

# Hvorfor måle legemiddelmetabolitter?

Variasjon i legemiddelmetabolisme er en viktig årsak til ulik legemiddelrespons. Det er for eksempel vist at avvikende metabolisme av det antipsykotiske legemidlet risperidon og det antidepressive legemidlet venlafaksin har ført til økt risiko for bivirkninger. Serumkonsentrasjonsmålinger av modersubstans samt aktive og inaktive legemiddelmetabolitter kan gi informasjon om den enkelte pasients evne til å omsette legemidler og pasientens etterlevelse av foreskrevet legemiddelbehandling.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen | Se også kunnskapspørve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

Forskjell i legemiddelomsetning mellom individer er en viktig årsak til variasjon i serumkonsentrasjon og legemiddelrespons. Etter inntak av en gitt dose legemiddel kan serumkonsentrasjonen variere med en faktor på 10–20 og i ekstreme tilfeller med en faktor på 1 000 (1). Serumkonsentrasjonsmålinger av legemidler reflekterer det enkelte individs evne til å omsette legemidler, og terapeutisk legemiddelmonitorering er derfor et mye brukt verktøy for å tilpasse dosen til den enkelte pasient. Ved mange laboratorier tilbys serumkonsentrasjonsmålinger av både modersubstans og legemiddelmetabolitter, ettersom dette ofte kan gi mer informasjon til behandlende lege enn bestemmelse av modersubstansen alene. Etter oppstart eller ved doseendring tar det rundt fem halveringstider før en likevektsskonsentrasjon etableres (steady state). Men selv om denne er nådd, varierer serumkonsentrasjon gjennom doseringsintervallet. For at nytteverdien av serumkonsentrasjonsmålingen skal være størst mulig, er det en forutsetning at blodprøven tas til riktig tid. Som hovedregel bør den tas like før inntak av neste dose. Tidspunktene for siste doseinntak og prøvetaking må være kjent for den som skal vurdere prøvesvaret.

## Metabolitters aktivitet

Legemidler gis vanligvis i aktiv form og omdannes hovedsakelig til mindre aktive eller inaktive metabolitter. For enkelte legemidler dannes aktive metabolitter som kan ha avgjørende betydning for den farmakologiske effekten av legemidlet. Aktive (ofte kalt ekvipotente) metabolitter har tilsynelatende de samme farmakologiske egenskaper som modersubstansen med hensyn til de aktuelle målproteiner. Inaktive metabolitter har derimot ingen eller svært liten affinitet til målproteinene. Denne bruken av begrepene aktive og inaktive legemiddelmetabolitter er imidlertid en forenkling av det farmakologiske bildet siden metabolittene kan påvirke andre proteiner som medierer bivirkninger og toksiske effekter uavhengig av om de regnes som aktive eller ikke.

## Årsaker til avvikende forhold mellom modersubstans og legemiddelmetabolitt

Dersom legemidlet tas som foreskrevet, vil det hos den enkelte pasient innstilles en likevektsskonsentrasjon mellom modersubstans og metabolitt. Hos enkelte individer vil dette forholdstallet avvike fra normalen. Dette kan ha flere ulike årsaker:

### Genetikk

Et viktig enzymsystem som deltar i metabolismen av legemidler er cytokrom P450 (CYP)-systemet. Kapasiteten til de enkelte CYP-enzymene varierer sterkt fra individ til individ. For noen enzymer (f.eks. CYP1A2 og CYP3A4) er denne variasjonen hovedsakelig bestemt av miljøfaktorer, mens den er overveiende genetisk bestemt for andre (2). CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 utviser genetisk poly-

morfisme, og befolkningen kan derfor på bakgrunn av genotype deles inn i grupper avhengig av deres evne til å metabolisere legemidler. De ulike kategoriene er:

- Langsomme omsettere med tap av aktivitet på grunn av to ikke-funksjonelle alleler som koder for det aktuelle enzymet
- Heterozygot raske omsettere med redusert aktivitet på grunn av ett funksjonelt og ett ikke-funksjonelt allel
- Homozygot raske omsettere med normal aktivitet og to funksjonelle alleler
- Ultrarask omsettere med økt enzymaktivitet på grunn av flere genkopier

Foreløpig gjelder sistnevnte kategori kun CYP2D6. For kort tid siden ble imidlertid en mutasjon som koder for ultrarask omsetning via CYP2C19 (*CYP2C19\*17*) også beskrevet (3), men effekten av denne mutasjonen er foreløpig kun studert for protonpumpemmeren omeprazol.

