

Er farmakogenetisk *CYP2D6*-testing nyttig?

Sammendrag

Bakgrunn. Farmakogenetisk testing brukes for å avdekke genetiske årsaker til variasjon i medikamentrespons. Det foreligger lite dokumentasjon av nytteverdien av slik testing i vanlig klinisk praksis. Målet med studien var å systematisere erfaringene av *CYP2D6*-genotyping i et diagnostisk laboratorium.

Materiale og metode. Vi har retrospektivt gjennomgått alle prøver (n = 328) innsendt til vårt laboratorium med forespørsel om *CYP2D6*-genotyping i perioden 29.6. 1998–28.12. 2009 og klassifisert disse i tre ulike indikasjonssgrupper basert på opplysninger i rekvisisjonen. Prøvene og prøver fra en kontrollgruppe bestående av 100 friske blodgivere ble undersøkt for de fire hyppigste ikke-funksjonelle *CYP2D6*-allelene blant europeere samt for ultrarask legemiddelomsetter-assosierte duplikasjoner av *CYP2D6*-genet.

Resultater. 325 pasientprøver ble inkludert. Andelen ultrarask legemiddelomsettere var statistisk signifikant høyere i pasientgruppen (4,0 %, p = 0,045) enn i kontrollgruppen (ingen), med høyest funnprosent i undergruppen der det i rekvisisjonen var oppgitt at pasienten brukte et kjent *CYP2D6*-substrat. Andelen langsomme legemiddelomsettere var ikke statistisk signifikant høyere i pasientmaterialet (8,3 %) enn i kontrollgruppen (6,0 %) (p = 0,528).

Fortolkning. *CYP2D6*-analysen kunne i liten grad forklare bivirkninger eller terapivikt, til tross for at analysen ble utført i en selektert pasientgruppe med problemer knyttet til medikamentbehandlingen. Dette skyldes sannsynligvis manglende eller svak indikasjon for genotypingen samt at *CYP2D6*-genotype bare er én av mange faktorer som bestemmer den individuelle medikamentresponsen.

Hildegunn Høberg Vetti
hildegunn.hoeberg.vetti@helse-bergen.no

Anders Molven*

Aud K.H. Eliassen

Vidar M. Steen

Senter for medisinsk genetikk
og molekylærmedisin
Haukeland universitetssykehus
5021 Bergen

* Nåværende adresse:
Gades Institutt
Universitetet i Bergen

Farmakogenetikk er ofte definert som studiet av variasjon i medikamentrespons på bakgrunn av arv. Variasjon i medikamenteffekt eller opplevelse av bivirkninger kan skyldes både farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold (1). Mest kunnskap har vi om genetiske variasjoner i legemiddelmetaboliserende enzymer, spesielt cytokrom P-450 (CYP)-enzymene. Av disse er *CYP2D6* et av de best studerte og klinisk mest betydningsfulle blant de polymorfe CYP-enzymene (2–4). *CYP2D6* er involvert i metabolismen av et stort antall legemidler, inklusive mange antidepressiver og antipsykotika (5, 6). Derfor er farmakogenetisk testing i klinisk sammenheng svært relevant innenfor psykofarmakologien, noe som har vært belyst i flere artikler i Tidsskriftet tidligere (7, 8).

Ødeleggende mutasjoner i *CYP2D6*-genet fører til manglende enzymaktivitet (3, 4). Hos dem som er homozygot for slike inaktiverende mutasjoner (dvs. begge *CYP2D6*-allelene er ikke-funksjonelle), foregår derfor omsetningen av mange legemidler med redusert hastighet. Disse kalles langsomme legemiddelomsettere. Personer med to normale kopier av *CYP2D6*-genet kalles normale (homozygote) legemiddelomsettere. Også ved ett inaktivt allel og ett normalallel (heterozygote normale legemiddelomsettere) er enzymaktiviteten vanligvis tilstrekkelig høy til at legemiddelomsetningen er innenfor det definerte normalområdet (2). Noen har tre eller flere aktive *CYP2D6*-alleler som følge av nedarvet genduplikasjon eller genamplifisering, og dette kan gi økt enzymaktivitet. Disse kalles ultrarask legemiddelomsettere. Det er store etniske forskjeller i fordelingen av de ulike genotypene (9, 10). I Nord-Europa er andelen langsomme legemiddelomsettere 5–10% og andelen ultrarask legemiddelomsettere 1–2%. I Nordøst-

Afrika er situasjonen motsatt – der er opptil 30–40% av befolkningen ultrarask legemiddelomsettere og kun 1% er langsomme. I Øst-Asia er andelen av både langsomme legemiddelomsettere og ultrarask legemiddelomsettere lav, omkring 1–2%.

