

Julie Berg Nilsen

Bruk av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt

Masteroppgave i farmasi

Veileder: Elin Høien Bergene

Medveileder: Ida Rudberg Rusten

Mai 2022

Julie Berg Nilsen

Bruk av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt

 SYKEHUSAPOTEKENE I MIDT-NORGE

Masteroppgave i farmasi
Veileder: Elin Høyen Bergene
Medveileder: Ida Rudberg Rusten
Mai 2022

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin



Kunnskap for en bedre verden

Sammendrag

Bakgrunn: En betydelig andel av den norske befolkningen vil rammes av psykiske lidelser i løpet av ett år, og mange vil ha behov for medikamentell behandling med psykofarmaka. Det er imidlertid flere utfordringer knyttet til bruk av psykofarmaka, blant annet høy forekomst av bivirkninger og mangelfull effekt av behandling. Systematisk bruk av farmakogenetiske analyser kan potensielt være nyttig for å forebygge bivirkninger og terapivikt av psykofarmaka gjennom individualisert legemiddelbehandling.

Hensikt: Hensikten med den aktuelle studien var å identifisere psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt for å individualisere legemiddelbehandling, og videre kartlegge i hvilket omfang disse psykofarmakaene brukes i dag. Dette ble gjort for å belyse relevansen av å implementere farmakogenetiske analyser i systematisk bruk ved psykiatriske sengeposter ved Ålesund sjukehus.

Metode: Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) og andre relevante kilder ble brukt for å identifisere psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt for å individualisere legemiddelbehandling. Legemiddelkurver fra to psykiatriske sengeposter ved Ålesund sjukehus og data fra Reseptregisteret ble benyttet for å kartlegge forbruket av de identifiserte psykofarmakaene.

Resultat: Totalt ble det identifisert 24 psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt for å individualisere legemiddelbehandling. I løpet av en tre måneders inklusjonsperiode ble 98 pasienter fra to psykiatriske sengeposter inkludert, og 87 av disse pasientene (89%) brukte minst ett av de 24 psykofarmakaene fast. For 17 av de 24 psykofarmakaene var det etablert doseringsanbefalinger basert på genotype av *CYP2D6* og/eller *CYP2C19*, og totalt 65 pasienter ved sengepostene brukte minst ett av disse 17 psykofarmakaene. For fem av de 24 psykofarmakaene var det ikke etablert genotype-baserte doseringsanbefalinger, og totalt 50 pasienter ved sengepostene brukte minst ett av disse fem psykofarmakaene. Data fra Reseptregisteret viste totalt sett utstrakt bruk av de 24 psykofarmakaene. Antipsykotika og antidepressiver der farmakogenetiske analyser er aktuelt utgjorde henholdsvis 76% og 86% av den totale omsetningen av antipsykotika og antidepressiver i 2020, målt i definerte døgndoser (DDD).

Konklusjon: Studien viser et høyt forbruk av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt for å individualisere legemiddelbehandling. Med bakgrunn i dette, kan det være relevant å ta i bruk farmakogenetiske analyser mer systematisk ved psykiatriske sengeposter i Ålesund. Farmakogenetiske analyser av *CYP2D6* og *CYP2C19* er sannsynligvis særlig aktuelt for å individualisere behandling med psykofarmaka. Videre studier er nødvendig for å avgjøre når i legemiddelbehandlingen og for hvilke pasienter man eventuelt skal ta i bruk farmakogenetiske analyser.

Abstract

Background: A significant proportion of the Norwegian population will be affected by mental disorders within a year, and many will need psychotropic drug treatment. However, there are several challenges associated with the use of psychotropic drugs, including high incidence of side effects and inadequate effect of treatment. Systematic use of pharmacogenetic tests can potentially be useful to prevent side effects and therapeutic failure of psychotropic drugs through individualized drug treatment.

Purpose: The purpose of this study was to identify psychotropic drugs where pharmacogenetic tests are relevant to individualize drug treatment, and further describe the extent to which these psychotropic drugs are used today. This was done to elucidate the relevance of implementing pharmacogenetic tests in systematic use at psychiatric wards at Ålesund Hospital.

Methods: Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) and other relevant sources were used to identify psychotropic drugs where pharmacogenetic tests are relevant to individualize drug treatment. Medication lists from two psychiatric wards at Ålesund Hospital and data from the Norwegian Prescription Database (NorPD) were used to describe the consumption of the identified psychotropic drugs.

Results: A total of 24 psychotropic drugs where pharmacogenetic tests are relevant to individualize drug treatment were identified. During a three-month inclusion period, 98 patients from the two psychiatric wards were included, and 87 of these patients (89%) used at least one of the 24 psychotropic drugs regularly. For 17 of the 24 psychotropic drugs, dosing recommendations based on genotype of *CYP2D6* and/or *CYP2C19* were available, and a total of 65 patients from the psychiatric wards used at least one of these 17 psychotropic drugs. For five of the 24 psychotropic drugs, no genotype-based dosing recommendations were available, and a total of 50 patients from the psychiatric wards used at least one of these five psychotropic drugs. Data from NorPD described an overall extensive use of the 24 psychotropic drugs. Antipsychotics and antidepressants where pharmacogenetic tests are relevant accounted for, respectively, 76% and 86% of the total consumption of antipsychotics and antidepressants in 2020, measured in defined daily doses (DDD).

Conclusion: This study describes a high level of consumption of psychotropic drugs where pharmacogenetic tests are relevant to individualize drug treatment. Considering this, it may be relevant to use pharmacogenetic tests more systematically at psychiatric wards in Ålesund. Pharmacogenetic tests of *CYP2D6* and *CYP2C19* are likely to be particularly relevant to individualize treatment with psychotropic drugs. Further studies are required to decide when during drug treatment and for which patients pharmacogenetic tests possibly should be used.

Forord

I forbindelse med dette masterprosjektet vil jeg rette en stor takk til min faglige veileder Ida Rudberg Rusten for gode råd, konstruktive tilbakemeldinger og tett oppfølging gjennom hele året. Du har vært av essensiell betydning for gjennomføring av prosjektet, helt fra prosjektidé og søknadsskriving, til datainnsamling og verdifull hjelp i skriveprosessen. I tillegg har du vært en viktig støttespiller som har motivert meg og kommet med betryggende ord i perioder preget av bekymring og stress. Jeg føler meg heldig som har fått lære om et svært interessant tema dette året, samtidig som jeg har blitt ivaretatt av en så kunnskapsrik og engasjerende veileder.

Jeg vil også gjerne takke Sjukehusapoteket i Ålesund, og da spesielt apoteker Åse Østrem, som ga meg muligheten til å gjennomføre et spennende masterprosjekt hos dem dette året. Samtidig vil jeg benytte muligheten til å takke kolleger ved Sjukehusapoteket for et veldig trivelig arbeidsmiljø og for å alltid ta meg godt imot.

Takk til NTNU for at jeg fikk muligheten til å ta en mastergrad i farmasi og gjøre et eksternt masterprosjekt i Ålesund. Takk til intern veileder Elin Høyen Bergene for bidrag til gjennomføring av masterprosjektet.

Videre vil jeg takke mine romkamerater her i Ålesund som har sørget for god arbeidsro og nødvendige, sosiale avbrekk på hjemmebane dette året.

Tusen takk til mine gode, støttende venner som jeg har kunnet dele gleder og sorger med gjennom året, og som har vært hjelpelige med korrekturlesing. Jeg vil også takke studievennene som jeg har møtt underveis i forløpet for å gjøre dette til fem minnerike år som jeg kommer til å verdsette for alltid.

Til slutt vil jeg takke mine fantastiske foreldre, Linda og Jan Henrik. Jeg hadde aldri klart meg uten deres kontinuerlige støtte og oppmuntring gjennom dette året, studieforløpet og livet generelt. Tusen takk for at dere alltid har hatt troen på meg og vært gode eksempler på at hardt arbeid lønner seg.

Ålesund, 15. mai 2022

Julie Berg Nilsen

Innhold

Figurer	xi
Tabeller.....	xi
Forkortelser	xii
1 Innledning	1
1.1 Psykofarmaka.....	1
1.1.1 Antipsykotika	1
1.1.2 Antidepressiver	3
1.1.3 Sentralt virkende sympatomimetika	5
1.1.4 Stemningsstabiliserende midler	5
1.1.5 Utfordringer ved bruk av psykofarmaka	5
1.2 Farmakogenetikk	7
1.2.1 Genetikk.....	7
1.2.2 Genetisk variasjon som påvirker farmakokinetikk	7
1.2.3 Genetisk variasjon som påvirker farmakodynamikk	9
1.3 Farmakogenetiske analyser	10
1.3.1 Farmakogenetisk beslutningsstøtte.....	11
1.4 Kilder til data om legemiddelbruk	12
1.4.1 Psykiatriske sengeposter.....	12
1.4.2 Reseptregisteret	12
1.5 Hensikt.....	13
2 Metode.....	14
2.1 Identifisering av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt	14
2.1.1 Psykofarmaka med doseanbefaling.....	14
2.1.2 Andre aktuelle psykofarmaka	14
2.2 Forbruk av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt.....	15
2.2.1 Data fra to psykiatriske sengeposter.....	15
2.2.2 Data fra Reseptregisteret	17
2.3 Etikk og personvern	18
3 Resultater.....	19
3.1 Identifisering av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt	19
3.1.1 Psykofarmaka med doseanbefaling.....	19
3.1.2 Psykofarmaka uten doseanbefaling.....	20
3.1.3 SSRI	21
3.1.4 Ikke-inkluderte psykofarmaka	21
3.2 Data fra to psykiatriske sengeposter.....	22

3.2.1	Fast bruk av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt	22
3.2.2	Behovsbruk av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt	26
3.3	Data fra Reseptregisteret	27
4	Diskusjon	33
4.1	Metodediskusjon	38
4.2	Videre forskning	40
5	Konklusjon	41
	Referanser	42
	Vedlegg	53
	Vedlegg 1: Tom legemiddelkurve	54
	Vedlegg 2: REK-vedtak	56
	Vedlegg 3: Genotype-baserte doseringsanbefalinger for psykofarmaka	59
	Vedlegg 4: Psykofarmaka uten doseanbefaling: relevante variantallel med potensiell konsekvens for legemiddebehandling	66

Figurer

Figur 1: Effekt og bivirkninger av en legemiddeldose avhenger av farmakokinetikk og farmakodynamikk.....	6
Figur 2: Sammenheng mellom manglende enzymaktivitet og risiko for bivirkninger.....	8
Figur 3: Sammenheng mellom økt enzymaktivitet og risiko for terapivikt	8
Figur 4: Prosentandel av pasientene ved to psykiatriske sengeposter som brukte minst ett legemiddel i ulike psykofarmakagrupper	23
Figur 5: Antall pasienter som brukte 0-5 inkluderte psykofarmaka	23
Figur 6: Antall brukere av inkluderte antipsykotika ved to psykiatriske sengeposter	24
Figur 7: Antall brukere av inkluderte antidepressiver ved to psykiatriske sengeposter...	25
Figur 8: Prosentvis fordeling av behovsforskrivning av inkluderte psykofarmaka	26
Figur 9: Antall pasienter som fikk forskrevet kvetiapin i fast høydose (≥ 150 mg daglig), fast lavdose (<150 mg daglig) og/eller ved behov	26
Figur 10: Utvikling i omsetning av antipsykotika fra 2004 til 2020, målt i antall millioner DDD	27
Figur 11: Utvikling i antall brukere av utvalgte antipsykotika fra 2004 til 2020, målt i antall brukere per 1000 innbyggere	29
Figur 12: Utvikling i forbruk av kvetiapin fra 2004 til 2020, målt i antall brukere per 1000 innbyggere og gjennomsnittlig antall DDD årlig per bruker.....	29
Figur 13: Utvikling i omsetning av antidepressiver fra 2004 til 2020, målt i antall millioner DDD	30
Figur 14: Utvikling i antall brukere av utvalgte antidepressiver fra 2004 til 2020, målt i antall brukere per 1000 innbyggere	32

Tabeller

Tabell 1: Undergrupper av antipsykotika	2
Tabell 2: Undergrupper av antidepressiver	4
Tabell 3: Psykofarmaka med doseanbefaling etablert av CPIC/DPWG.....	20
Tabell 4: Psykofarmaka uten doseanbefaling	21
Tabell 5: Antall brukere av ulike psykofarmakagrupper ved to psykiatriske sengeposter	22
Tabell 6: Forbruk av antipsykotika der farmakogenetiske analyser er aktuelt i 2020	28
Tabell 7: Forbruk av antidepressiver der farmakogenetiske analyser er aktuelt i 2020 ..	31

