

Genetisk testing ved bruk av antidepressivum?

Serumnivå av escitalopram varierte med en faktor på ti mellom pasientgrupper med ulik *CYP2C19*-genotype. Dette kan gi forskjeller i effekt og forekomst av bivirkninger.

Det antidepressive midlet escitalopram metaboliseres av enzymet *CYP2C19*. Det har lenge vært kjent at det finnes genvarianter som gir defekt metabolisme via dette enzymet. Nylig ble det i tillegg påvist en genvariant som gir unormalt rask metabolisme via *CYP2C19*. Vi ønsket derfor å undersøke sammenhengen mellom *CYP2C19*-genotype og serumkonsentrasjon av den selektive serotoninreopptakshemmeren escitalopram (1).

Studien omfattet 166 pasienter. Resultatene viste at pasienter som hadde defekt *CYP2C19*-genotype i gjennomsnitt hadde seks ganger høyere serumkonsentrasjon enn kontrollgruppen med normal *CYP2C19*-genotype. Pasienter med den unormalt raske genotypen hadde i gjennomsnitt ca. 40 % lavere serumkonsentrasjon av escitalopram sammenliknet med kontrollgruppen. Serumkonsentrasjonen varierte

totalt med en faktor på ti avhengig av *CYP2C19*-genotype. Dette innebærer at når samme dose gis til ulike pasienter, vil pasienter med defekt *CYP2C19*-genotype i gjennomsnitt bli eksponert for ti ganger mer escitalopram enn pasienter med den unormalt raske genotypen.

Forskjeller i serumnivå kan være av betydning for klinisk respons ved behandling med escitalopram. Lavt nivå innebærer økt risiko for terapivikt, mens høyt nivå kan bety økt risiko for doseavhengige bivirkninger eller potensielt bedre antidepressiv effekt. 2–3 % av befolkningen har en defekt *CYP2C19*-genotype, og 4–5 % av befolkningen har den unormalt raske genotypen. Genetisk testing av *CYP2C19* kan være relevant ved klinisk bruk av escitalopram.

Ida Rudberg

ida.rudberg@diakosykn.no
Psykofarmakologisk avdeling
Diakonhjemmet Sykehus

Litteratur

1. 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.

Hemmer dannning av amyloid

En hemmer av et enzym som katalyserer danningen av β -amyloidfragmenter, har effekt i musemodeller for Alzheimers sykdom.

Ved Alzheimers sykdom avleires proteinet β -amyloid i hjernen, og intracellulær spaltning av β -amyloid prekursorprotein (A β PP) er sentralt i sykdomsutviklingen. Denne spaltningen kan derfor være et terapeutisk angrepspunkt, og tyske forskere har nå syntetisert en hemmer av β -amyloiddannningen (1).

En løselig inhibitor av β -sekretase, et enzym som spalter det amyloiddannende proteinet A β PP, hemmer aktiviteten til løselig enzym, men ikke spaltningen av A β PP inne i cellen. Ved å koble en sterylgruppe til inhibitoren ble derimot spaltingsreaksjonen i cellen hemmet.

– Dette viser betydningen av å få legemidlet frem til den lokalisasjonen hvor reaksjonen som skal påvirkes, faktisk finner sted, sier lege Tale Norbye Wien ved Medisinsk avdeling, Rikshospitalet. Koblingen til sterylgruppen førte til at inhibitoren ble

transportert til endosomene, som er åsted for β -sekretasens spaltning av A β PP.

– Når β -sekretasen ble hemmet, så man økt aktivitet i enzymet α -sekretase, som spalter A β PP til fragmenter som ikke danner amyloid og dermed anses som nevroprotektivt. Den tyske forskergruppen demonstrerte videre at den sterylkoblede inhibitoren hadde effekt i to dyremodeller for Alzheimers sykdom, i henholdsvis transgene mus og bananflue. Hvorvidt den vil være effektiv ved Alzheimers sykdom i mennesket, gjenstår imidlertid å se, sier Wien.

Trine B. Haugen

trine.b.haugen@hf.hio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Rajendran L, Schneider A, Schlechtingen G et al. Efficient inhibition of the Alzheimer's disease β -secretase by membrane targeting. *Science* 2008; 320: 520–3.

Ny behandling for multipel sklerose

Medikamentet laquinimod er godt tolerert og effektivt for behandling av multipel sklerose, viser en fase 2-studie (*Lancet* 2008; 371: 2085–92).

Medikamentet kan tas oralt og er derfor bedre for pasientene enn konvensjonelle behandlinger som må injiseres. I studien fra 51 sentre i ni land ble 306 pasienter randomisert til placebo, 0,3 mg laquinimod eller 0,6 mg laquinimod daglig.

MR og klinisk undersøkelse ble gjort fire uker før behandlingen begynte og deretter hver fjerde uke i ni måneder. Pasienter som fikk den høyeste dosen, hadde 40 % reduksjon i hjernesjoner sammenliknet med placebogruppen, mens det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom kontrollgruppen og gruppen som fikk den laveste dosen laquinimod.

Cyklofosamid ved multipel sklerose

Høydose cyklofosamid er sikkert og godt tolerert av pasienter med multipel sklerose (*Arch Neurol* 2008, doi: 10.1001/archneurol.65.8.noc80042).

Ni pasienter med aggressiv multipel sklerose fikk behandling med høydose cyklofosamid, uten annen behandling.

Pasientene opplevde en signifikant reduksjon i sykdomsaktivitet og invaliditet.

Gjennomsnittlig antall hjernesjoner var 6,5 før behandlingen og 1,2 etterpå. Forskerne foreslår at denne behandlingen kan være et alternativ til beinmargstransplantasjon.

Johannesurt hjelper ikke ved AD/HD

Johannesurt blir av noen brukt som alternativ behandling ved AD/HD, men en ny studie i *JAMA* viser at denne ikke har noen effekt (2008; 299: 2633–41).

Den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studien gikk over åtte uker og inkluderte 54 barn med AD/HD. Pasientene brukte ingen andre legemidler for AD/HD i løpet av studien.

Forskerne fant ingen signifikante forskjeller mellom kontrollgruppen og gruppen som fikk johannesurt.

Medisinske nyheter

fra internasjonale tidsskrifter:
Tips eller innlegg på inntil 300 ord kan sendes erlend.hem@medisin.uio.no