Langsomme legemiddelomsettere risikerer å få høyere serumkonsentrasjon enn forventet i forhold til medikamentdosen og dermed mer bivirkninger. Ultrarask legemiddelomsettere, derimot, kan ha lav serumkonsentrasjon i forhold til doseringen og vil oftere få redusert effekt av medikamentet (6). Imidlertid kan man også se det motsatte i de tilfellene der *CYP2D6* er involvert i metabolismen av et inaktivt «prodrug» til aktiv metabolitt. Dette gjelder bl.a. kodein og tamoksifen (4, 11). Konsekvensen av å være langsom legemiddelomsetter blir da redusert, eller manglende, effekt av det aktuelle medikamentet.

Ved å tilpasse den medikamentelle behandlingen til pasientens *CYP2D6*-genotype er det antatt at omfanget av utilsiktede bivirkninger og terapivikt kan reduseres, og mange anbefaler derfor økt bruk av farmakogenetisk testing i klinisk praksis (2, 3, 5, 7). Slik *CYP2D6*-genotyping tilbys i dag ved en rekke offentlige laboratorier i Norge. Kommersielle aktører har også stor interesse av at genotypingen øker i omfang og kan ved hjelp av mikromatriseteknologi tilby tester for mange genetiske varianter samtidig (2). Det foreligger imidlertid fortsatt mangelfull dokumentasjon på kostnads-nytte-forhold ved farmakogenetisk testing i en praktisk klinisk hverdag (12–14).

Vår udokumenterte erfaring ved utsval-

Hovedbudskap

- Vi fant begrenset klinisk nytteverdi av farmakogenetisk *CYP2D6*-gentesting
- Dette skyldes sannsynligvis svak indikasjon for testingen samt at *CYP2D6*-genotype bare er en av mange faktorer som bestemmer den individuelle medikamentresponsen
- Rekvisisjonen må inneholde opplysninger om hvilke(t) medikament(er) pasienten har brukt
- Legemiddelanalyse i serum bør om mulig utføres før *CYP2D6*-gentesting rekvireres

ring av rutinemessige *CYP2D6*-analyser har indikert at nytteverdien er begrenset. Målet med denne studien har dermed vært å undersøke mer systematisk utfallet av *CYP2D6*-genotyping i klinisk praksis. Ideelt sett skulle man forvente å påvise en betydelig større andel langsomme og ultrarask legemiddelomsettere blant de undersøkte pasientene enn i normalbefolkningen. Vi ønsket også å finne ut om indikasjonsstillingen i rekvisisjonen samsvarte med, og kunne predikere, sannsynligheten for å finne en genotype tilsvarende unormal legemiddelomsetning hos pasientene.