Forkortelser

5-HT	Serotonin
5-HT _{2A}	Serotonin-2A-reseptor
5-HTTLPR	Serotonin-transporter-linked polymorph region
ADHD	Hyperkinetisk forstyrrelse (eng: «Attention deficit hyperactive disorder»)
ATC	Anatomisk terapeutisk kjemisk
BV	Bivirkninger
CPIC	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
CYP	Cytokrom P450
D ₂	Dopamin-2-reseptor
DAC	Data Access Committee
DDD	Definert døgndose
DPIA	Data Protection Impact Assessment
DPWG	Dutch Pharmacogenetics Working Group
EDTA	Etylendiamintetraacetat
IM	Intermediær omsetter (eng: «intermediate metabolizer»)
KNMP	The Royal Dutch Pharmacists Association
L	Lang (eng: «long»)
LM	Legemiddel
MAO-A	Monoaminoksidase-A
NAT2	N-acetyltransferase 2
NDRI	Noradenalin- og dopaminreopptakshemmere
NM	Normal omsetter (eng: «normal metabolizer»)
NMDA	N-metyl-D-aspartat
OPRM1	Opioid reseptor my 1
PCR	Polymerasekjedereaksjon
PGRN	Pharmacogenetics Global Research Network
PharmGKB	Pharmacogenomics Knowledge Base
PM	Langsom omsetter (eng: «poor metabolizer»)
REK	Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
S	Kort (eng: «short»)
SLC6A4	Solute carrier 6A4
SNRI	Serotonin- og noradenalinreopptakshemmere
SSRI	Selektive serotoninreopptakshemmere
TCA	Trisykliske antidepressiver
TDM	Terapeutisk legemiddelmonitorering
TPMT	Tiopurin-metyltransferase
U&B	Utgreiing og behandling (psykiatrisk sengepost)
UGT	Uridindifosfat-glukuronosyltransferase
UM	Ultrarask omsetter (eng: «ultrarapid metabolizer»)
VKORC1	Vitamin K-epoksid-reduktase kompleks 1

1 Innledning

1.1 Psykofarmaka

Psykiske lidelser omfatter tilstander der følelser, tanker og/eller atferd er forstyrret (1). Eksempler på diagnoser som går innunder samlebegrepet «psykiske lidelser» er angst, depresjon, schizofreni, psykose, bipolar lidelse og hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD). Psykiske lidelser er utbredt, og i en rapport fra 2018 om psykisk helse i Norge anslås det at omtrent 16-22% av den voksne befolkningen vil oppfylle kriteriene for å diagnostiseres med en psykisk lidelse i løpet av ett år (2). I behandlingen av psykiske lidelser står psykologisk behandling i form av samtaleterapi og medikamentell behandling med psykofarmaka sentralt (1). Psykofarmaka defineres som legemidler som påvirker mentale prosesser, som humør og atferd (3, 4). Det finnes flere undergrupper av psykofarmaka, inklusive antipsykotika, antidepressiver, anxiolytika, hypnotika, stemningsstabiliserende midler og sentralt virkende sympatomimetika.

1.1.1 Antipsykotika

Antipsykotika brukes mot schizofreni og andre psykoselidelser, både som akutt og forebyggende behandling (5). Flere antipsykotika har også stemningsstabiliserende egenskaper, og er derfor indisert for behandling av bipolar lidelse (4, 6). I tillegg brukes noen antipsykotika i behandling av abstinenssymptomer hos alkoholikere og narkomane, angst, svimmelhet, søvnforstyrrelser, kvalme og alvorlig smerte (7-11). Det kan også være aktuelt å vurdere antipsykotika som adjuvant behandling ved depresjon (4, 12).

Den antipsykotiske virkningen av legemiddelgruppen kan forklares ved hjelp av dopaminhypotesen, som går ut på at psykoser er relatert til overaktivitet i dopaminerge synapser i hjernen (13). Antipsykotika har antagonistisk effekt på dopaminreseptorer, og den terapeutiske effekten av legemidlene tilskrives blokkering av postsynaptiske dopamin-2(D₂)-reseptorer i det mesolimbiske system (7, 14). Imidlertid tar det tid før man oppnår full antipsykotisk effekt av legemidlene, og derfor bør et antipsykotikum utprøves i minst fire til seks uker med antatt tilstrekkelig dose før man evaluerer om det er virksomt eller ikke (15). Det finnes mange typer antipsykotika, og disse deles inn i førstegenerasjons (typiske) og andregenerasjons (atypiske) antipsykotika (tabell 1).

Førstegenerasjons antipsykotika er eldre legemidler som binder seg sterkt til D₂-reseptorer, og som hovedsakelig har effekt på positive symptomer (f.eks. vrangforestillinger, hallusinasjoner) (14, 15). Legemiddelgruppen deles videre inn i høydose- og lavdosedoseantipsykotika. Høydosedoseantipsykotika har ikke like høy affinitet for D₂-reseptorer som lavdosedoseantipsykotika, og døgndoser over 100 mg er som regel nødvendig for å oppnå tilfredsstillende antipsykotisk effekt (7). I tillegg til å være dopaminantagonister, virker høydosedoseantipsykotika som antagonister på reseptorer for histamin, noradrenalin og acetylkolin (5). Denne uspesifikke reseptorblokaden kan gi bivirkninger som sedasjon, vektøkning, blodtrykksfall og antikolinerge bivirkninger (5, 7). Lavdosedoseantipsykotika har sterk antidopaminerg virkning, og døgndoser under 10 mg er som regel tilstrekkelig for å gi antipsykotisk effekt (5). Legemidlene i denne undergruppen gir ofte ekstrapyramidale bivirkninger (f.eks. akutt dystoni, parkinsonisme, tardive dyskinesier), noe som skyldes kraftig blokkering av D₂-reseptorer i den nigrostriatale signalveien (5, 14, 15). Dopaminoverføring i den nigrostriatale signalveien er viktig for kontroll av muskelbevegelser, og derfor vil dopaminblokkade i denne delen av hjernen kunne gi motoriske bivirkninger (16). I tillegg til lavdosedose- og høydosedoseantipsykotika finnes det overgangspreparater som ligger en plass mellom disse to gruppene, både i form av effekt og bivirkninger (5). Disse overgangspreparatene (f.eks. zuklopentisol) doseres gjerne mellom 10 mg og 100 mg i døgnet (7).

Andregenerasjons antipsykotika er nyere legemidler med svakere binding til D₂-reseptorer, sammenlignet med førstegenerasjons antipsykotika (15). Legemidlene i denne gruppen virker enten som antagonister eller partielle agonister på D₂-reseptorer (7, 17). I tillegg virker andregenerasjons antipsykotika som antagonister på serotonin-2A(5-HT_{2A})-reseptorer, noe som gir mindre risiko for ekstrapyramidale bivirkninger (7, 15, 17). Dette skyldes at 5-HT_{2A}-antagonister øker frigjøring av dopamin i den nigrostriatale signalveien, og som nevnt er dette viktig for kontroll av muskelbevegelser (14). Dosering av andregenerasjons antipsykotika strekker seg fra døgndoser under 10 mg til døgndoser opp mot 900 mg, og bivirkningsprofilen varierer betraktelig mellom de ulike preparatene (17, 18). Eksempler på typiske bivirkninger for denne gruppen antipsykotika er økt sedasjon og metabolske bivirkninger (f.eks. vektøkning, diabetes, lipidforandringer) (5). Andregenerasjons antipsykotika har mulig bedre effekt enn førstegenerasjons antipsykotika på negative symptomer (f.eks. emosjonell avflating, sosial tilbaketrekking), i tillegg til effekt på positive symptomer (14, 15).

Tabell 1: Undergrupper av antipsykotika (5, 18)

Antipsykotika	Virkningsmekanisme	Bivirkninger	Eksempel på legemiddel
Lavdosedose førstegenerasjon	Sterk antidopaminerg effekt	Ekstrapyramidale bivirkninger	Haloperidol
Høydosedose førstegenerasjon	Sterk antidopaminerg effekt Antihistaminerg, antikolinerg og antiadrenerg effekt	Sedasjon, metabolske og antikolinerge bivirkninger, blodtrykksfall	Klorprotiksen, levomepromazin
Andregenerasjon	Svak antidopaminerg effekt 5-HT _{2A} -antagonist	Sedasjon, metabolske bivirkninger	Aripiprazol, klozapin, kvetiapin, olanzapin, risperidon

5-HT_{2A}: serotonin-2A-reseptor

Det virker ikke å være tydelige forskjeller mellom første generasjons og andre generasjons antipsykotika i form av effekt på psykosesyntomer eller risiko for alvorlige bivirkninger (15). Derfor er det få klare anbefalinger om å velge ett bestemt antipsykotikum fremfor et annet. Det har likevel vært vanlig å anbefale oppstart med andre generasjons antipsykotika (4, 15). Valg av antipsykotikum bør baseres på en total vurdering av det enkelte preparatets virknings- og bivirkningsprofil, i tillegg til pasientens symptomer (15, 19).

Pasienter med schizofreni som ikke har hatt god nok effekt av behandling med to ulike antipsykotikum, gitt i adekvate doser over tilstrekkelig tid, anses å ha behandlingsresistent schizofreni (19). For disse pasientene bør man vurdere å igangsette behandling med klopazin, da det har vist seg at dette legemidlet kan ha positiv effekt for pasientgruppen med manglende behandlingsrespons av andre antipsykotika (15, 19). Man må imidlertid være oppmerksom på den alvorlige bivirkningen agranulocytose som gir fall i hvite blodlegemer, og pasienten må derfor få tett oppfølging under klopazinbehandlingen (5, 15).

1.1.2 Antidepressiver

Antidepressiver brukes i behandling av depresjon, flere typer angst, sosial fobi, tvangslidelse, spiseforstyrrelser og posttraumatisk stresslidelse (20). Legemiddelgruppen kan også være aktuell å bruke ved nevrologiske smerter, røykeavvenning, vektreduksjon og som profylaktisk behandling av migrene (14, 21, 22).

Monoaminteorien er sentral i forståelsen av den antidepressive effekten av legemiddelgruppen. Denne teorien går ut på at depresjon skyldes lave nivåer av monoaminene serotonin og noradrenalin i enkelte deler av hjernen (14). Alle antidepressiver (med unntak av esketamin) virker ved å forsterke effekten av disse monoaminene, eksempelvis gjennom å hemme presynaptisk reopptak av serotonin og/eller noradrenalin fra synapsespalten (13, 23). På den måten kan antidepressiver bidra til å heve stemningsleiet hos pasienter med depresjon (20). Det finnes mange antidepressiver, og disse deles inn i ulike undergrupper (tabell 2).

Tabell 2: Undergrupper av antidepressiver (14, 18, 24-26)

Antidepressiv	Virkningsmekanisme	Bivirkninger	Eksempel på legemiddel
SSRI	Hemmer reopptak av serotonin	Kvalme, diaré, agitasjon, insomni, seksuelle bivirkninger	Citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin
SNRI	Hemmer reopptak av serotonin og noradrenalin	Relativt likt som for SSRI. Økt blodtrykk ved høye doser	Duloksetin, venlafaksin
NDRI	Hemmer reopptak av noradrenalin og dopamin	Hodepine, munntørrhet, agitasjon, insomni	Bupropion
Antidepressiv med multimodal aktivitet	Hemmer reopptak av serotonin og modulerer serotoninreseptorer	Gastrointestinale bivirkninger, kløe, økt svetting, svimmelhet, unormale drømmer	Vortioksetin
TCA	Hemmer reopptak av serotonin og noradrenalin Antikolinerg og antihistaminerg effekt	Sedasjon, antikolinerge bivirkninger, ortostatisk hypotensjon, impotens	Amitriptylin, doksepin, klomipramin, nortriptylin, trimipramin
Andre antidepressiver	a) Reseptorantagonist b) NRI c) NMDA-reseptorantagonist d) MAO-A-hemmer		a) Mianserin, mirtazapin b) Reboksetin c) Esketamin d) Moklobemid

MAO-A: monoaminoksidase-A; NDRI: noradrenalin- og dopaminreopptakshemmere; NMDA: N-metyl-D-aspartat; NRI: noradrenalinreopptakshemmere; SNRI: serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere; SSRI: selektive serotoninreopptakshemmere; TCA: trisykliske antidepressiver

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) har mindre bivirkninger og er mindre toksiske enn trisykliske antidepressiver (TCA) (20). SSRI er førstevalg ved medikamentell behandling av de fleste typer depresjoner (23, 27). SNRI kan være fornuftige alternativer der mer selektive antidepressiver ikke har gitt tilstrekkelig effekt, mens TCA gjerne benyttes ved alvorlig grad av depresjon (26-28).

Ved oppstart av antidepressiv medikamentell behandling tar det vanligvis fire til seks uker før pasienten merker en markant bedring i symptomer, og i tillegg vil ofte plagsomme bivirkninger opptre før man merker bedring (20, 29). Dette er viktig at pasienten er informert om, slik at behandlingen ikke blir autoseponert. Det er også viktig å være klar over den alvorlige bivirkningen knyttet til økt selvmordsfare i oppstartsfasen av behandling (29). Pasient og pårørende bør derfor være særlig oppmerksomme på selvmordsrelatert atferd og selvmordstanker, og bør informeres om å kontakte lege dersom disse symptomene blir alvorlige (20, 25).

I 2019 ble esketamin markedsført for bruk ved behandlingsresistent klinisk depresjon hos voksne som tidligere ikke har respondert på behandling med minst to forskjellige antidepressiver (30). Esketamin er en N-metyl-D-aspartat(NMDA)-reseptorantagonist som tidligere har vært klassifisert som et anestetikum, og som nå representerer et nytt angrepspunkt i antidepressiv behandling (4). Legemidlet administreres via nesespray under oppsyn av helsepersonell, og brukes i kombinasjon med oral antidepressiv behandling med SSRI eller SNRI (30).

