

Atomoksetin – et addendum

Jeg viser til min artikkel om atomoksetin ved behandling av AD/HD i dette nummer av Tidsskriftet (1). Etter at manuskriptet ble sendt inn for publisering, er det tatt inn en advarsel i preparatomtalen om risiko for selvmordsrelatert atferd, emosjonell labilitet og fiendtlighet hos barn og ungdom (2). Samledata fra placebokontrollerte studier har vist signifikant økt risiko for selvmordsrelaterte tanker ved bruk av atomoksetin sammenliknet med placebo (6/1 357 versus 0/851) hos barn i alderen 7–12 år. Videre ble resultatet av en metaanalyse omkring aggresjon og fiendtlighet hos barn lagt frem på en kongress (Tauscher-Wisnie S, Polzer J, Bangs M et al. Meta-analysis of aggression or hostility events in atomoxetine pediatric trials. Abstract B17. I: Program and abstracts of the 52nd annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Toronto, Canada, October 18–23, 2005). Den viste en ikke-signifikant forskjell mellom atomoksetin og henholdsvis placebo (1,6% versus 1,1%) og metylfenidat (1,2% versus 0,8%). Det norske spontanrapporteringssystemet for bivirkninger har mottatt 15 rapporter om mistenkte bivirkninger av atomoksetin i perioden 2004 til 6.1. 2006, alle er vurdert å ha mulig eller sannsynlig sammenheng med midlet. Av bivirkninger meldt blant ungdom dreier tre seg om depresjon, selvmordstanker og selvmordsforsøk, en om økt aggressivitet, to om angst og en om mareritt og søvnforstyrrelse.

Kirsten Myhr

RELIS Øst
Ullevål universitetssykehus

Litteratur

1. Myhr K. Atomoksetin i behandling av AD/HD. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 457–8.
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Strattera. <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler> (28.9.2005).

CYP-genotyping ved psykofarmakologisk behandling

I Tidsskriftet nr. 21/2005 omtaler Ida Rudberg og medarbeidere genotyping for cytochrom P-450-enzym (CYP-enzym) med genetisk variasjon (1). Denne og to tidligere artikler om emnet (2, 3) underkommunisierer genotypingens begrensninger.

De fleste psykofarmaka metaboliseres av mer enn ett CYP-enzym og i de fleste tilfeller også av enzymer uten genetisk variasjon. For slike legemidler er det enten slik at vi ikke kjenner betydningen av genotyping eller genotype er uten klinisk betydning (4). For mange legemidler vil variasjon i gener som koder for CYP-enzym, bare forklare en liten del av forskjellene i enzymaktivitet og en enda mindre del av variasjonene

i medikamenters serumkonsentrasjon. Antakelig betyr faktorer som legemiddelinteraksjoner, kosthold, røyking og somatisk helse, som nevnes i artikkelen (1), langt mer enn genotype. Vi har vist at kjønn, kontrollert for andre faktorer, betyr like mye som genotype (5). Selv om man kunne kontrollere for slike forhold, vil variasjonen *innen* en genotype være større enn *mellom* genotypene. For eksempel vil man ikke ved hjelp av genotyping kunne forklare mer en del av de ultrahurtige omsetterne over leverenzymet CYP2D6 (6).

Når man genotyper, leter man blant de vanligste kjente mutasjonene. Et negativt svar kan bety at man ikke har mutante alleler, at man har et kjent mutant allel man ikke tester for, eller et nytt mutant allel. Blant pasienter med en uventet klinisk reaksjon på et legemiddel kan det i noen tilfeller ikke være godt nok å teste for de mest vanlige mutasjonene.

CYP-genotyping kan tilbys av mange laboratorier. Tilgjengeligheten av slike analyser vil senke terskelen for bruk av dem. Det er derfor viktig at rekvirentene får opplæring og klarere opplysninger om undersøkelsens begrensninger. En artikkel i Tidsskriftets spalte Legemidler i praksis bør ikke overkommunisere den kliniske betydning av CYP-genotyping. Forfatterne burde klarere ha angitt undersøkelsens begrensninger.