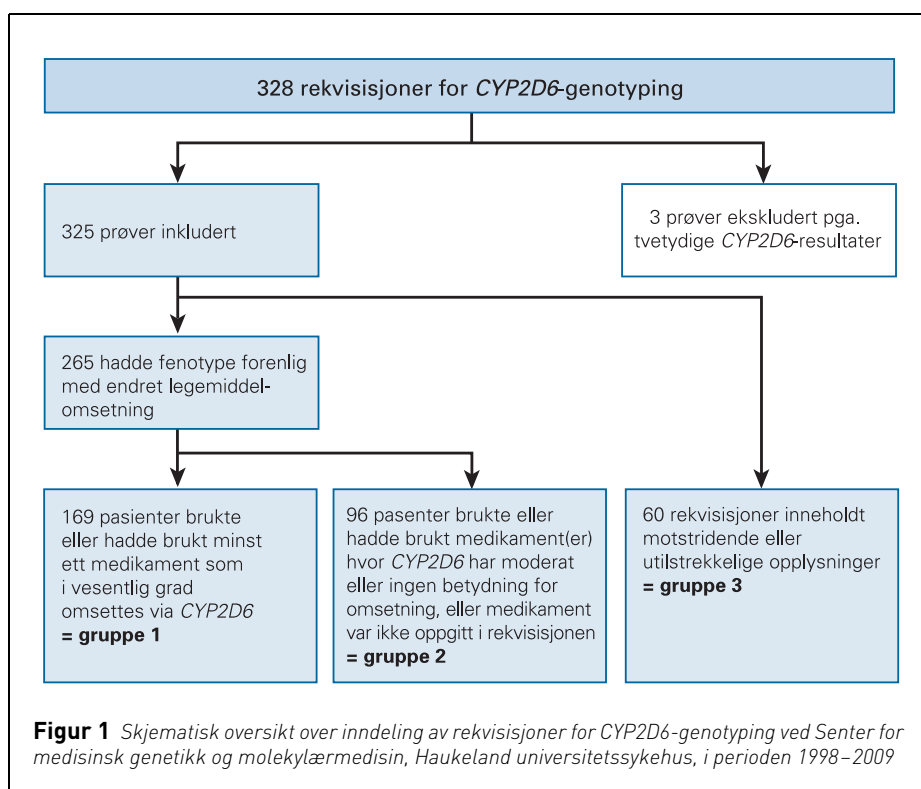
Materiale og metode

Pasientmateriale

Prøvedatabasen ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin ved Haukeland universitetssykehus ble brukt for retrospektivt å identifisere alle rekvisisjoner med forespørsel om gentesting for *CYP2D6* f.o.m. 29.6. 1998 t.o.m. 28.12. 2009. 328 prøver ble vurdert – 325 ble inkludert, mens tre ble ekskludert pga. tvetydig resultat av *CYP2D6*-genotyping (fig 1). Basert på en samlet vurdering av opplysningene i rekvisisjonen ble den aktuelle problemstilling registrert som mistanke om enten langsom legemiddelomsetning eller ultrarask legemiddelomsetning. Der opplysningene var utilstrekkelige eller motstridende, ble problemstillingen registrert som «uklar». I tillegg ble medikamenter, dose og serumkonsentrasjon registrert – i de tilfellene det forelå opplysninger om dette. Rekvisisjonene ble deretter kategorisert i tre ulike grupper basert på de registrerte dataene (tab 1). Resultatet av genotypingen var ikke kjent for den som utførte klassifiseringen av gruppetilhørighet. Kategorisering av problemstilling og indikasjonsgrupper ble primært utført av en av forfatterne (HHV), inndelingen ble deretter kontrollert av prosjektleder (VMS). Det ble oppnådd enighet om kategoriseringen i alle tilfeller. Rekvisisjoner i gruppe 1 hadde fenotype forenlig med unormal legemiddelomsetning, i tillegg hadde pasientene brukt minst ett medikament hvor *CYP2D6* er av vesentlig betydning for nedbrytningen (e-tab 2) (6, 15, 16). Gruppe 2 besto også av rekvisisjoner med opplysninger om fenotype forenlig med unormal legemiddelomsetning, men medikamentet som var oppgitt, nedbrytes kun i moderat eller ingen grad av *CYP2D6* eller medikament var ikke oppgitt. Rekvisisjoner med få, ingen eller helt motstridende opplysninger ble kategorisert til gruppe 3.

Kontrollgruppe

For å estimere og kunne sammenlikne med frekvensen av *CYP2D6*-genotyper i en norsk befolkning ble det benyttet et anonymisert kontrollmateriale opparbeidet ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin i 1998. Kontrollmaterialet besto av blodprøver fra 100 tilfeldige friske blodgivere (50 kvinner og 50 menn) ved Haukeland universitetssykehus.



Figur 1 Skjematisk oversikt over inndeling av rekvisisjoner for *CYP2D6*-genotyping ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin, Haukeland universitetssykehus, i perioden 1998–2009

CYP2D6-genotyping

Alle prøvene ble undersøkt for de ikke-funksjonelle allelene *CYP2D6**3 (2549delA), *CYP2D6**4 (1846G>A), *CYP2D6**5 (deleksjon av hele *CYP2D6*-genet) og *CYP2D6**6 (1707delT) ved hjelp av tidligere beskrevne metoder (17, 18). Det er forventet at man i en nordeuropeisk befolkning vil avdekke minst 95 % av langsomme legemiddelomsettere via *CYP2D6* ved å undersøke for disse fire allelene (9, 19). Ultrarask legemiddelomsettersassosierte duplikasjoner av *CYP2D6*-genet ble undersøkt ved hjelp av lang-PCR (20). Ved påvisning av to ikke-funksjonelle alleler ble genotypen angitt som langsom legemiddelomsetter. Hos personer med ett ikke-funksjonelt allel og ett normalallel ble genotypen angitt som heterozygot normal rask legemiddelomsetter. Ved to normalalleler var genotypen homozygot normal rask legemiddelomsetter. Personer med ett ikke-funksjonelt allel og ett ultrarask legemiddelomsettersassosiert duplisert allel ble også klassifisert som («homozygot») normal rask legemiddelomsetter. Ved ett duplisert allel og ett normalallel ble kategorien ultrarask legemiddelomsetter.