1.1.3 Sentralt virkende sympatomimetika

Sentralt virkende sympatomimetika brukes i behandling av ADHD og narkolepsi (31). Gruppen omfatter blant annet sentralstimulerende legemidler, som amfetamin, deksamfetamin, lisdeksamfetamin og metylfenidat. Man antar at effekten av disse legemidlene skyldes stimulering av det sympatiske nervesystemet gjennom økt frisetting av noradrenalin og dopamin (4). I tillegg omfatter sentralt virkende sympatomimetika det ikke sentralstimulerende legemidlet atomoksetin, som selektivt hemmer reopptaket av noradrenalin fra synapsespaltene (4, 31). Sentralt virkende sympatomimetika virker ved å redusere hyperaktivitet og impulsivitet, samtidig som de kan bedre oppmerksomhet og konsentrasjon hos pasienten (4). Legemidlenes påvirkning av det sympatiske nervesystemet kan føre til bivirkninger som høyt blodtrykk, nedsatt appetitt, munntørrehet, tremor, økt puls og søvnløshet (4, 31).

1.1.4 Stemningsstabiliserende midler

Stemningsstabiliserende legemidler er en gruppe legemidler som virker ved å forebygge svingninger i stemningsleiet (14). Legemidlene er aktuelle å bruke ved bipolar lidelse, da de kan behandle og forebygge både depressive og maniske faser av sykdommen (6). Flere antipsykotika brukes som stemningsstabiliserende legemidler, og i tillegg har noen antiepileptika stemningsstabiliserende effekt, spesielt lamotrigin, valproinsyre og karbamazepin (6, 32-34). Type antiepileptikum velges ut fra hvilke symptomer som dominerer sykdomsbildet. For eksempel kan valproinsyre og karbamazepin brukes både ved maniske og depressive faser av bipolar lidelse, mens lamotrigin kun er anbefalt ved bipolar depresjon (4, 32-34).

1.1.5 Utfordringer ved bruk av psykofarmaka

Det finnes få klare retningslinjer for hvilke psykofarmaka som skal velges i behandling av psykiske lidelser, og psykofarmakologisk behandling vil som følge av dette ofte innebære «prøving og feiling» (15, 25, 35-37). Det betyr at en pasient gjerne må prøve flere ulike psykofarmaka før man finner et med tilstrekkelig effekt og akseptabel bivirkningsprofil (38). I tillegg varierer behandlingstradisjoner trolig mellom ulike behandlingssteder.

Ikke alle pasienter opplever tilfredsstillende effekt av psykofarmaka. En studie rapporterte at kun en tredjedel av pasientene med depresjon opplevde full remisjon av behandling med ett enkelt antidepressiv i løpet av tre måneder, og at omtrent halvparten av pasientene ikke opplevde en reduksjon i depressive symptomer på minst 50% (39). I tillegg er det rapportert at rundt 20% av pasienter som bruker antipsykotika bare vil ha moderat effekt på symptomene, og at omtrent 20% vil få tilbakefall selv om de bruker antipsykotika regelmessig (15). En annen utfordring knyttet til behandling med psykofarmaka er at det er vanskelig å vurdere effekten psykofarmaka har på psykiske lidelser, noe som kan skyldes at det i utgangspunktet finnes få objektive behandlingsmål for å evaluere behandlingen av psykiske lidelser (35, 37). Man kan ikke måle effekten av psykofarmaka på en objektiv måte, slik som man for eksempel kan med antihypertensiva eller antidiabetika, der man henholdsvis måler blodtrykk eller blodsukker. Å vurdere effekt av psykofarmaka kan også være utfordrende fordi psykiske lidelser gjerne har et svingende forløp (37). I tillegg kan bivirkninger av psykofarmaka minne om symptomer på de psykiske lidelsene. Eksempelvis kan antipsykotika gi bivirkninger som økt indre uro, motivasjonsmangel, nervøsitet, depresjon, angst og forvirringstilstand (11, 15, 40). Dette kan gjøre det vanskelig å skille mellom hva som er symptomer på schizofreni, depresjonsutvikling og bivirkninger av antipsykotika (15). Denne usikkerheten kan videre gjøre det utfordrende å vurdere om man skal øke eller redusere legemiddeldoser, eller om man eventuelt skal bytte til alternativt legemiddel.

Alle psykofarmaka har bivirkninger av ulik alvorlighetsgrad, og dette er en utfordring knyttet til bruk og etterlevelse av legemidlene. I en studie rapporterte 55% av pasientene som brukte SSRI om minst én plagsom bivirkning i løpet av de tre første månedene av behandling (41). Det har også blitt rapportert om at 10-20% som brukte SSRI og 30-35% som brukte TCA seponerte legemiddelbehandlingen som følge av utilsiktede legemiddelhendelser (42). Blant pasienter som brukte antipsykotika ble det rapportert om at mer enn 75% av dem opplevde bivirkninger (43).

Den store interindividuelle variasjonen i effekt og bivirkninger av psykofarmaka kan skyldes både farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold. Farmakokinetikk beskriver hva som skjer med et legemiddel i kroppen fra man inntar det til det blir skilt ut, og omfatter prosessene: absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon. Alle de fire prosessene bidrar til å påvirke legemiddelkonsentrasjon i kroppen og ved legemidlets virkested, noe som igjen kan påvirke den terapeutiske effekten av legemidlet (figur 1) (44, 45). Farmakodynamikk beskriver interaksjon mellom legemiddel og angrepspunkt (f.eks. reseptorer, transportproteiner, enzym), noe som blant annet avhenger av legemiddelkonsentrasjon ved virkested (figur 1) (46, 47). Det er mange faktorer som kan påvirke farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold, blant annet alder, sykdomstilstand og interaksjoner med mat eller andre legemidler (47, 48). I tillegg kan genetiske faktorer spille en rolle, da det er kjent at det kan nedarves mutasjoner i gener som koder for enzym og angrepspunkt som er sentrale i metabolismen og virkningen av psykofarmaka (49).



Figur 1: Effekt og bivirkninger av en legemiddeldose avhenger av farmakokinetikk og farmakodynamikk

1.2 Farmakogenetikk

Læren om hvordan gener påvirker legemiddelrespons i kroppen kalles farmakogenetikk (50). Begrepet «farmakogenetikk» brukes når man omtaler enkeltgener, mens begrepet «farmakogenomikk» refererer til et samspill mellom flere gener i det menneskelige arvestoffet (47).

1.2.1 Genetikk

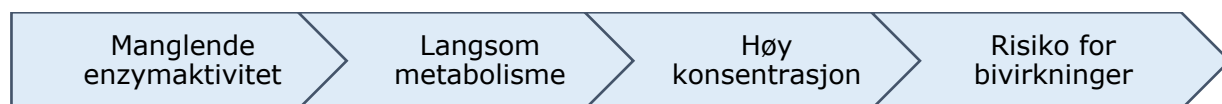
Et gen er den delen av arvestoffet som koder for en spesifikk egenskap (51). Et bestemt gen kan forekomme i flere varianter med ulike gensekvenser, og disse genvariantene kalles allel (52). Dersom spesifikke variantallel forekommer hos mindre enn 1% av befolkningen klassifiseres det som mutasjon, og for variantallel som forekommer hos minst 1% av befolkningen klassifiseres det som genetisk polymorfisme (48, 53). Hvert individ har to allel, ett på hvert kromosom i en bestemt posisjon, som til sammen utgjør et genpar (46). Kombinasjonen av allel avgjør individets genotype, som videre kan komme til uttrykk gjennom ulike fenotyper (48). Individuer med to like allel klassifiseres som homozygote bærere, mens individer med to ulike allel klassifiseres som heterozygote bærere (52). Hvert allel har et eget navn som består av en stjerne (*) og et påfølgende nummer. Genetisk variasjon kan påvirke legemiddelrespons både gjennom endret farmakokinetikk og endret farmakodynamikk.

1.2.2 Genetisk variasjon som påvirker farmakokinetikk

Hepatisk legemiddelmetabolisme foregår i to trinn: fase 1 metabolisme (f.eks. oksidasjon, reduksjon, hydrolyse) og fase 2 metabolisme (f.eks. konjugering med vannløselig molekyl) (45). Begge fasene fører til at fettløselige legemidler blir mer vannløselige, slik at de lettere kan skilles ut av kroppen gjennom urin. Cytokrom P450 (CYP) er den viktigste enzymgruppen for fase 1 metabolisme, da nærmere 80% av hepatisk eliminerte legemidler er substrater for ulike CYP-enzym, mens uridindifosfat-glukuronosyltransferaser (UGT) er en viktig enzymgruppe for fase 2 metabolisme (47, 54). Grad av metabolsk aktivitet av enzymene kan variere betraktelig fra person til person, og det er flere faktorer som kan påvirke variasjonen, blant annet røyking, kosthold og komedisinering som kan indusere eller hemme enzymene (45, 55, 56). I tillegg kan noen individer ha endret enzymaktivitet som følge av genetisk polymorfisme (47, 55).

De viktigste polymorfe CYP-enzymene er CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9, som henholdsvis er involvert i metabolismen til 20%, 7% og 13% av klinisk brukte legemidler (48, 55, 57). De to førstnevnte enzymene spiller en viktig rolle i metabolismen av mange antidepressiver og antipsykotika (35). Basert på allelkombinasjon i genparene som koder for disse enzymene kan man dele befolkningen inn etter ulike fenotyper. En normal omsetter (NM, «normal metabolizer») bærer to allel med normal funksjon, mens en intermedieær omsetter (IM, «intermediate metabolizer») bærer ett allel med normal funksjon og ett allel med nedsatt/manglende funksjon, eller to allel med nedsatt funksjon (58). En langsom omsetter (PM, «poor metabolizer») bærer to allel med manglende funksjon, mens en ultrarask omsetter (UM, «ultrarapid metabolizer») bærer mer enn to CYP2D6-allel med normal funksjon, eller bærer minst ett CYP2C19-allel med økt funksjon (58). Forekomsten av de ulike fenotypene varierer betraktelig mellom etniske grupper. For eksempel klassifiseres 2-4% av den norske befolkningen som ultrarask omsettere via CYP2D6, mens forekomsten i Nordøst-Afrika er rundt 30-40% (48, 49). Omtrent 7-8% av den norske kaukasiske befolkningen klassifiseres som langsomme omsettere via CYP2D6 (49, 59). Blant kaukasisk befolkning er det observert følgende forekomst av CYP2C19-fenotyper: 3-4% UM, 18% IM og 4% PM (49, 59, 60).

De fleste legemidler er aktive substanser som metaboliseres til inaktive metabolitter (61). Fenotypen PM innebærer manglende enzymaktivitet, noe som fører til at legemidler som er substrater for det aktuelle enzymet metaboliseres langsomt (48). Derfor får langsomme omsettere høy konsentrasjon av aktiv legemiddelsubstans i kroppen, og dette kan resultere i økt risiko for bivirkninger ved normal legemiddeldose (figur 2). For disse pasientene kan det være aktuelt med lavere legemiddeldose eller behandling med alternativt legemiddel som metaboliseres av et annet enzym (23). Fenotypen UM gir økt enzymaktivitet, noe som fører til at legemidler metaboliseres ekstra raskt til sine inaktive metabolitter (48). Ultrarask omsettere får på den måten lav konsentrasjon av aktiv legemiddelsubstans i kroppen. Dette kan resultere i redusert eller ingen respons ved normal legemiddeldose, og dermed økt risiko for terapivikt av legemiddelbehandling (figur 3). For disse pasientene kan det være aktuelt med høyere legemiddeldose eller behandling med alternativt legemiddel som metaboliseres av et annet enzym (23).



Figur 2: Sammenheng mellom manglende enzymaktivitet og risiko for bivirkninger



Figur 3: Sammenheng mellom økt enzymaktivitet og risiko for terapivikt

1.2.3 Genetisk variasjon som påvirker farmakodynamikk

Polymorfisme i gener som koder for legemidlers angrepspunkt kan påvirke interaksjon mellom legemiddel og angrepspunkt, noe som kan føre til endret effekt av legemidlet i kroppen (44). Genetisk variasjon i farmakodynamiske forhold er blant annet kjent for vitamin K-epoksid-reduktase kompleks 1 (VKORC1) som er warfarin sitt angrepspunkt, og for genet som koder for μ -opioidreseptoren (46, 49, 62).

Blant farmakogenetikk som er relevant for farmakodynamikken til psykofarmaka er serotonin(5-HT)-transporter-linked polymorph region (5-HTTLPR) kanskje best studert (63). Solute carrier 6A4 (*SLC6A4*) er genet som koder for serotonintransportøren, og 5-HTTLPR er navnet på et regulatorisk område i dette genet (64). Serotonintransportøren sin funksjon er å transportere serotonin fra synapsespalten tilbake inn i presynaptisk nevron, og bidrar på den måten i reguleringen av signaloverføring via serotonin i hjernen (64). Serotonintransportøren er et viktig angrepspunkt for mange antidepressiver, og da særlig for SSRI (63).