Jørgen G. Bramness

Avdeling for legemiddel-epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Litteratur

1. Rudberg I, Solberg DK, Refsum H. CYP-genotyping ved psykofarmakologisk behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2953–5.
2. Johansen PW, Bergan S, Rootwelt H et al. Individualisert farmakoterapi basert på cytochrome P-450 (CYP)-genotyping. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2781–3.
3. Spigset O. Cytokrom P-450-systemet. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3296–8.
4. Qin XP, Xie HG, Wang W et al. Effect of the gene dosage of CYP2C19 on diazepam metabolism in Chinese subjects. Clin Pharmacol Ther 1999; 66: 642–6.
5. Bramness JG, Skurtveit S, Gulliksen M et al. The CYP2C19 genotype and the use of oral contraceptives influence the pharmacokinetics of carisoprodol in healthy human subjects. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 499–50.
6. Løvlie R, Daly AK, Matre GE et al. Polymorphisms in the CYP2D6 duplication negative individuals with the ultrarapid metabolizer phenotype: a role for the CYP2D6*35 allele in ultrarapid metabolizers. Pharmacogenetics 2001; 11: 45–55.

I. Rudberg og medarbeidere svarer:

CYP-genotyping anvendes i økende grad som et ledd i individuell tilpasning av legemiddelbehandling. Ved Psykofarmakologisk avdeling, Diakonhjemmet sykehus, har vi utført CYP-genotyping av ca. 1 500 pasienter siden 2002. Genotyping i kombinasjon med serumkonsentrasjonsmålinger er i ferd med å etablere seg som rutineanalyse

ved flere psykiatriske institusjoner. Også i utlandet brukes genotyping mer og mer. Lederen for psykiatri ved Mayo-klinikken, David A. Mrazek, uttalte nylig til The New York Times at 40 av 50 psykiatere ved klinikken i dag bruker genotyping ved valg av legemiddelregime og dosering (1).

I vår artikkel skrev vi, som også Bramness påpeker, at en rekke faktorer er av betydning for individuell tilpasning av legemiddelbehandling (2). Hvilke faktorer som er viktige, varierer fra legemiddel til legemiddel. Betydningen av kjønn, som Bramness trekker frem spesielt, varierer også fra legemiddel til legemiddel. Men det at andre faktorer enn CYP-genotype er viktig for farmakokinetikk, betyr ikke at CYP-genetikk kan ignoreres som en viktig faktor. Vi har nylig utført en studie som viser at serumkonsentrasjonen av escitalopram, som er blant de mest brukte antidepressive legemidlene i Norge, er dobbelt så høy hos individer med heterozygot mutasjon i CYP2C19-genet som hos dem som er homozygote for normalgenet (3). Denne mutasjonen forekommer hos ca. 25% av etniske nordmenn.

Ved rutinemessig CYP-genotyping undersøkes det for de hyppigst forekommende mutasjonene. De fleste diagnostiske verktøy kan gi falskt negative svar. Dette gjelder også CYP-genotyping. Falskt negative svar er et lite problem når det gjelder langsom legemiddelomsetning (4). Når det gjelder ultrahurtig omsetning via CYP2D6, kunne denne svakheten vært presisert i artikkelen. Det understrekes, som vi også gjorde i artikkelen, at CYP-genotyping bør brukes i kombinasjon med serumkonsentrasjonsmålinger (2). Valg av legemiddel og dosering gjøres etter en samlet vurdering av klinisk respons, bivirkninger, serumkonsentrasjonsmålinger og genotype.

Ved alle nye undersøkelser er det utfordringer knyttet til implementeringen i klinisk praksis. Dette gjelder også CYP-genotyping. Vi deler Bramness' syn at det er viktig at norske leger får økt kunnskap om genotyping slik at nytteverdien av dette verktøyet blir størst mulig.

Ida Rudberg Dag Kristen Solberg Helge Refsum

Diakonhjemmet sykehus

Litteratur

1. Pollack A. A special drug just for you, at the end of a long pipeline. The New York Times 8.11.2005. <http://query.nytimes.com/gst/fullpage.html?sec=health&res=9C03E6D7143EF93BA35752C1A9639C8B63> (8.11.2006).
2. Rudberg I, Solberg DK, Refsum H. CYP-genotyping ved psykofarmakologisk behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2953–5.
3. Rudberg I, Hendset M, Uthus LH et al. Heterozygous mutation in CYP2C19 significantly increases the concentration/dose ratio of racemic citalopram and escitalopram (S-citalopram). Ther Drug Monit 2006; akseptert for publisering.
4. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. Psychosomatics 2006; 47: 75–85.