For mange legemidler er forholdet mellom modersubstans og metabolitt forbundet med antall funksjonelle alleler. For det antipsykotiske legemidlet risperidon er det for eksempel rapportert at forholdstallet mellom modersubstans og metabolitt er ca. 30 ganger høyere hos individer med langsom omsetning i CYP2D6 sammenliknet med individer med ultrarask omsetning i det samme enzymet (4). Forskjellen i total aktiv konsentrasjon, som er summen av modersubstans og aktiv metabolitt, er derimot mindre. Betydningen av antall funksjonelle alleler for serumkonsentrasjonen kan imidlertid variere for forskjellige legemidler avhengig av om det finnes alternative metabolismeveier for legemidlet.

### Legemiddelinteraksjoner

Ved samtidig bruk av andre legemidler som hemmer eller induserer metaboliserende en-

## Hovedbudskap

- Terapeutisk legemiddelmonitorering kan gi informasjon om individuell variasjon i legemiddelomsetning
- Monitorering av legemiddelmetabolitter kan i tillegg gi informasjon om pasientens etterlevelse av foreskrevet behandling
- Avvikende konsentrasjonsforhold mellom modersubstans og legemiddelmetabolitter kan enkelte ganger forklare uventede kliniske funn

### Legemidler i praksis

er laget i samarbeid med Norsk forening for klinisk farmakologi, ved en arbeidsgruppe som består av Øyvind Melien, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Guttorm Raknes, Universitetssykehuset Nord-Norge, Jan Schjøtt, Haukeland Universitetssjukehus og Olav Spigset, St. Olavs Hospital.

zymer, vil konsentrasjonen av modersubstans og/eller metabolitt påvirkes og resultatet blir som oftest et endret forholdstall mellom dem. For eksempel vil samtidig bruk av risperidon (et CYP2D6 substrat) og en hemmer av CYP2D6 føre til høyere serumkonsentrasjon av risperidon og lavere konsentrasjon av metabolitten (9-hydroksyrisperidon) i forhold til det som vanligvis ses.