I 5-HTTLPR området av *SLC6A4*-genet finner man en repeterende gensekvens, og antall repetisjoner av denne sekvensen avgjør om allel klassifiseres som kort (S, «short») eller langt (L, «long») (65). S-allel gir opphav til mindre transkripsjon av serotonintransportøren enn L-allel, og det er rapportert at pasienter med genotype S/S kan ha økt risiko for dårligere effekt og bivirkninger av SSRI-preparater, sammenlignet med pasienter med L/L-genotypen (63, 65-67). Det ser ut til at det er sterkest sammenheng mellom *SLC6A4*-genotype og forventet SSRI-respons for kauasiere (63, 68). Blant den norske befolkningen er den anslåtte forekomsten av de ulike genotypene: 15-25% S/S, 45-50% S/L og 25-35% L/L (69).

1.3 Farmakogenetiske analyser

Farmakogenetiske analyser kan brukes for å kartlegge et individs genotype, og denne prosessen kalles genotyping (47). Fire laboratorier i Norge utfører farmakogenetiske analyser: Diakonhjemmet sykehus, St. Olavs hospital, Rikshospitalet og Vestre Viken (avdeling Drammen) (70). Eksempler på tilgjengelige farmakogenetiske analyser ved laboratoriene er: *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4/3A5*, N-acetyltransferase 2 (*NAT2*), opioid reseptor my 1 (*OPRM1*), *SLC6A4*, tiopurin-metyltransferase (*TPMT*), *UGT1A4* og *VKORC1* (70). For full oversikt over farmakogenetiske analyser som tilbys ved laboratoriene, se www.farmakologiportalen.no. Noen laboratorier tilbyr ulike analysepakker, for eksempel CYP-panel og SSRI-panel ved Diakonhjemmet og St. Olav. I CYP-panelet undersøkes det for ulike varianttall i *CYP2C9*, *CYP2C19* og *CYP2D6*, og ved St. Olavs inngår også ett varianttall i *CYP1A2* i panelet (71, 72). I SSRI-panelet inngår varianttall i *CYP2C19* og *CYP2D6*, i tillegg til at det undersøkes for S- og L-allel i området 5-HTTLPR av *SLC6A4*-genet (71, 72).

Prøvematerial for farmakogenetisk analyse er minst 0,5 ml fullblod tappet i prøvetakingsglass som er tilsatt antikoagulanten etylendiamintetraacetat (EDTA) (73). Med bakgrunn i at det er genetisk materiale som analyseres i prøvene, kan prøvematerial innsamles når som helst og uavhengig av pasientenes legemiddelinntak (74). Videre kan prøvematerial sendes som vanlig post til laboratoriet, og oppbevares i romtemperatur eller kjøleskap inntil forsendelse (74). Prøvematerial analyseres ved hjelp av sanntids-polymerasekjedereaksjon (PCR), og analyseresultat vil være gyldig for resten av pasientenes liv (35, 73). I analysene undersøkes det kun for de hyppigst forekommende varianttallene i befolkningen som er kjent for å påvirke legemiddelrespons, og for alle andre allel oppgis «normal» aktivitet (44, 49, 75). Det er med andre ord mulighet for at det også eksisterer andre varianttall med betydning for legemiddelrespons (44, 57).

Farmakogenetisk analyse kan være aktuelt å ta i bruk etter oppstart av legemiddelbehandling dersom en pasient har avvikende respons og/eller serumkonsentrasjon, eller før oppstart av legemiddelbehandling for å veilede valg og dosering av legemiddel (4, 44). Per i dag finnes det få norske retningslinjer for bruk av farmakogenetiske analyser for å individualisere legemiddelbehandling i psykiatrien (35). I nasjonale faglige retningslinjer for psykoselidelser og bipolare lidelser nevnes det kun at farmakogenetisk analyse av CYP-systemet bør foretas før oppstart av medikamentell behandling hos personer med psykisk utviklingshemming (15, 32). Ved Ålesund sjukehus brukes farmakogenetiske analyser sporadisk og stort sett retrospektivt i forsøk på å forklare bivirkninger, terapivikt eller uforventet serumkonsentrasjon av legemiddel (personlig meddelelse fra klinisk farmasøyt ved psykiatriske sengeposter). Tidligere studier har blant annet konkludert med at bruk av farmakogenetiske analyser i psykiatrien kan være kostnadseffektivt, gi bedre behandlingsrespons, høyere remisjonsrate og mindre bivirkninger, sammenlignet med standardbehandling (76-81). Det kan derfor tenkes at mer systematisk bruk av farmakogenetiske analyser i psykiatrien kunne vært nyttig for å forebygge bivirkninger og terapivikt av psykofarmaka, samtidig som det potensielt kunne redusert kostnader knyttet til behandling av psykiske lidelser.

1.3.1 Farmakogenetisk beslutningsstøtte

En utfordring ved å sette farmakogenetiske analyser i systematisk bruk er mangelen på beslutningsstøtte om hvordan man skal benytte analyseresultat for å tilpasse valg og dosering av legemidler (82, 83). Det har imidlertid blitt utarbeidet internasjonale behandlingsretningslinjer basert på farmakogenetiske analyseresultat for en rekke legemidler. Eksempler på kilder for farmakogenetisk beslutningsstøtte er Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB), Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) og Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG).

PharmGKB ble lansert i 2000 som en del av Pharmacogenetics Global Research Network (PGRN) (84). Formålet med å opprette PharmGKB var å samle og formidle farmakogenetisk informasjon på ett sted (85). PharmGKB er i dag den fremste globale farmakogenetiske kunnskapsressursen, der man blant annet kan finne generell informasjon om ulike genvarianter og konkrete råd for hvordan spesifikke legemiddel-genkombinasjoner bør håndteres (35, 86, 87). For legemidler der det foreligger tilstrekkelig evidens om at genotype er av vesentlig betydning for legemiddelbehandling, har PharmGKB samlet spesifikke doseringsanbefalinger basert på genotype, heretter omtalt som «genotype-baserte doseringsanbefalinger». I tillegg oppsummerer PharmGKB farmakogenetisk informasjon som man finner i pakningsvedleggene til enkelte legemidler (88). Nettsiden til PharmGKB (www.pharmgkb.org) er fritt tilgjengelig for alle, og viktige bidragsytere til informasjonen man finner på nettsiden er CPIC og DPWG.

CPIC ble etablert i 2009, og startet som et delt prosjekt mellom PharmGKB og PGRN (89, 90). Samarbeidet er internasjonalt, og aktører fra industri, forskning, pasientgrupper, myndigheter og frivillige organisasjoner kan sende søknad om medlemskap i CPIC (82, 83, 90). Formålet til CPIC er å utarbeide fritt tilgjengelige, evidensbaserte og fagfellevurderte genotype-baserte doseringsanbefalinger for legemidler (82, 83). Doseringsanbefalingene publiseres og oppdateres på www.cpicpgx.org, i tillegg til at de tilgjengeliggjøres på PharmGKB sin nettside (35, 84).

DPWG ble grunnlagt i 2005 av The Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP), og der fås medlemskap kun ved invitasjon (90). Formålet til DPWG, som for CPIC, er å utvikle genotype-baserte doseringsanbefalinger for legemidler (90). DPWG bistår også helsepersonell ved å tilgjengeliggjøre de genotype-baserte doseringsanbefalingene i den nasjonale legemiddeldatabasen i Nederland (G-standaard), som benyttes av alle parter i det nederlandske helsevesenet (90). I tillegg har PharmGKB inngått samarbeid med DPWG om få å publisere retningslinjene deres på nettsiden sin (84).

1.4 Kilder til data om legemiddelbruk

Relevansen av å benytte farmakogenetiske analyser mer systematisk avhenger blant annet av hvor utstrakt bruk det er av legemidler der farmakogenetiske analyser er aktuelt for å individualisere legemiddelbehandling.

1.4.1 Psykiatriske sengeposter

Ved Ålesund sjukehus er det fem psykiatriske sengeposter, hvor tre av sengepostene benytter klinisk farmasøyt sporadisk ved behov og to av sengepostene har klinisk farmasøyt til stede én fast dag hver uke. De to sengepostene som har klinisk farmasøyt til stede ukentlig er «Utgreiing og behandling» (U&B), som er en allmennpsykiatrisk sengepost, og «Akutt psykisk helse post B» (Post B), som er en subakutt psykosepost. U&B og Post B har henholdsvis 14 og åtte sengeplasser, og liggetiden for den enkelte pasient varierer fra noen dager til flere uker eller måneder (personlig meddelelse fra klinisk farmasøyt ved psykiatriske sengeposter). Ved sengepostene håndteres en rekke psykiske lidelser, som angst, depresjon, psykoser, stemningslidelser, spiseforstyrrelser, rusproblem og personlighetsforstyrrelser (91).

1.4.2 Reseptregisteret

Siden 1. januar 2004 har alle reseptbelagte legemidler utlevert på apotek i Norge blitt registrert i Reseptregisteret (92). Statistikken omfatter ikke reseptfrie legemidler kjøpt på apotek eller i dagligvarehandel, eller legemiddelforbruk på individnivå i institusjon (f.eks. sykehus, sykehjem) (93). Alle apotek i Norge registrerer resepter elektronisk, og følgende reseptopplysninger innsamles og rapporteres til Reseptregisteret månedlig (92, 93):

- Pasientens fødselsår og -måned, kjønn og bostedskommune
- Rekvirentens profesjon, kjønn, fødselsår og eventuell spesialisering
- Type og mengde legemiddel som er utlevert, pris og eventuell refusjon
- Apoteket som har utlevert legemidlet

I tillegg innsamles fødselsnummer fra reseptene, som videre erstattes av et unikt pseudonym for hvert individ (92). Dette gjør det mulig å observere legemiddelbruken til enkeltpersoner over tid, uten å vite hvem de er (92).

Reseptregisteret har som formål å kartlegge legemiddelforbruk i Norge, og dette gjøres blant annet for å belyse endringer i forbruket over tid og å danne grunnlag for forskning (94). Deler av Reseptregisteret er tilgjengelig for alle i befolkningen via nettsiden www.reseptregisteret.no (95). I tillegg utleverer Reseptregisteret flere og mer detaljerte opplysninger til forskning etter individuell søknad (96).

I november 2020 ble det vedtatt av Stortinget at det pseudonyme Reseptregisteret skal erstattes av et personidentifiserbart Legemiddelregister, og dette forventes etablert i løpet av 2022 (97). Dette registeret vil ha lignende formål som Reseptregisteret, men det vil være mulig å innhente og behandle noe mer data sammenlignet med Reseptregisteret (97). Overgangen til det nye Legemiddelregisteret forklarer hvorfor Reseptregisteret ikke vil oppdateres med årlig legemiddeldata etter 2020 (95).

1.5 Hensikt

En betydelig andel av den norske befolkningen vil rammes av psykiske lidelser i løpet av ett år, og mange vil ha behov for medikamentell behandling med psykofarmaka. Det er imidlertid flere utfordringer knyttet til bruk av psykofarmaka, blant annet høy forekomst av bivirkninger og mangelfull effekt av behandling. Systematisk bruk av farmakogenetiske analyser kan potensielt være nyttig for å forebygge bivirkninger og terapivikt av psykofarmaka gjennom individualisert legemiddelbehandling.

Hensikten med den aktuelle studien var å identifisere psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt for å individualisere legemiddelbehandling, og videre kartlegge i hvilket omfang disse psykofarmakaene brukes i dag, basert på data fra to psykiatriske sengeposter ved Ålesund sjukehus og data fra Reseptregisteret. Dette ble gjort for å belyse relevansen av å implementere farmakogenetiske analyser i systematisk bruk ved psykiatriske sengeposter i Ålesund.

2 Metode

2.1 Identifisering av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt

Psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt for å individualisere legemiddelbehandling ble identifisert for å avgjøre hvilke psykofarmaka man skulle kartlegge forbruk av videre i studien. Begrepet «psykofarmaka» ble avgrenset til å inkludere legemidler med markedsføringstillatelse i Norge i følgende ATC-grupper:

- N05 Psykoleptika
 - N05A Antipsykotika
 - N05B Anxiolytika
 - N05C Hypnotika og sedativer
- N06Psykoanaleptika
 - N06A Antidepressiver
 - N06B Psykostimulantia, midler ved ADHD og nootropika

I tillegg ble noen antiepileptika med indikasjon for bipolar lidelse definert som psykofarmaka. Disse legemidlene var karbamazepin, valproinsyre og lamotrigin (98-100).