Etikk

Regional etisk komité Vest (REK Vest) anser dette prosjektet som en kvalitetssikringsstudie som ikke er fremleggingspliktig for komiteen. Prosjektet er også diskutert med personvernombudet i Helse Bergen, som mente det ikke var meldepliktig.

Statistikk

Statistiske beregninger ble gjort ved hjelp av tosidig Fishers eksakte test, og grenseverdien for statistisk signifikans ble satt ved $p \leq 0,05$.

Resultater

Av de 325 rekvisisjonene som inngikk i studien, ble 169 plassert i gruppe 1, 96 i gruppe 2 og 60 i gruppe 3 (fig 1).

236 pasienter (72,6 %) ble behandlet med psykofarmaka: 106 (32,6 %) brukte, eller hadde brukt, minst ett navngitt antipsykotisk medikament, 69 (21,2 %) minst ett navngitt antidepressivt medikament, 25 (7,7 %) en kombinasjon av antipsykotika og antidepressiver og 36 pasienter (11,1 %) brukte et ikke navngitt psykiatrisk medikament. Totalt var 290 rekvisisjoner (90,2 %) knyttet til

Tabell 1 Inndeling i indikasjonsgrupper, basert på opplysninger i rekvisisjonsskjema. *CYP2D6*-genotyping ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin, Haukeland universitetssykehus, i perioden 1998–2009

Gruppe 1:	Økte bivirkninger eller manglende effekt av et <i>CYP2D6</i> -substrat og/eller avvikende serumnivå
Gruppe 2:	Økte bivirkninger eller manglende effekt og/eller avvikende serumnivå. Medikament ikke oppgitt eller det metaboliseres ikke i vesentlig grad av <i>CYP2D6</i>
Gruppe 3:	Ikke klassifiserbar

Tabell 3 *CYP2D6*-genotyping ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland universitetssykehus, i perioden 1998–2009. Fordeling av pasienter i de ulike indikasjonsgruppene og frekvens av *CYP2D6*-alleler og genotyper

Indikasjonsgruppe	Allerfrekvens				Genotype			
	Antall pasienter	Ikke-funksjonelt allel (%)	Normalallel (%)	Duplisert allel (%)	Langsom legemiddelomsetter	Heterozygot normal legemiddelomsetter	Homozygot normal legemiddelomsetter	Ultrarask legemiddelomsetter
					Antall (%)	Antall (%)	Antall (%)	Antall (%)
Gruppe 1	169	22,8	74,0	3,3	18 (10,7)	39 (23,1)	103 (60,9)	9 (5,3)
Gruppe 2	96	21,9	77,1	1,0	4 (4,2)	34 (35,4)	56 (58,3)	2 (2,1)
Gruppe 3	60	25,8	71,7	2,5	5 (8,3)	20 (33,3)	33 (55,0)	2 (3,3)
Totalt	325	23,1	74,5	2,5	27 (8,3)	93 (28,6)	192 (59,1)	13 (4,0)
Kontrollpersoner	100	28,5	71,0	0,5	6 (6,0)	44 (44,0)	50 (50,0)	0 (0,0)

psykiatrien ved at pasientene enten sto på psykofarmaka ($n = 236$; 72,6 %), var oppgitt med en psykiatrisk diagnose ($n = 154$; 47,4 %), prøven var rekvirert av psykiater eller annen lege ved en psykiatrisk institusjon ($n = 242$; 74,5 %) eller ved en kombinasjon av disse forhold.

Allerfrekvenser og genotyperfordeling i de ulike gruppene går frem av tabell 3. 4,0 % av pasientene var genotypisk ultrarask legemiddelomsettere, mens det var ingen slike i kontrollgruppen ($p = 0,045$). På gruppenivå var andelen ultrarask legemiddelomsettere høyere i gruppe 1 (5,3 %) enn i kontrollgruppen (0 %) ($p = 0,029$). I gruppe 2 og gruppe 3 var den andelen ikke statistisk signifikant forskjellig fra kontrollgruppens. Andelen langsomme legemiddelomsettere var 8,3 % i pasientgruppen totalt sett og 6,0 % i kontrollgruppen ($p = 0,528$). Av undergruppene hadde gruppe 1 høyest andel langsomme legemiddelomsettere (10,7 %), men dette var ikke statistisk signifikant forskjellig fra kontrollgruppen ($p = 0,269$). Det var ikke statistisk signifikant forskjell i andel unormal genotype mellom pasienter med ($n = 115$) og pasienter uten registrert avvikende serumkonsentrasjonsmåling (data ikke vist).