#### Somatiske forhold

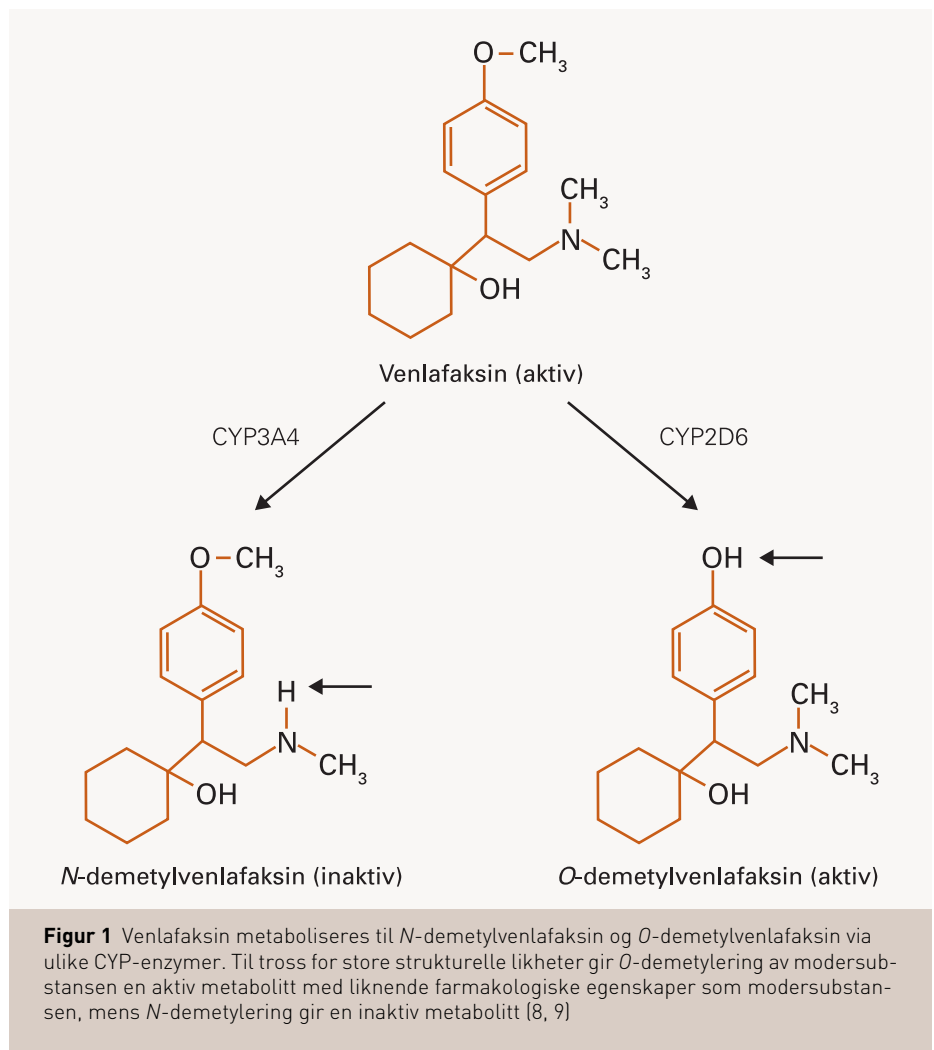
En rekke sykdommer som for eksempel alvorlig leversykdom, nyresykdom og stoffskiftesykdommer kan på ulike måter påvirke leveren. I noen tilfeller vil påvirkningen på leveren være så stor at dens evne til å metabolisere legemidler svekkes (5). Resultatet er redusert metabolisme og en opphopning av ikke omdannet legemiddel. Nedsatt nyrefunksjon vil også kunne påvirke forholdet mellom modersubstans og metabolitt ved at utskillingen av vannløselige metabolitter reduseres. Andre faktorer, som alder og graviditet, kan også påvirke individets evne til å omsette legemidler.

#### Varierende etterlevelse

Sviktende etterlevelse (compliance) er et stort problem, særlig innen psykiatrien. Studier har vist at pasienter som behandles med psykofarmaka i gjennomsnitt bare tar ca. 60 % av de foreskrevne legemidlene (6). Ujevnt inntak av legemiddel vil også kunne påvirke forholdstallet mellom modersubstans og legemiddelmetabolitt. Varierende forholdstall ved gjentatte målinger kan tyde på varierende etterlevelse. Dette forutsetter at prøven er tatt riktig ved hver måling, og at det ikke foreligger interaksjon med andre legemidler, endring i somatiske forhold eller andre faktorer som kan påvirke forholdstallet. Dersom en enkeltdose av et legemiddel er inntatt kort tid før prøvetaking, vil konsentrasjonen av modersubstans i forhold til metabolitt kunne være svært høy sammenliknet med det som vanligvis ses.

#### Klinisk betydning

For legemidler som har aktive metabolitter, måles serumkonsentrasjonen av modersubstans og aktive metabolitter for å bestemme total aktiv konsentrasjon. Det er summen av disse som relateres til et konsentrasjonsområde (referanseområde) der legemidlet vanligvis har god terapeutisk effekt. Typiske eksempler der summering av modersubstans og metabolitt er vanlig, er venlafaksin, risperidon, amitriptylin og fluoksetin (7). Dersom et legemiddel har flere alternative metabolismeveier, kan evnen til å metabolisere legemidler via de ulike enzymene ha betydning for den farmakologiske aktiviteten. Et eksempel er venlafaksin og de to metabolittene *O*-demetylvenlafaksin og *N*-demetylvenlafaksin. Til tross for store strukturelle likheter gir *O*-demetylering av modersubstansen en aktiv metabolitt med liknende farmakologiske egenskaper som modersub-