2.1.1 Psykofarmaka med doseanbefaling

PharmGKB ble benyttet for å identifisere psykofarmaka der det var etablert doseringsanbefalinger basert på genotype. Oversikten over genotype-baserte doseringsanbefalinger (www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations) ble gjennomgått systematisk, med siste søk etter oppdateringer gjennomført 31. mars 2022 (87). Det ble satt følgende inklusjonskriterier for at et psykofarmakum skulle inkluderes i gruppen «psykofarmaka med doseanbefaling»:

- Doseringsanbefalingen for legemidlet var etablert av CPIC og/eller DPWG
- Doseringsanbefalingen for legemidlet var basert på genotype av enzym med betydning for legemidlets farmakokinetikk

2.1.2 Andre aktuelle psykofarmaka

Det ble utført et usystematisk kildesøk for å identifisere andre psykofarmaka der det ikke var etablert genotype-baserte doseringsanbefalinger, men hvor farmakogenetiske analyser likevel kunne vært aktuelt for å individualisere legemiddelbehandling. Kilder som ble benyttet i søket var:

- Farmakologiportalen sin oversikt over tilgjengelige farmakogenetiske analyser ved laboratoriene i Norge (70)
- Informasjon om tilgjengelige farmakogenetiske analyser ved St. Olavs og Senter for psykofarmakologi (71, 72)
- Legemiddelhandboka sin oversikt over hvilke CYP-enzym som er involvert i metabolismen av ulike legemidler (101)
- PharmGKB sin oversikt over farmakogenetisk informasjon man finner i enkelte legemidlers pakningsvedlegg (88)

Kun legemidler som man av erfaring visste at var i regelmessig bruk ved de to psykiatriske sengepostene ved Ålesund sjukehus ble inkludert i gruppen «psykofarmaka uten doseanbefaling». Denne vurderingen ble gjort av masterstudent i samarbeid med den kliniske farmasøyten ved de psykiatriske sengepostene.

Alle psykofarmakaene som ble inkludert i prosjektet omtales heretter som «psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt» og «inkluderte psykofarmaka».

2.2 Forbruk av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt

Forbruk av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt ble kartlagt ved hjelp av data fra to psykiatriske sengeposter ved Ålesund sjukehus og data fra Reseptregisteret.

2.2.1 Data fra to psykiatriske sengeposter

Datainnsamling

Psykofarmakabruk ved to psykiatriske sengeposter, U&B og Post B, ble kartlagt ved hjelp av legemiddelkurver. Når den kliniske farmasøyten var til stede ved hver av sengepostene én dag per uke kopierte hun legemiddelkurvene til alle innlagte pasienter, noe som er en del av klinisk rutine. Ved utskrivning av en pasient fra en av sengepostene, tok klinisk farmasøyt vare på kopien av pasientens legemiddelkurve fra den siste dagen farmasøyten var til stede ved sengeposten før pasienten ble utskrevet. Legemiddelkurven ble umiddelbart anonymisert av klinisk farmasøyt ved at den øverste delen av kurven, som inneholdt pasientens navn, adresse og personnummer, ble klippet bort og makulert. I tillegg forsikret den kliniske farmasøyten seg om at det ikke fantes personidentifiserbare opplysninger andre steder på legemiddelkurven. Den kliniske farmasøyten påførte deretter legemiddelkurven hvilken av de to sengepostene den aktuelle pasienten hadde vært innlagt ved. De anonymiserte legemiddelkurvene ble overlevert til masterstudent fortløpende i innsamlingsperioden, og oppbevart innelåst i et skap på kontor med adgangsbegrensning (nøkkelkort).

Alle pasientene som ble skrevet ut fra de to sengepostene var i utgangspunktet kvalifisert for inklusjon i studien. Det eneste eksklusjonskriteriet var om en pasient ble overflyttet til den andre sengeposten som inngikk i studien. Disse pasientene ble identifisert av den kliniske farmasøyten, og legemiddelkurvene fra disse pasientene ble ikke overlevert til masterstudent. Innsamling av data foregikk fra 20. desember 2021 til utgangen av mars 2022. Siste dag i inklusjonsperioden (31. mars 2022) ble legemiddelkurvene til alle de gjenværende pasientene ved sengepostene inkludert.

Databearbeiding

Alle de anonymiserte legemiddelkurvene ble gjennomgått av masterstudent, og på hver kurve ble eventuelle psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt markert. Både legemidler som allerede var i bruk ved innleggelse og legemidler som ble forskrevet under innleggelse ble gjennomgått. På legemiddelkurven ble legemidlene som stod under overskriften «Ordinær forskrivning av faste medisiner» klassifisert som legemidler brukt fast, mens legemidlene som stod under overskriftene «Eventuelle behovsforskrivninger» og «Engangsforskrivning» ble klassifisert som legemidler brukt ved behov (vedlegg 1)

Det ble opprettet en database i Excel der opplysninger fra legemiddelkurvene ble registrert og analysert. Databasen ble lagret på eget serverområde der kun masterstudent og prosjektleder hadde adgang gjennom pålogging. Det ble ikke laget noen form for koblingsnøkkel som kunne gjøre det mulig å reidentifisere pasientene.

Legemiddelkurvens løpenummer og sengeposten som legemiddelkurven var hentet fra ble registrert i databasen, sammen med de markerte psykofarmakaene på kurven. Psykofarmaka brukt fast og psykofarmaka brukt ved behov ble registrert og analysert separat. Etter at opplysninger fra legemiddelkurvene var ferdig registrert i databasen, ble kurvene makulert.

Ved registrering av kvetiapin hos pasienter som brukte dette legemidlet fast, ble det underveis i prosjektet besluttet å skille mellom lavdose og høydose kvetiapinbehandling. Faste daglige doser på minst 150 mg ble registrert som høydose kvetiapin, mens faste daglige doser under 150 mg ble registrert som lavdose kvetiapin (102).

Endepunkter i dataanalysen var antall og prosentandel pasienter som brukte psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt, både totalt og avdelingsvis.

2.2.2 Data fra Reseptregisteret

Offentlig tilgjengelig statistikk fra Reseptregisteret ble innhentet for å kartlegge forbruket av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt i Norge. Kriterier for alder, kjønn og bosted ble ikke valgt for noen av søkene. Data fra Reseptregisteret gjelder dermed for personer av begge kjønn, i alle aldre og fra hele landet.

Måltall som ble innhentet i søkene, med tilhørende definisjon (95):

- «Antall brukere»: antall personer som har hentet ut minst én resept på ett spesifikt legemiddel eller en legemiddelgruppe per år
- «Antall brukere per 1000 innbyggere»: beskriver prevalens per år
- «Omsetning målt i definerte døgndoser (DDD¹)»: antall DDD utlevert av ett spesifikt legemiddel eller en legemiddelgruppe per år

«Gjennomsnittlig antall DDD årlig per bruker» ble beregnet ved å dividere «omsetning målt i DDD» med «antall brukere» av enkeltlegemidler per år. Dette tallet ble brukt som estimat for hvordan de enkelte psykofarmakaene brukes i praksis.

Det ble innhentet data fra 2020 for å kartlegge nåværende forbruk av inkluderte psykofarmaka, da 2020 var siste år det ble publisert legemiddelstatistikk i Reseptregisteret. I tillegg ble det innhentet data for perioden fra 2004 til 2020 for å studere utvikling i forbruk av psykofarmaka.

Ulike ATC-grupper (antipsykotika, antidepressiver, sentralt virkende sympatomimetika og antiepileptika) ble studert separat. Forbruk ble kartlagt på følgende måter:

Utvikling i «omsetning målt i DDD» av ulike ATC-grupper

For å studere hvor stor andel inkluderte psykofarmaka utgjorde av total omsetning i en gitt ATC-gruppe, ble «omsetning målt i DDD» fra 2004 til 2020 innhentet for alle markedsførte legemidler i de aktuelle ATC-gruppene. «Omsetning målt i DDD» per år for inkluderte psykofarmaka og ikke-inkluderte psykofarmaka i en ATC-gruppe ble summert hver for seg.

Forbruk av inkluderte psykofarmaka i 2020

For å kartlegge forbruk av inkluderte psykofarmaka ble tall i form av «antall brukere» og «omsetning målt i DDD» innhentet.

Utvikling i antall brukere av inkluderte psykofarmaka

For å studere utvikling i antall brukere av inkluderte psykofarmaka ble «antall brukere per 1000 innbyggere» valgt som måltall.

¹ Den antatt gjennomsnittlige døgndosen gitt ved et preparats hovedindikasjon hos voksne (95)

2.3 Etikk og personvern

Det ble sendt en fullstendig søknad til Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) for etisk vurdering av prosjektet. Prosjektet ble godkjent med vilkår i desember 2021, med REK-referansenummer: 373718 (vedlegg 2).

Prosjektet ble godkjent av personvernombud i Sykehusapotekene og personvernombud i Helse Møre og Romsdal. I tillegg ble prosjektet meldt til sykehusets Data Access Committee (DAC), som ikke hadde noen innvendinger mot gjennomføring av prosjektet. Ettersom prosjektet ikke behandlet personidentifiserbare opplysninger, var det ikke nødvendig med vurdering av personvernkonsekvenser i form av Data Protection Impact Assessment (DPIA).

Det ble ikke innhentet samtykke fra pasientene ved de psykiatriske sengepostene for å delta i prosjektet, ettersom det ikke ble innsamlet personidentifiserbare opplysninger. Inklusjon i prosjektet innebar ingen ekstra intervensjoner eller risiko for helsebelastning for pasientene. Oppfølging og behandling av pasientene ble heller ikke påvirket av deltakelse i prosjektet. Med bakgrunn i dette, ble det vurdert at belastningen ved å bli inkludert i prosjektet for den enkelte pasient var svært begrenset. Den potensielle nytteverdien av prosjektet for pasientgruppen ble ansett å være større enn risikoen ved å delta.

3 Resultater

3.1 Identifisering av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt

Per april 2022 var det registrert 69 psykofarmaka i Norge, basert på definisjon av psykofarmaka i avsnitt 2.1. Totalt ble 24 psykofarmaka inkludert i studien, og disse omtales fortsatt som «psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt» og «inkluderte psykofarmaka». De resterende 45 psykofarmakaene som ikke ble inkludert omtales som «ikke-inkluderte psykofarmaka».

For 18 av de 24 inkluderte psykofarmakaene var det etablert doseringsanbefalinger basert på *CYP*-genotype. Heretter refererer gruppen «psykofarmaka med doseanbefaling» til disse 18 psykofarmakaene.

Det ble inkludert ytterligere fem psykofarmaka hvor det ikke var etablert genotype-baserte doseringsanbefalinger, men hvor farmakogenetiske analyser likevel kan være aktuelt. Videre i oppgaven refererer gruppen «psykofarmaka uten doseanbefaling» til disse fem psykofarmakaene.

Alle seks markedsførte SSRI-antidepressiver ble inkludert, der farmakogenetisk analyse av *SLC6A4* er aktuelt. Fem av disse antidepressivene var også inkludert i gruppen «psykofarmaka med doseanbefaling». Heretter refererer gruppen «SSRI» til de seks SSRI-antidepressivene.

3.1.1 Psykofarmaka med doseanbefaling

PharmGKB inneholdt per 31.mars 2022 genotype-baserte doseringsanbefalinger for totalt 148 legemidler. Basert på inklusjonskriteriene i avsnitt 1.2.1, ble det som nevnt inkludert 18 psykofarmaka med doseanbefaling (tabell 3). For ni av de 18 legemidlene hadde både CPIC og DPWG etablert doseanbefaling, og for de resterende ni legemidlene hadde enten CPIC eller DPWG etablert doseanbefaling.

For 17 av de 18 psykofarmakaene var det etablert doseanbefaling basert på *CYP2D6*- og/eller *CYP2C19*-genotype, mens ett psykofarmakum hadde doseanbefaling basert på *CYP3A4*-genotype (tabell 3). 14 psykofarmaka hadde doseanbefaling for UM, ti psykofarmaka hadde doseanbefaling for IM, mens alle de 18 psykofarmakaene hadde doseanbefaling for PM. Se vedlegg 3 for oppsummering av genotype-baserte doseringsanbefalinger for de 18 psykofarmakaene per 31.mars 2022 (87).

Tabell 3: Psykofarmaka med doseanbefaling etablert av CPIC/DPWG (87)

ATC-kode	Psykofarmakum	Doseanbefaling basert på genotype av		
		CYP2D6	CYP2C19	CYP3A4
Antipsykotika				
N05A D01	Haloperidol	DPWG		
N05A F05	Zuklopentiksol	DPWG		
N05A H04	Kvetiapin			DPWG
N05A X08	Risperidon	DPWG		
N05A X12	Aripiprazol	DPWG		
N05A X16	Brekspiprazol	DPWG		
Antidepressiver				
N06A A04	Klomipramin	CPIC, DPWG	CPIC, DPWG	
N06A A06	Trimipramin	CPIC	CPIC	
N06A A09	Amitriptylin	CPIC, DPWG	CPIC	
N06A A10	Nortriptylin	CPIC, DPWG		
N06A A12	Doksepin	CPIC, DPWG	CPIC	
N06A B04	Citalopram		CPIC, DPWG	
N06A B05	Paroksetin	CPIC, DPWG		
N06A B06	Sertralin		CPIC, DPWG	
N06A B08	Fluvoksamin	CPIC		
N06A B10	Escitalopram		CPIC, DPWG	
N06A X16	Venlafaksin	DPWG		
Sentralt virkende sympatomimetika				
N06B A09	Atomoksetin	CPIC, DPWG		

ATC: anatomisk terapeutisk kjemisk; CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; CYP: cytokrom P450; DPWG: Dutch Pharmacogenetics Working Group

Av de 18 psykofarmakaene med doseanbefaling var det seks antipsykotika, herav to førstegenerasjons antipsykotika (haloperidol, zuklopentiksol) og fire andregenerasjons antipsykotika (kvetiapin, risperidon, aripiprazol, brekspiprazol). De seks antipsykotikumene utgjorde gruppen «antipsykotika med doseanbefaling».