Kliniske problemstillinger i rekvisisjonen var spørsmål om langsom legemiddelomsetning i 132 prøver (40,6 %) og om ultrarask legemiddelomsetning i 136 prøver (41,8 %), mens for 57 av prøvene (17,5 %) gikk det ikke klart frem om rekvirenten mistenkte langsom eller ultrarask legemiddelomsetning (tab 4a). Ut fra prøvene med problemstillingen langsom legemiddelomsetning ($n = 132$) fant vi totalt sett 17 pasienter (12,9 %) med klassifikasjonen genotypisk langsom legemiddelomsetter, sammenliknet med sju pasienter (5,1 %) der problemstillingen var ultrarask legemiddelomsetning ($p = 0,032$) og 6,0 % av kontrollpersonene ($p = 0,119$) (tab 4a). Prøvene med problemstillingen ultrarask legemiddelomsetning ($n = 136$) var tatt hos sju (5,1 %) som var genotypisk ultrarask legemiddelomsettere, sammenliknet med tre (2,3 %) av pasientene med problemstillingen langsom legemiddelomsetning

($p = 0,335$) og ingen (0 %) i kontrollgruppen ($p = 0,022$).

Dersom man tar utgangspunkt i svaret på *CYP2D6*-genotypingen (tab 4b), ser man at det blant 27 pasienter med langsom legemiddelomsetter-genotype var 17 (63,0 %) som hadde langsom legemiddelomsetter-problemstilling. Denne andelen var høyere enn i pasientgruppen som helhet, hvor 132 av 325 (40,6 %) hadde langsom legemiddelomsetter-problemstilling ($p = 0,027$). Videre var det sju (25,9 %) av pasientene med langsom legemiddelomsetter-genotype som hadde ultrarask legemiddelomsetter-problemstilling i rekvisisjonen, og det var tre pasienter med uklar problemstilling (11,1 %). Blant totalt 13 pasienter med ultrarask legemiddelomsetter-genotype var det sju (53,8 %) som hadde ultrarask legemiddelomsetter-problemstilling. Denne andelen var ikke statistisk signifikant høyere enn andelen med ultrarask legemiddelomsetter-problemstilling i hele pasientgruppen (41,8 %). Av de resterende seks pasientene med ultrarask legemiddelomsetter-genotype, hadde tre (23,1 %) langsom legemiddelomsetter-problemstilling og tre (23,1 %) uklar problemstilling.

Diskusjon

Fordelingen av *CYP2D6*-alleler og genotyper er som forventet for en nordeuropeisk populasjon (9, 10). Vi finner en statistisk signifikant høyere andel ultrarask legemiddelomsettere blant dem som har fått utført *CYP2D6*-testing enn i kontrollgruppen. Det er også en tendens til at andelen langsomme legemiddelomsettere er høyere i pasientgruppen enn i kontrollgruppen, men denne forskjellen er ikke statistisk signifikant. Et hovedfunn i vår undersøkelse er dermed at de fleste pasienter som har fått utført *CYP2D6*-testing ut fra klinisk mistanke om endret legemiddelomsetning, i realiteten har normal *CYP2D6*-genotype (både heterozygote og homozygote normale legemiddelomsettere). Dette er noe overraskende, siden pasientmaterialet utgjør en selektert gruppe med problemer når det gjelder legemiddelbehandling. En sannsynlig forklaring er at mange andre

faktorer enn *CYP2D6*-genotype har vesentlig betydning for den individuelle variasjonen i medikamentrespons – det kan være omsetning via andre enzymer, men også faktorer som bl.a. alder, kjønn, vekt, lever- og nyrefunksjon, ernæringsstatus, røyking og interaksjoner med andre medikamenter (21). Den lave funnprosenten av unormal *CYP2D6*-genotype i dette pasientmaterialet fra ordinær klinisk praksis kan tyde på at bruken av farmakogenetisk testing ikke er optimal.

