i prinsippet være mulig å undersøke om visse genvarianter kan forutsi respons på psykoterapi.

### Konklusjon

Kun CYP-genotyping har per i dag en viss praktisk nytte når det gjelder bruk av farmakogenetikk i schizofrenibehandling og klinisk psykiatri. På tross av disse begrensningene er det fortsatt håp om at farmakogenetikk kan bidra til å identifisere genvarianter assosiert med gode og dårlige medikamentresponsere og risiko for alvorlige medikamentelle bivirkninger. Dette vil være et stort løft for praktisk klinisk psykiatri, men vil kreve mer systematiske studier hvor genotyping inngår som naturlig del av medikamentutprøvningsstudier.

*Manuskriptet ble godkjent 16.8. 2006. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.*

**Oppgitte interessekonflikter:** Ole A. Andreasen har holdt foredrag for eller fått betalt reiser til kongresser fra legemiddelfirmaene Astra-Zeneca, Eli Lilly, Lundbeck, Janssen-Cilag, Pfizer, GSK, BMS og Sanofi. Vidar M. Steen har mottatt forskningsmidler, honorar og/eller reise støtte fra Lundbeck, Lundbeckfonden og Astra-Zeneca.

### Litteratur

- Roses AD. Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 645–56.
- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352: 2211–21.
- Marsh S, McLeod HL. Pharmacogenomics: from bedside to clinical practice. *Hum Mol Genet* 2006; 15 (suppl 1): R89–93.
- Malhotra AK, Murphy GM jr., Kennedy JL. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 780–96.
- Andersen S, Refsum H, Tanum L. Bruk av psyko-farmaka – bør serumkonsentrasjonen kontrolleres?. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2362–4.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 442–73.
- Rudberg I, Solberg DK, Refsum H. CYP-genotyping ved psyko-farmakologisk behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2953–5.
- Bramness JG. CYP-genotyping ved psyko-farmakologisk behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 480.
- Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmoller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations – ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 639–47.
- Arranz MJ, Munro J, Birkett J et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000; 355: 1615–6.
- Lencz T, Robinson DG, Xu K et al. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 529–31.
- Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F et al. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 508–11.
- Steen VM, Lovlie R, MacEwan T et al. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 139–45.
- Lerer B, Segman RH, Fangerau H et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 105–19.
- Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002; 359: 2086–7.
- Reynolds GP, Zhang Z, Zhang X. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT(2C) receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 677–9.
- Basile VS, Masellis M, De Luca V et al. 759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet* 2002; 360: 1790–1.
- Tecott LH, Sun LM, Akana SF et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT2c serotonin receptors. *Nature* 1995; 374: 542–6.
- Potkin SG, Basile VS, Jin Y et al. D1 receptor alleles predict PET metabolic correlates of clinical response to clozapine. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 109–13.
- Bertolino A, Caforio G, Blasi G et al. Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1798–805.
- Ferno J, Raeder MB, Vik-Mo AO et al. Antipsychotic drugs activate SREBP-regulated expression of lipid biosynthetic genes in cultured human glioma cells: a novel mechanism of action? *Pharmacogenomics J* 2005; 5: 298–304.
- Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD et al. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005; 25: 10390–402.