Av de 18 psykofarmakaene med doseanbefaling var det elleve antidepressiver, herav fem TCA (klomipramin, trimipramin, amitriptylin, nortriptylin, doksepin), fem SSRI (citalopram, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, escitalopram) og ett SNRI (venlafaksin). Disse elleve antidepressivene utgjorde gruppen «antidepressiver med doseanbefaling».

3.1.2 Psykofarmaka uten doseanbefaling

Det ble inkludert ytterligere fem psykofarmaka som var i rutinemessig bruk ved de psykiatriske sengepostene og som metaboliseres av polymorfe enzym der det tilbys relevante farmakogenetiske analyser (tabell 4). Det ble antatt at farmakogenetiske analyser kan være aktuelt for å individualisere legemiddelbehandling, selv om det foreløpig ikke var etablert genotype-baserte doseringsanbefalinger for disse fem psykofarmakaene. Se vedlegg 4 for informasjon om hvilke variantallel det kan være relevant å undersøke for de fem psykofarmakaene uten doseanbefaling, og potensielle konsekvenser av disse variantallelene for legemiddelbehandling (70, 71, 103-107).

Tabell 4: Psykofarmaka uten doseanbefaling (70-72, 88, 101)

ATC-kode	Psykofarmakum	Relevant farmakogenetisk analyse			
		CYP1A2	CYP2B6	CYP2D6	UGT1A4
Antiepileptika					
N03A X09	Lamotrigin				X
Antipsykotika					
N05A H02	Klozapin	X			
N05A H03	Olanzapin	X			
Antidepressiver					
N06A X12	Bupropion		X		
N06A X26	Vortioksetin			X	

ATC: anatomisk terapeutisk kjemisk; CYP: cytokrom P450; UGT: uridindifosfat-glukuronosyltransferase

Av de fem psykofarmakaene uten doseanbefaling var det to andregenerasjons antipsykotika (klozapin, olanzapin). De to antipsykotikumene utgjorde gruppen «antipsykotika uten doseanbefaling».

Av de fem psykofarmakaene uten doseanbefaling var det to antidepressiver, herav ett NDRI (bupropion) og ett antidepressiv med multimodal aktivitet (vortioksetin). De to antidepressivene omtales som «antidepressiver uten doseanbefaling».

3.1.3 SSRI

Farmakogenetisk analyse av *SLC6A4* (5-HTTLPR) tilbys ved flere laboratorier i Norge og kan være aktuelt for pasienter som bruker SSRI (70, 71). Derfor ble det besluttet å inkludere alle markedsførte SSRI-preparater i studien, selv om det foreløpig ikke er etablert klare råd om behandlingsvalg basert på *SLC6A4*-genotype. I SSRI-gruppen inngikk følgende legemidler: citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin og sertralin. Alle disse legemidlene, med unntak av fluoksetin, inngikk også i gruppen «psykofarmaka med doseanbefaling».

3.1.4 Ikke-inkluderte psykofarmaka

Totalt 45 av de 69 markedsførte psykofarmakaene ble altså ikke inkludert i studien.

Antipsykotika

21 antipsykotika (ATC-gruppe N05A) hadde markedsføringstillatelse i Norge per mars 2022. I studien ble totalt åtte av antipsykotikumene inkludert. De 13 resterende antipsykotikumene som ikke ble inkludert var levomepromazin, perfenazin, proklorperazin, droperidol, sertindol, ziprasidon, lurasidon, flupentiksol, klorprotiksen, amisulprid, litium, paliperidon og kariprazin. Videre refererer gruppen «andre antipsykotika» til disse 13 antipsykotikumene.

Antidepressiver

Per mars 2022 hadde 20 antidepressiver (ATC-gruppe N06A) markedsføringstillatelse i Norge. Totalt 14 av antidepressivene ble inkludert i studien. De seks resterende antidepressivene som ikke ble inkludert var moklobemid, mianserin, mirtazapin, reboksetin, duloksetin og esketamin. Videre refererer gruppen «andre antidepressiver» til disse seks antidepressivene.

3.2 Data fra to psykiatriske sengeposter

I løpet av inklusjonsperioden ble det totalt inkludert 98 pasienter fra de to psykiatriske sengepostene i studien. Av disse 98 pasientene var 64 pasienter innlagt ved U&B, mens 34 pasienter var innlagt ved Post B.

3.2.1 Fast bruk av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt

Totalt brukte 87 av de 98 pasientene (89%) minst ett av de 24 psykofarmakaene der farmakogenetiske analyser er aktuelt (tabell 5, figur 4). Ved Post B var det kun én pasient som ikke brukte noen av de inkluderte psykofarmakaene. De 87 pasientene som brukte psykofarmaka der farmakogenetisk analyse er aktuelt, brukte mellom ett og fem av de inkluderte psykofarmakaene hver (figur 5). 50 pasienter brukte kun ett av de 24 inkluderte psykofarmakaene.

66 av de totalt 98 pasientene (67%) fikk forskrevet minst ett av de 18 psykofarmakaene med doseanbefaling (tabell 5). 65 pasienter brukte psykofarmaka der doseanbefaling var basert på genotype av *CYP2D6* og/eller *CYP2C19*. Ved Post B og U&B var det relativt like prosentandeler av pasienter som brukte psykofarmaka med doseanbefaling, henholdsvis 65% og 69% (figur 4).

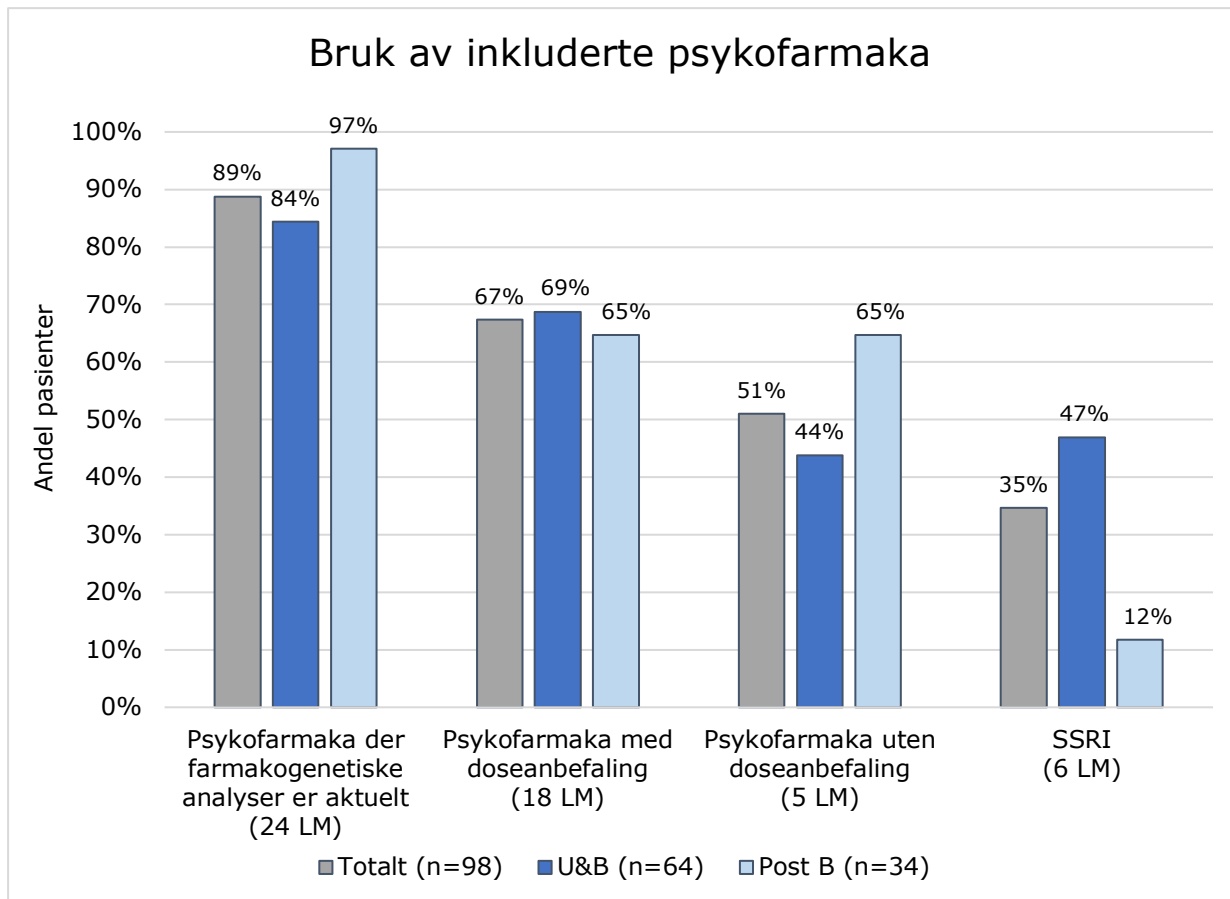
Totalt 50 pasienter ble behandlet med minst ett av de fem psykofarmakaene uten doseanbefaling (tabell 5). 65% og 44% av pasientene ved henholdsvis Post B og U&B fikk forskrevet minst ett psykofarmakum uten doseanbefaling (figur 4).

34 pasienter ved sengepostene brukte SSRI (tabell 5). Det var en større prosentandel av pasientene ved U&B som ble behandlet med SSRI sammenlignet med Post B, henholdsvis 47% mot 12% (figur 4).

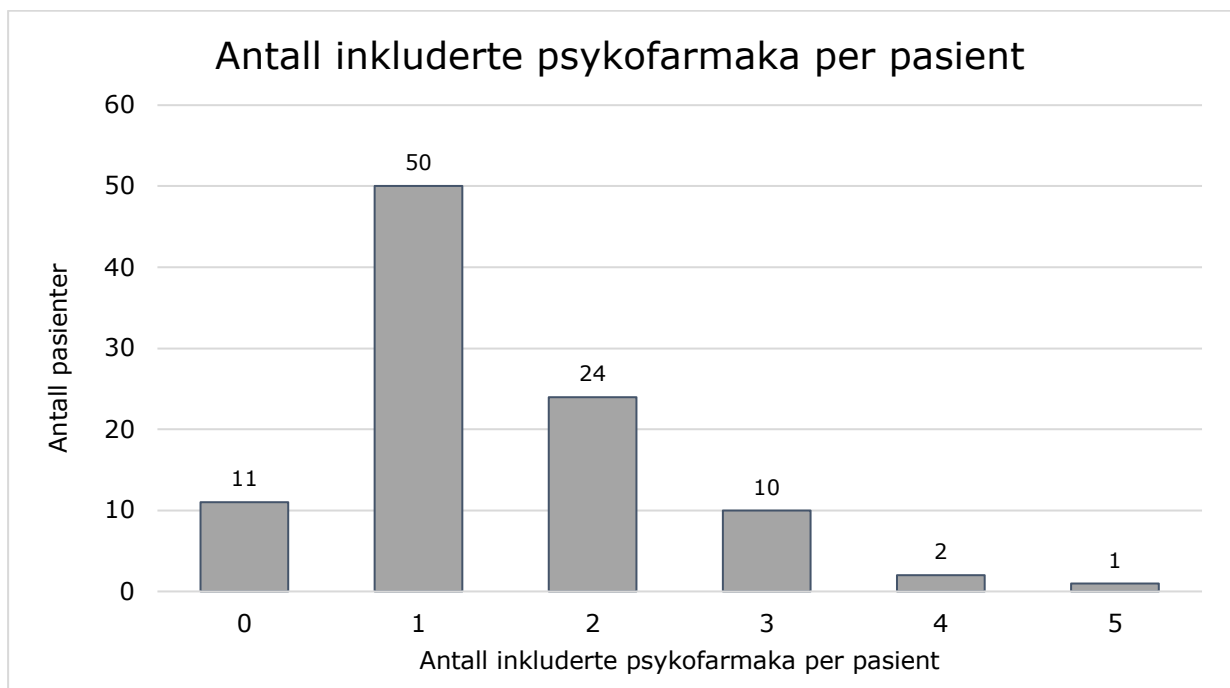
Tabell 5: Antall brukere av ulike psykofarmakagrupper ved to psykiatriske sengeposter

	Antall brukere			
	Psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt (24 LM)	Psykofarmaka med doseanbefaling (18 LM)	Psykofarmaka uten doseanbefaling (5 LM)	SSRI (6 LM)
U&B (n=64)	54	44	28	30
Post B (n=34)	33	22	22	4
Totalt (n=98)	87	66	50	34

LM: legemiddel; SSRI: selektive serotoninreopptakshemmere; U&B: utgreiing og behandling