**Figur 1** Venlafaksin metaboliseres til *N*-demetylvenlafaksin og *O*-demetylvenlafaksin via ulike CYP-enzym. Til tross for store strukturelle likheter gir *O*-demetylering av modersubstansen en aktiv metabolitt med liknende farmakologiske egenskaper som modersubstansen, mens *N*-demetylering gir en inaktiv metabolitt (8, 9)

stansen, mens *N*-demetylering gir en inaktiv metabolitt (fig 1) (8). De to metabolittene dannes via ulike CYP-enzym (9). Derfor avgjør metabolismekapasiteten til hvert av enzymene hos det enkelte individ om det dannes mest av den aktive eller den inaktive metabolitten. En studie har rapportert økt risiko for bivirkninger hos pasienter som har høy konsentrasjon av venlafaksin og *N*-demetylvenlafaksin i forhold til *O*-demetylvenlafaksin på grunn av langsom metabolisme via CYP2D6 (10).

I tillegg til bestemmelse av total aktiv konsentrasjon kan det også være nyttig å vurdere forholdet mellom modersubstans og legemiddelmetabolitt. Den samme totale aktive konsentrasjonen hos en pasient med for eksempel langsom metabolisme i CYP2D6 og en annen pasient med rask metabolisme

kan være lik, men forholdstallet mellom modersubstans og legemiddelmetabolitt vil mest sannsynlig være ulikt (tab 1). Selv om modersubstans og legemiddelmetabolitt kan ha tilnærmet lik affinitet til målreseptorer, kan de ha ulike farmakokinetiske egenskaper med tanke på fordeling til virkestedet (11). Ulik forhold mellom modersubstans og metabolitt kan derfor være av betydning for legemiddelresponsen. For risperidon er det rapportert at modersubstansen i større grad enn metabolitten 9-hydroksyrisperidon passerer blod-hjerne-barrieren (12,13). Pasienter med høy konsentrasjon av metabolitt i forhold til modersubstans vil derfor kunne få lavere aktiv konsentrasjon i hjernen og dermed redusert effekt av risperidonbehandlingen, sammenliknet med pasienter med høy konsentrasjon av modersubstans i for-

**Tabell 1** Eksempler på serumkonsentrasjoner av risperidon og 9-hydroksyrisperidon hos to pasienter; pasient A med homozygot rask og pasient B med langsom metabolisme via CYP2D6

|                      | Pasient A<br>(Homozygot rask omsetter) | Pasient B<br>(Langsom omsetter) | Referanse-<br>område |
|----------------------|----------------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Risperidon           | 2 nmol/l                               | 22 nmol/l                       |                      |
| 9-hydroksyrisperidon | 40 nmol/l                              | 20 nmol/l                       |                      |
| Sum                  | 42 nmol/l                              | 42 nmol/l                       | 30–120 nmol/l        |

## Ramme 1

Høyere konsentrasjon av modersubstans i forhold til legemiddelmetabolitt enn det som normalt ses ved likevekt kan skyldes redusert legemiddelmetabolisme, pasienten har ikke tatt legemidlet som foreskrevet (enkeltdose kort tid før prøvetaking), eller prøven er ikke tatt etter standardbetingelser (mye mindre enn 12 timer mellom siste doseinntak og prøvetaking).

Lavere konsentrasjon av modersubstans i forhold til legemiddelmetabolitt enn det som normalt ses ved likevekt kan skyldes økt legemiddelmetabolisme, pasienten har ikke tatt legemidlet som foreskrevet (lang tid siden siste inntak), eller prøven er ikke tatt etter standardbetingelser (mye mer enn 24 timer mellom siste doseinntak og prøvetaking).

hold til metabolitt (tab 1). For risperidon er det også vist at individer med langsom metabolisme via CYP2D6 har tre ganger høyere risiko for moderate til uttalte bivirkninger sammenliknet med individer med normal legemiddelomsetning (14). Dette tyder på at langsom metabolisme via CYP2D6, og dermed høy konsentrasjon av risperidon i forhold til 9-hydroksyrisperidon, er korrelert med økt forekomst av uønskede effekter.