Hvis vi ser på data fra de ulike undergruppene, finner vi en ikke-signifikant tendens til at både andelen ultrarask legemiddelomsettere og andelen langsomme omsettere er høyere i gruppe 1 enn i gruppe 2, noe som indikerer at sannsynligheten for å finne unormal *CYP2D6*-genotype er størst dersom pasienten står på et kjent *CYP2D6*-substrat og samtidig fremviser en fenotype som er forenlig med endret legemiddelomsetning. Vi fant ingen statistisk signifikant forskjell i andelen med unormal genotype mellom pasienter som hadde og pasienter som ikke hadde fått registrert avvikende serumkonsentrasjonsmåling (data ikke vist).

Problemstilling ved rekvirering var omtrent likt fordelt mellom mistanke om langsom legemiddelomsetning og mistanke om ultrarask legemiddelomsetning. Tar vi utgangspunkt i resultatet av *CYP2D6*-genotypingen og kun ser på dem som fikk påvist langsom legemiddelomsetter-genotype, var det samsvar mellom mistanke og resultat i 63,0 % av tilfellene. I en firedel av tilfellene var det imidlertid klinisk mistanke om ultrarask legemiddelomsetning, og funnet av langsom legemiddelomsetter-genotype var dermed uventet og tilsynelatende paradoksalt. En mulig forklaring på slike situasjoner kan være at enkelte langsomme legemiddelomsettere lar være å ta medikamentet som foreskrevet på grunn av økt opplevelse av bivirkninger. Resultatet blir lavt serumnivå av medikamentet og terapivikt. Av dem som fikk påvist ultrarask legemiddelomsetter-genotype, hadde kun noe over halvparten en klar ultrarask legemiddelomsetter-problemstilling. Det er dermed rela-

tivt dårlig samsvar mellom påvisning av avvikende *CYP2D6*-genotype og klinisk problemstilling.

En majoritet av pasientene som ble genotypet, var personer som brukte eller hadde brukt antipsykotika og/eller antidepressiver, og de fleste prøvene var rekvirert av psykiater eller annen lege ved en psykiatrisk institusjon. Dette er i samsvar med internasjonale erfaringer, der *CYP2D6*-testing særlig benyttes ved psykofarmakologiske problemstillinger (2, 3). Vi hadde også forventet at *CYP2D6*-genotyping ville være av interesse ved kodeinbehandling, ettersom *CYP2D6*-mediert omdanning av kodein til morfin er en forutsetning for smertestillende effekt. Det var imidlertid få rekvisisjoner med problemstilling knyttet til kodeinmetabolisme i vårt materiale, noe som tyder på lav etterspørsel eller lite behov for testing i denne gruppen. Det har også vært liten etterspørsel etter genotyping i forbindelse med bruk av andre medikamenter som metaboliseres via *CYP2D6*, som f.eks. visse betablokkere og antiarytmika (1). Vi har heller ikke i vårt materiale noen forespørsler om *CYP2D6*-genotyping i forbindelse med be-

handling med tamoksifen, som normalt bioaktiveres in vivo av *CYP2D6* (4). De siste årene er det rapportert at brystkreftpasienter med manglende eller nedsatt *CYP2D6*-aktivitet kan ha dårligere effekt av tamoksifenbehandling enn dem med normal enzymfunksjon, men nytteeffekten av *CYP2D6*-gentesting er fortsatt omdiskutert (4, 22).

Ikke-systematiske oversiktsartikler har indikert at nytten av farmakogenetiske analyser begrenser seg til et fåtall enzymer og medikamenter (21). For psykiatriske pasienter er klinisk genotyping foreløpig relevant for *CYP2D6* og *CYP2C19*, og da kun i tilfeller hvor det har oppstått problemer under behandlingen med noen særskilte medikamenter, slik som trisykliske antidepressiver og visse antipsykotika (2, 3, 21). Nyten av genotyping før oppstart av behandling er ikke dokumentert, og det er nylig stilt spørsmål ved om farmakogenetikk i det hele tatt har noen fremtid innenfor klinisk psykiatri (23).