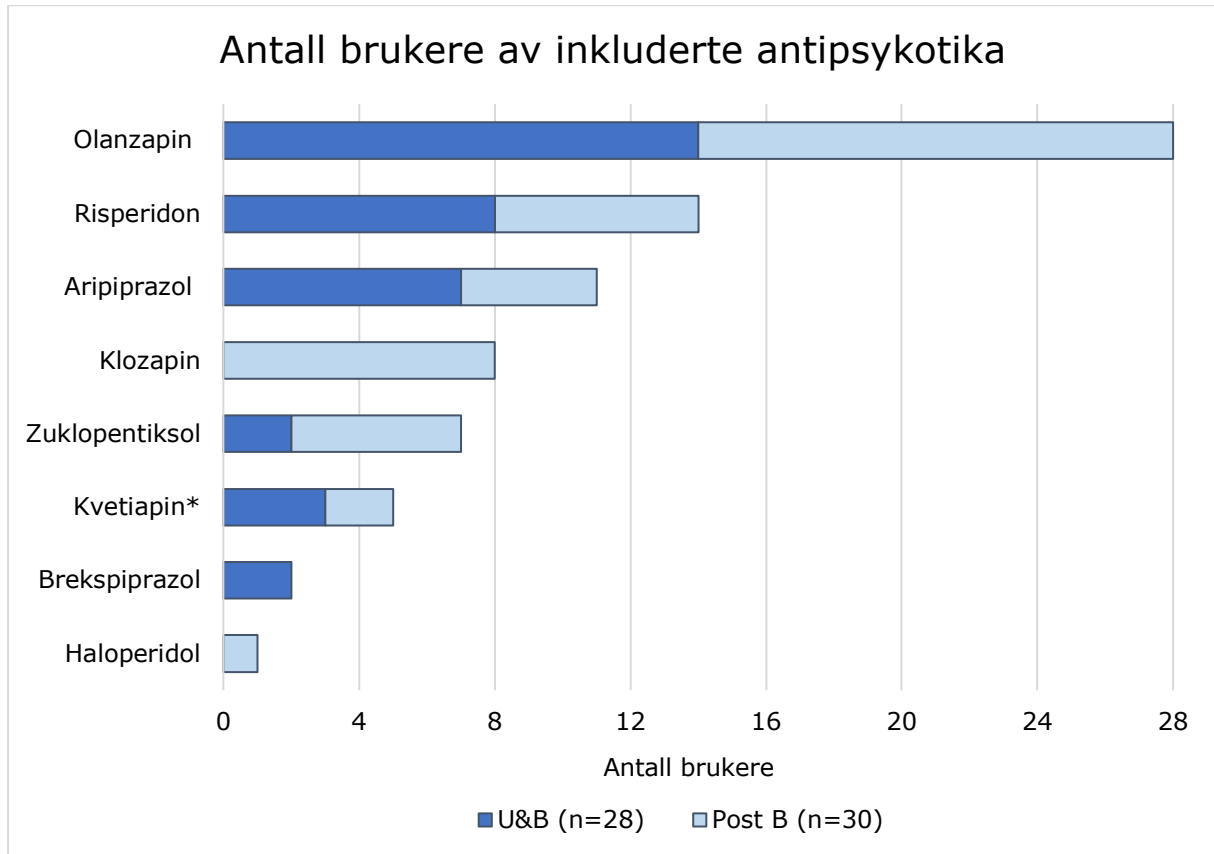
Figur 4: Prosentandel av pasientene ved to psykiatriske sengeposter som brukte minst ett legemiddel i ulike psykofarmakagrupper
 LM: legemiddel; SSRI: selektive serotoninreopptakshemmere; U&B: utgreiing og behandling



Figur 5: Antall pasienter som brukte 0-5 inkluderte psykofarmaka (n=98)

Antipsykotika

Det var totalt 58 pasienter som ble behandlet med minst ett av de åtte inkluderte antipsykotikumene, herav 28 av pasientene innlagt ved U&B (44%) og 30 av pasientene innlagt ved Post B (88%). Olanzapin, risperidon og aripiprazol var de inkluderte antipsykotikumene som ble forskrevet til flest pasienter ved sengepostene (figur 6).



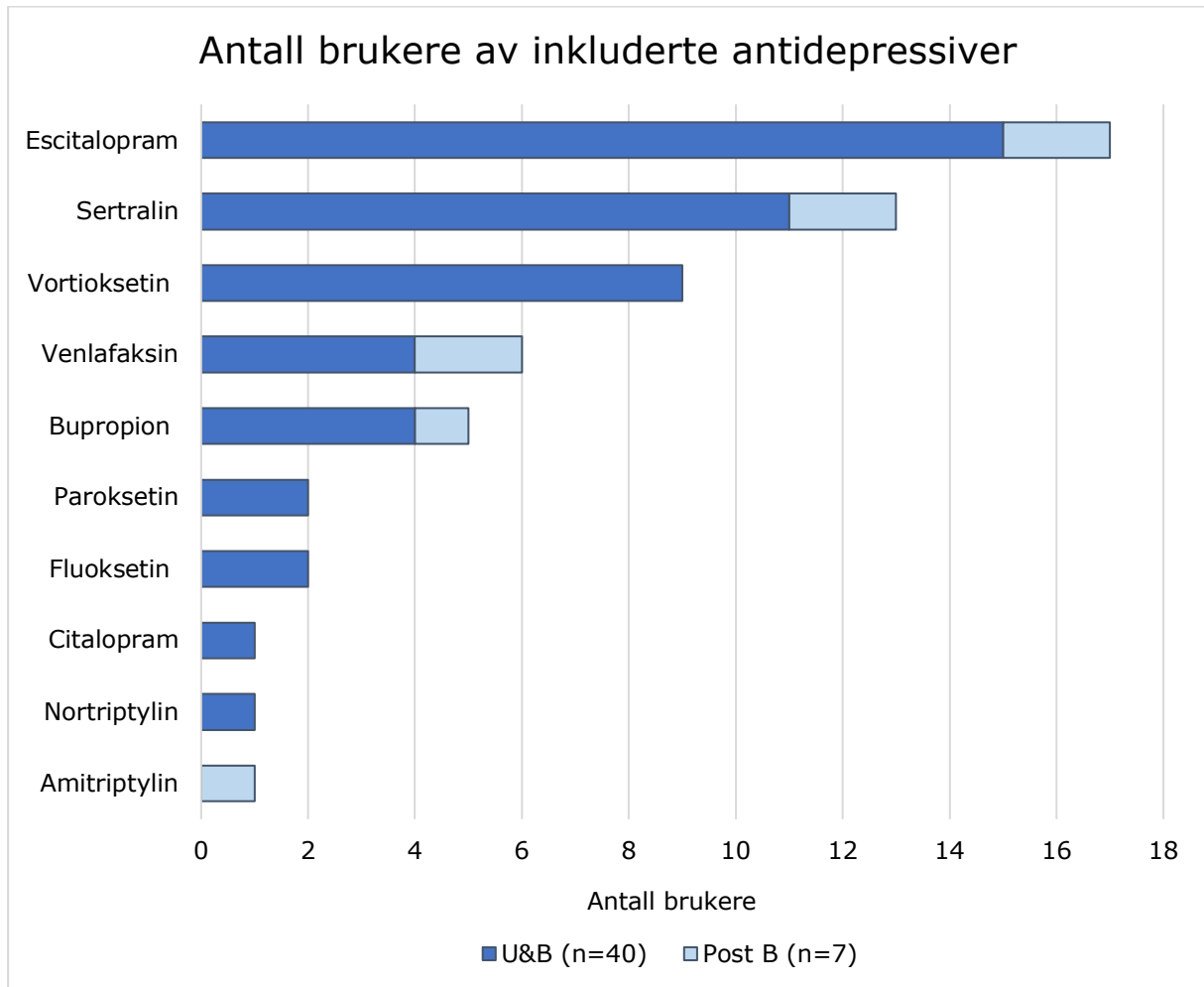
Figur 6: Antall brukere av inkluderte antipsykotika ved to psykiatriske sengeposter (n=58)

*: inkluderer brukere av kvetiapin i daglige doser ≥ 150 mg

U&B: utgreiing og behandling

Antidepressiver

Totalt 47 pasienter fikk forskrevet minst ett av de 14 inkluderte antidepressivene, herav 40 av pasientene innlagt ved U&B (63%) og syv av pasientene innlagt ved Post B (21%). Escitalopram, sertralin og vortioksetin var de antidepressivene som ble forskrevet til flest pasienter (figur 7). Det var ingen pasienter ved sengepostene som fikk forskrevet doksepin, klomipramin, trimipramin eller fluvoksamin i løpet av inklusjonsperioden.



Figur 7: Antall brukere av inkluderte antidepressiver ved to psykiatriske sengeposter (n=47)

U&B: utgreiing og behandling

Sentralt virkende sympatomimetika

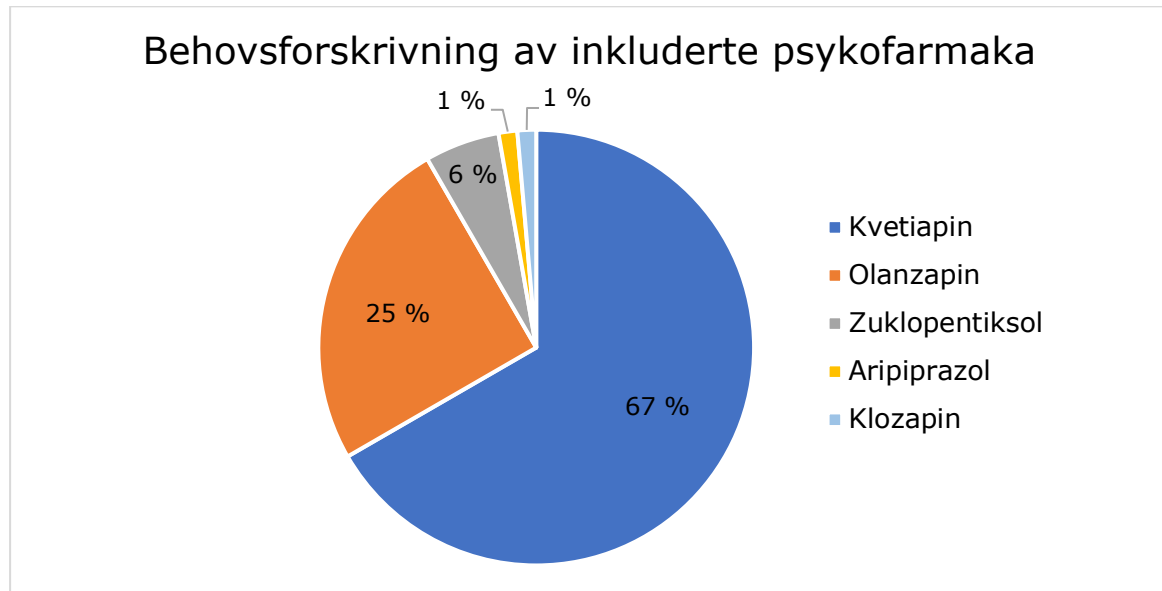
Det var ingen av de inkluderte pasientene som brukte atomoksetin i løpet av inklusjonsperioden.

Antiepileptika

Totalt åtte pasienter brukte antiepileptikumet lamotrigin, herav fem pasienter innlagt ved U&B og tre pasienter innlagt ved Post B. Alle pasientene fikk forskrevet lamotrigin med indikasjon for bipolare lidelser (personlig meddelelse fra klinisk farmasøyt ved psykiatriske sengeposter).

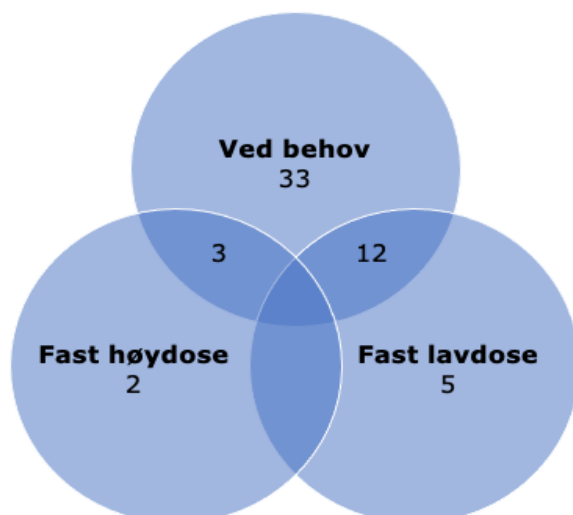
3.2.2 Behovsbruk av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt

Det var kun fem av de 24 inkluderte psykofarmakaene som ble forskrevet ved behov (figur 8). Disse fem psykofarmakaene utgjorde 72 behovsforskrivninger fordelt på 61 pasienter ved sengepostene. Av de 61 pasientene fikk 29 pasienter (48%) forskrevet det samme legemidlet fast. Kvetiapin ble forskrevet som behovsmedisin til 48 av pasientene, og var det inkluderte psykofarmakumet som hyppigst ble forskrevet ved behov.



Figur 8: Prosentvis fordeling av behovsforskrivning av inkluderte psykofarmaka (n=61)

Totalt ble 55 pasienter ved sengepostene behandlet med kvetiapin fast og ved behov. Av disse 55 pasientene var det kun fem pasienter (9%) som fikk forskrevet kvetiapin fast i daglige doser på minst 150 mg (figur 9). De resterende 50 pasientene fikk forskrevet kvetiapin fast i daglige doser under 150 mg og/eller ved behov.