Konsentrasjonsbestemmelse av både aktive og inaktive metabolitter kan også gi tilleggsinformasjon om pasientens etterlevelse av foreskrevet legemiddelbehandling (ramme 1). Dersom bare modersubstansen monitoreres, vil for eksempel et enkeltinntak av en dose kort tid før prøvetaking kunne gi en serumkonsentrasjon som er forventet i forhold til foreskrevet dose. I slike tilfeller kan det være lett å feilaktig konkludere med at eventuell terapivikt ikke skyldes sviktende etterlevelse, men andre forhold. Dersom metabolitten også monitoreres, vil enkeltinntak kort tid før prø-

vetaking ofte kunne avdekkes ved at konsentrasjonen av metabolitt er svært lav i forhold til konsentrasjonen av modersubstans.

## Dokumentasjon av nytteverdi

Til tross for at serummonitorering oppfattes som et nyttig verktøy for optimalisering av legemiddelbehandling, er det for de fleste legemidler lite dokumentasjon som viser effekt på endepunkter som morbiditet og/eller mortalitet. Dette gjelder også måling av legemiddelmetabolitter. Foreløpig mangler det studier for å avdekke forholdet mellom potensiell nytte og kostnader ved slike målinger. Likevel er monitorering av legemidler, og i mange tilfeller legemiddelmetabolitter, i dag implementert som ledd i kvalitetssikring av legemiddelbehandling til psykiatriske pasienter.

## Konklusjon

Konsentrasjonsbestemmelse av modersubstans samt aktive og inaktive metabolitter kan gi behandlende lege nyttig informasjon om legemiddelomsetningen hos den enkelte pasient. Måling av legemiddelmetabolitter kan i tillegg gi verdifull informasjon om pasientens etterlevelse av foreskrevet legemiddelbehandling. Ved eventuelle uventede kliniske funn hos en pasient kan det være nyttig å vurdere om disse kan relateres til avviken- de konsentrasjonsforhold mellom modersubstans og legemiddelmetabolitt.

### Magnhild Hendset

magnhild.hendset@diakonsyk.no

### Monica Hermann

Psykofarmakologisk avdeling  
Diakonhjemmet Sykehus  
0319 Oslo

## Litteratur

- Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001; 250: 186–200.
- Spigset O. Cytokrom P-450-systemet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3296–8.

- Sim SC, Risinger C, Dahl ML et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 103–13.
- Scordo MG, Spina E, Facciola G et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 147: 300–5.
- Spigset O. Bruk av legemidler ved nedsatt leverfunksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2645–6.
- Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 196–201.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 243–65.
- Rotzinger S, Bourin M, Akimoto Y et al. Metabolism of some «second»- and «fourth»-generation antidepressants: iprindole, viloxazine, bupropion, mianserin, maprotiline, trazodone, nefazodone, and venlafaxine. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19: 427–42.
- Otton SV, Ball SE, Cheung SW et al. Venlafaxine oxidation in vitro is catalysed by CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 149–56.
- Shams ME, Arneith B, Hiemke C et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 493–502.
- Hendset M, Haslemo T, Rudberg I, et al. The complexity of active metabolites in therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39: 121–7.
- Doran A, Obach RS, Smith BJ et al. The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDR1A/1B knockout mouse model. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 165–74.
- Wang JS, Ruan Y, Taylor RM, et al. The brain entry of risperidone and 9-hydroxyrisperidone is greatly limited by P-glycoprotein. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 415–9.
- de Leon J, Susce MT, Pan RM, et al. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 15–27.

Manuskriptet ble mottatt 16.6. 2006 og godkjent 22.4. 2007. Medisinsk redaktør Geir Jacobsen.