Likevel har en rekke laboratorier i Norge et tilbud om farmakogenetiske tester. Våre data tyder på at mange prøver rekvireres uten at det foreligger en velfundert indikasjon for den aktuelle testen. Ved *CYP2D6*-

gentesting må det være et minstekrav at rekvirenten gjør rede for den aktuelle legemiddelbehandlingen og at pasienten står på et medikament hvor *CYP2D6*-enzymet spiller en sentral rolle i metabolismen. For at kunnskapen som er fremkommet ved farmakogenetisk forskning skal kunne bli nyttiggjort, må gentestingen i større grad tilpasses den kliniske hverdagen. Vi mener at det påhviler laboratoriene et ansvar for å legge til rette for rekvirentene, f.eks. gjennom kursvirksomhet og Internett-basert informasjon, slik at gentesting brukes i de tilfellene det kan forventes å være nyttig og unngås i de tilfellene der nytteverdien a priori antas å være lav. I en tidligere artikkel i Tidsskriftet er det foreslått opprettelse av et nasjonalt fagorgan for laboratoriemedisin i spesialisthelsetjenesten (24). Det kan tenkes at et slikt fagorgan kan bidra til å sikre riktigere bruk også av farmakogenetiske analyser.

Svakheter

En svakhet ved vår undersøkelse er at antallet pasienter er noe begrenset, særlig i forhold til subgruppering av data, noe som gir risiko for type 2-feil (falskt negative resulta-

Tabell 4 a) Resultat av *CYP2D6*-genotyping i forhold til klinisk problemstilling ved Senter for medisinsk genetikk og molekulærmedisin, Haukeland universitetssykehus, i perioden 1998–2009

Gruppe	Problemstilling	Resultat				Sum
		Langsom legemiddelomsetter	Heterozygot normal legemiddelomsetter	Homozygot normal legemiddelomsetter	Ultrarask legemiddelomsetter	
1	Langsom legemiddelomsetning	11	22	47	2	82
	Ultrarask legemiddelomsetning	7	16	51	5	79
	Uklar		1	5	2	8
2	Langsom legemiddelomsetning	4	15	22		41
	Ultrarask legemiddelomsetning		19	32	2	53
	Uklar			2		2
3	Langsom legemiddelomsetning	2	2	4	1	9
	Ultrarask legemiddelomsetning		2	2		4
	Uklar	3	16	27	1	47
Totalt	Langsom legemiddelomsetning	17 [12,9 %]	39 [29,5 %]	73 [55,3 %]	3 [2,3 %]	132
	Ultrarask legemiddelomsetning	7 [5,1 %]	37 [27,2 %]	85 [62,5 %]	7 [5,1 %]	136
	Uklar	3 [5,3 %]	17 [29,8 %]	34 [59,6 %]	3 [5,3 %]	57
Sum		27 [8,3 %]	93 [28,6 %]	192 [59,1 %]	13 [4,0 %]	325

Tabell 4 b) Klinisk problemstilling i forhold til de ulike resultatene av *CYP2D6*-genotypingen

Resultat	Problemstilling							
	Langsom legemiddelomsetning		Ultrarask legemiddelomsetning		Uklar		Sum	
	Antall	(%)	Antall	(%)	Antall	(%)	Antall	(%)
Langsom legemiddelomsetter	17	[63,0]	7	[25,9]	3	[11,1]	27	[100]
Heterozygot normal legemiddelomsetter	39	[41,9]	37	[39,8]	17	[18,3]	93	[100]
Homozygot normal legemiddelomsetter	73	[38,0]	85	[44,3]	34	[17,7]	192	[100]
Ultrarask legemiddelomsetter	3	[23,1]	7	[53,8]	3	[23,1]	13	[100]
Sum	132	[40,6]	136	[41,8]	57	[17,5]	325	[100]

ter). Inndelingen i grupper var basert på foreliggende opplysninger i rekvisisjonen, og i mange tilfeller var disse svært begrenset. Vi var også ofte avhengig av rekvisitens vurdering av såkalt avvikende serumnivå, uten at vi hadde tilgang til de bakenforliggende kliniske opplysninger. Det kan bemerkes at slike vurderinger må ta hensyn til både den absolutte medikamentkonsentrasjonen i forhold til det anbefalte terapeutiske vindu og at det relative forholdet mellom legemiddeldose og serumnivå har betydning. Ved Haukeland universitetssykehus er det ingen etablert praksis for serumkonsentrasjonsmåling av et medikament i forkant av *CYP2D6*-genotyping. Imidlertid har vi mottatt prøver fra hele landet, og betydningen av forutgående serumkonsentrasjonsmåling var ikke åpenbar i vårt materiale. Det kan likevel tenkes at man vil påvise en høyere andel unormale legemiddelmsettere dersom genotypingen kun utføres på bakgrunn av avvikende funn ved terapeutisk serumkonsentrasjonsmåling. Endelig er det en svakhet at vi ikke har kunnskap om hvorvidt gentestresultatet virket inn på den videre behandling av pasienten. Vi har ikke innhentet tillatelse til å kontakte rekvisitene i ettertid, så den virkelige kliniske nytteverdien av gentesting kjenner vi ikke.

Konklusjon

Undersøkelsen vår viser at *CYP2D6*-genotyping i en vanlig klinisk praksis gir en relativt lav funnprosent, selv om resultatet av gentesting for en del enkeltpasienter åpenbart har vært avklarende. Hovedproblemet ser ut til å være mangelfullt dokumentert indikasjonsstilling, med rekvirering av gentesting også når legemidlet bare i liten grad brytes ned av *CYP2D6*, samt at en rekke ulike ikke-genetiske faktorer kan påvirke medikamentresponsen.

Oppgitte interessekonflikter: Hildegunn Vetti har mottatt foredragshonorar fra Aventis. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Utførelsen av prosjektet er delvis finansiert av Helse Vest RHF.

e-tab 2 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Spigset O. Skreddersydd legemiddelbehandling? hvor nær målet er vi? Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2390–6.
- de Leon J, Arranz MJ, Rúaño G. Pharmacogenetic testing in psychiatry: a review of features and clinical realities. Clin Lab Med 2008; 28: 599–617.
- Loovers HM, van der Weide J. Implementation of *CYP2D6* genotyping in psychiatry. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009; 5: 1065–77.
- Hoskins JM, Carey LA, McLeod HL. *CYP2D6* and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. Nat Rev Cancer 2009; 9: 576–86.
- Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A et al. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. Pharmacol Ther 2007; 116: 496–526.
- 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 psykofarmakologisk behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2953–5.
- Andreassen OA, Steen VM. Farmakogenetikk og skreddersydd behandling ved schizofreni. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2400–2.
- Bradford LD. *CYP2D6* allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. Pharmacogenomics 2002; 3: 229–43.
- Sistonen J, Sajantila A, Lao O et al. *CYP2D6* worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure. Pharmacogenet Genomics 2007; 17: 93–101.
- Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 429–44.
- Chen S, Chou WH, Blouin RA et al. The cytochrome P450 2D6 (*CYP2D6*) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 522–34.
- Thakur M, Grossman I, McCrory DC et al. Review of evidence for genetic testing for *CYP450* polymorphisms in management of patients with nonpsychotic depression with selective serotonin reuptake inhibitors. Genet Med 2007; 9: 826–35.
- Rodríguez-Antona C, Gurwitz D, de Leon J et al. *CYP2D6* genotyping for psychiatric patients treated with risperidone: considerations for cost-effectiveness studies. Pharmacogenomics 2009; 10: 685–99.
- The Pharmacogenomics Knowledge Base. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. www.pharmgkb.org [20.4.2010].
- Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Oslo: Fagbokforlaget, 2007: 1318–20.
- Gjerde J, Hauglid M, Breilid H et al. Effects of *CYP2D6* and *SULT1A1* genotypes including *SULT1A1* gene copy number on tamoxifen metabolism. Ann Oncol 2008; 19: 56–61.
- Steen VM, Andreassen OA, Daly AK et al. Detection of the poor metabolizer-associated *CYP2D6*(D) gene deletion allele by long-PCR technology. Pharmacogenetics 1995; 5: 215–23.
- Sachse C, Brockmüller J, Bauer S et al. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. Am J Hum Genet 1997; 60: 284–95.
- Løvlie R, Daly AK, Molven A et al. Ultrarapid metabolizers of debrisoquine: characterization and PCR-based detection of alleles with duplication of the *CYP2D6* gene. FEBS Lett 1996; 392: 30–4.
- Tomalik-Scharte D, Lazar A, Fuhr U et al. The clinical role of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes. Pharmacogenomics J 2008; 8: 4–15.
- Dezentjé VO, Guchelaar HJ, Nortier JW et al. Clinical implications of *CYP2D6* genotyping in tamoxifen treatment for breast cancer. Clin Cancer Res 2009; 15: 15–21.
- de Leon J. The future (or lack of future) of personalized prescription in psychiatry. Pharmacol Res 2009; 59: 81–9.
- Gjelsvik R, Kaarbøe O, Haukland HH et al. Hvordan kan bruk av laboratorietjenester styres? Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128: 840.

Manuskriptet ble mottatt 30.11. 2009 og godkjent 23.9. 2010. Medisinsk redaktør Siri Lunde.