Figur 9: Antall pasienter som fikk forskrevet kvetiapin i fast høydose (≥ 150 mg daglig), fast lavdose (<150 mg daglig) og/eller ved behov (n=55)

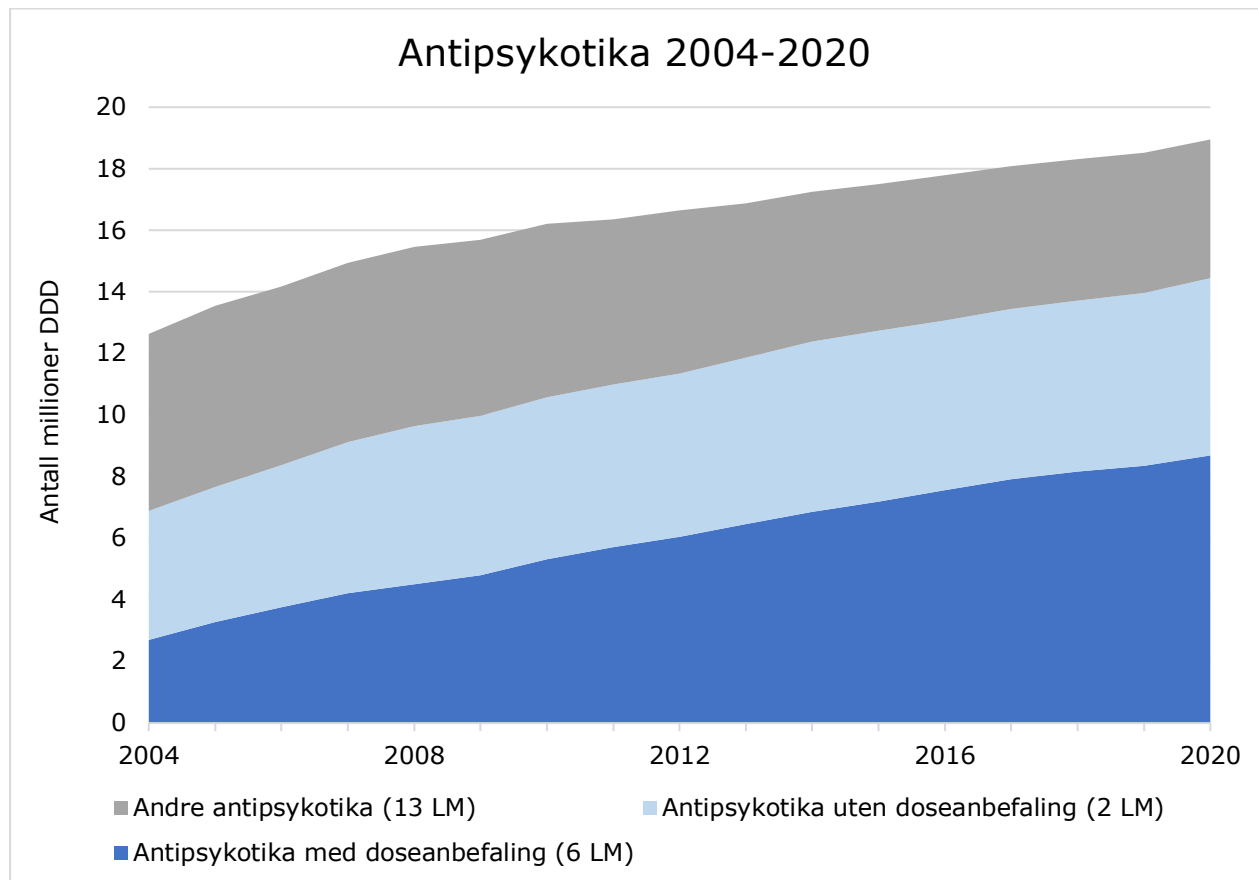
Merk at behovsbruk av inkluderte psykofarmaka, med unntak av kvetiapin, ikke vil diskuteres ytterligere i oppgaven.

3.3 Data fra Reseptregisteret

I 2020 ble det omsatt totalt 117 884 865 DDD av de 24 psykofarmakaene der farmakogenetiske analyser er aktuelt.

Antipsykotika

Totalt ble det omsatt 18 951 547 DDD av antipsykotika i 2020. Den totale omsetningen målt i DDD av antipsykotika har økt med 50% fra 2004 til 2020, og denne økningen er større enn befolkningsveksten (17%) i den samme perioden. Økningen i omsetningen skyldes hovedsakelig økt forbruk av antipsykotika med doseanbefaling (figur 10). De seks antipsykotikumene med doseanbefaling og de to antipsykotikumene uten doseanbefaling utgjorde henholdsvis 46% og 30% av den totale omsetningen av markedsførte antipsykotika i 2020, målt i DDD.



Figur 10: Utvikling i omsetning av antipsykotika fra 2004 til 2020, målt i antall millioner DDD

Kilde: Reseptregisteret, Folkehelseinstituttet (www.reseptregisteret.no)

DDD: definert døgndose; LM: legemiddel

I 2020 var det totalt 134 658 brukere av antipsykotika (ATC-gruppe N05A), noe som tilsvarte cirka 2,5% av befolkningen. Av de inkluderte antipsykotikumene hadde kvetiapin og olanzapin flest brukere (tabell 6). Klozapin og olanzapin var de antipsykotikumene hvor det gjennomsnittlig ble utlevert flest DDD årlig per bruker. Haloperidol og kvetiapin var de antipsykotikumene hvor det gjennomsnittlig ble utlevert færrest DDD årlig per bruker.

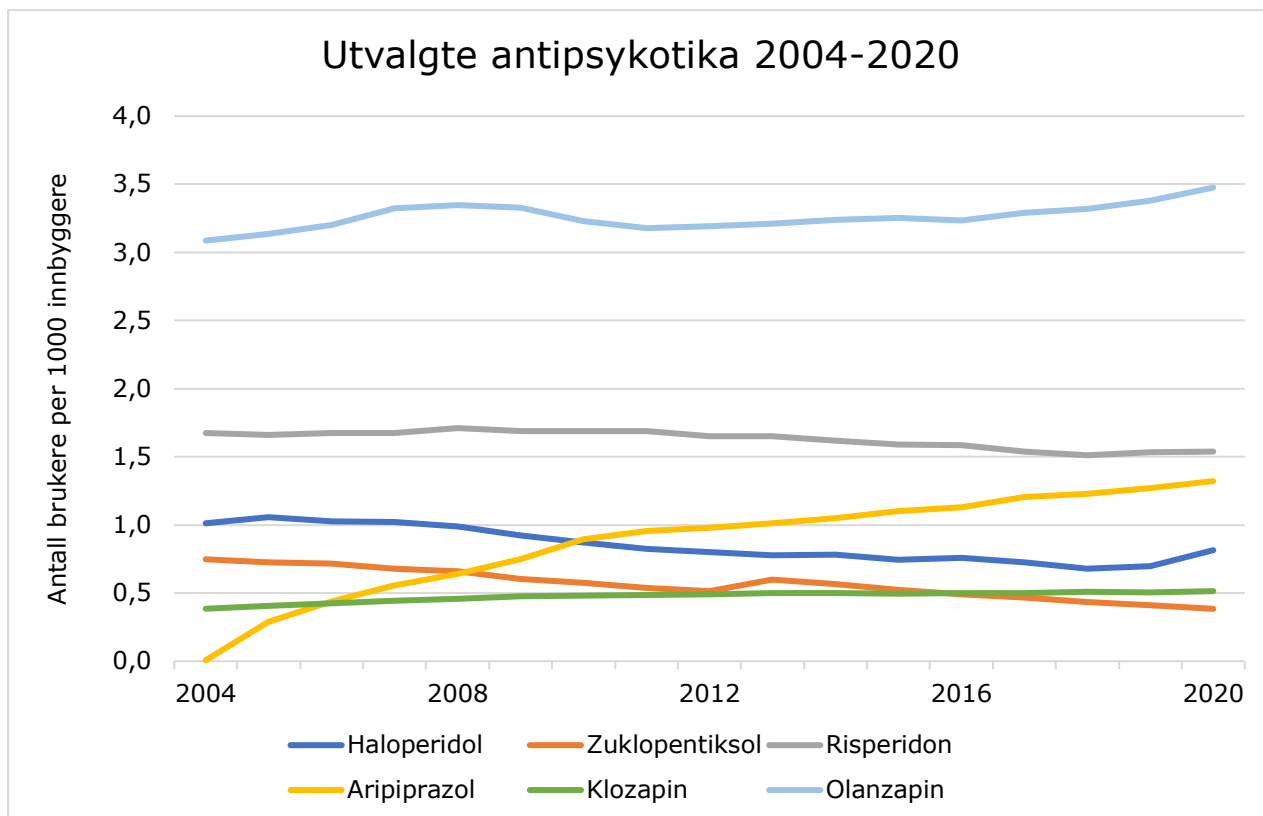
Tabell 6: Forbruk av antipsykotika der farmakogenetiske analyser er aktuelt i 2020
Kilde: Reseptregisteret, Folkehelseinstituttet (www.reseptregisteret.no)

Antipsykotikum	Omsetning målt i antall DDD	Antall brukere	Gjennomsnittlig antall DDD årlig per bruker	DDD*
Antipsykotika med doseanbefaling				
Aripiprazol	1 529 373	7 110	215	15 mg
Breksiprazol	16 147	139	116	3 mg
Haloperidol	197 327	4 372	45	8 mg
Kvetiapin	5 515 315	74 357	74	400 mg
Risperidon	952 804	8 277	115	5 mg
Zuklopentiksol	483 429	2 068	234	30 mg
Antipsykotika uten doseanbefaling				
Klozapin	973 477	2 766	352	300 mg
Olanzapin	4 773 369	18 698	255	10 mg

*: angir definert døgndose for peroralt administrert legemiddel

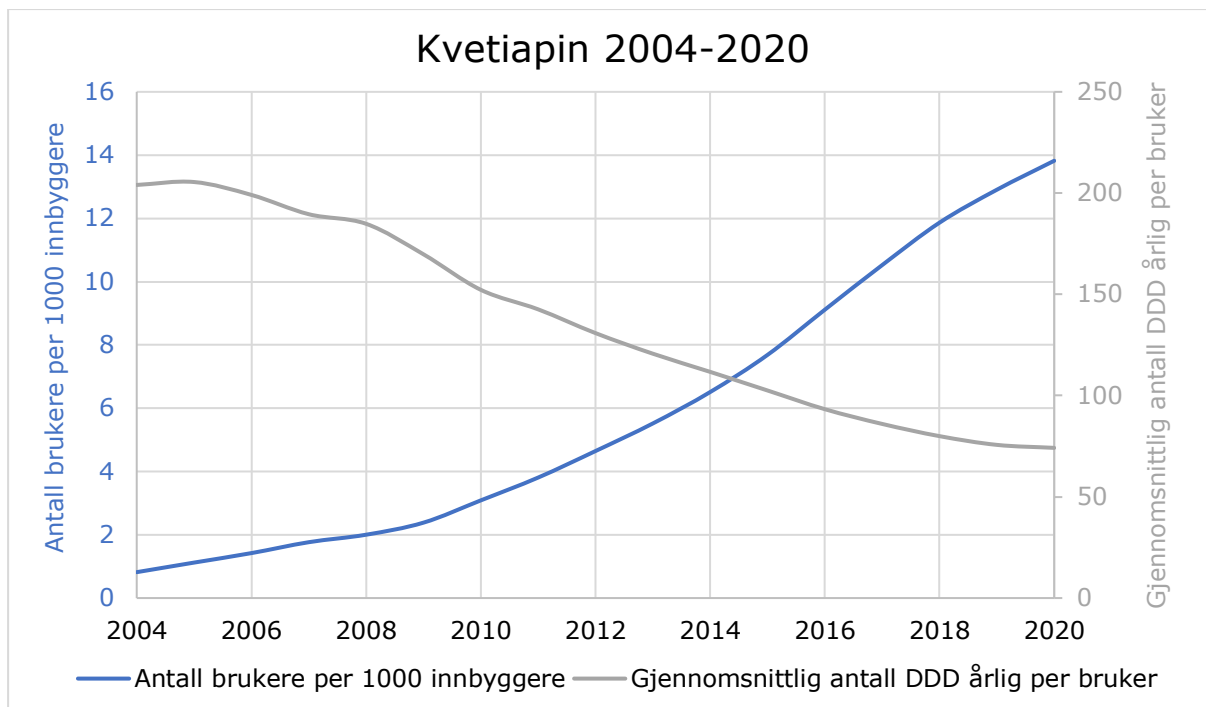
DDD: definert døgndose

Figur 11 viser utvikling i antall brukere av utvalgte antipsykotika fra 2004 til 2020. Antall brukere av de fleste antipsykotikumene har holdt seg relativt stabilt i perioden. Unntakene er aripiprazol og zuklopentiksol som henholdsvis har hatt tydelig økning og nedgang i antall brukere. I tillegg har kvetiapin hatt en markant økning i antall brukere fra 2004 til 2020, samtidig som gjennomsnittlig antall DDD årlig per bruker har blitt redusert fra 204 i 2004 til 74 i 2020 (figur 12).



Figur 11: Utvikling i antall brukere av utvalgte antipsykotika fra 2004 til 2020, målt i antall brukere per 1000 innbyggere

Kilde: Reseptregisteret, Folkehelseinstituttet (www.reseptregisteret.no)



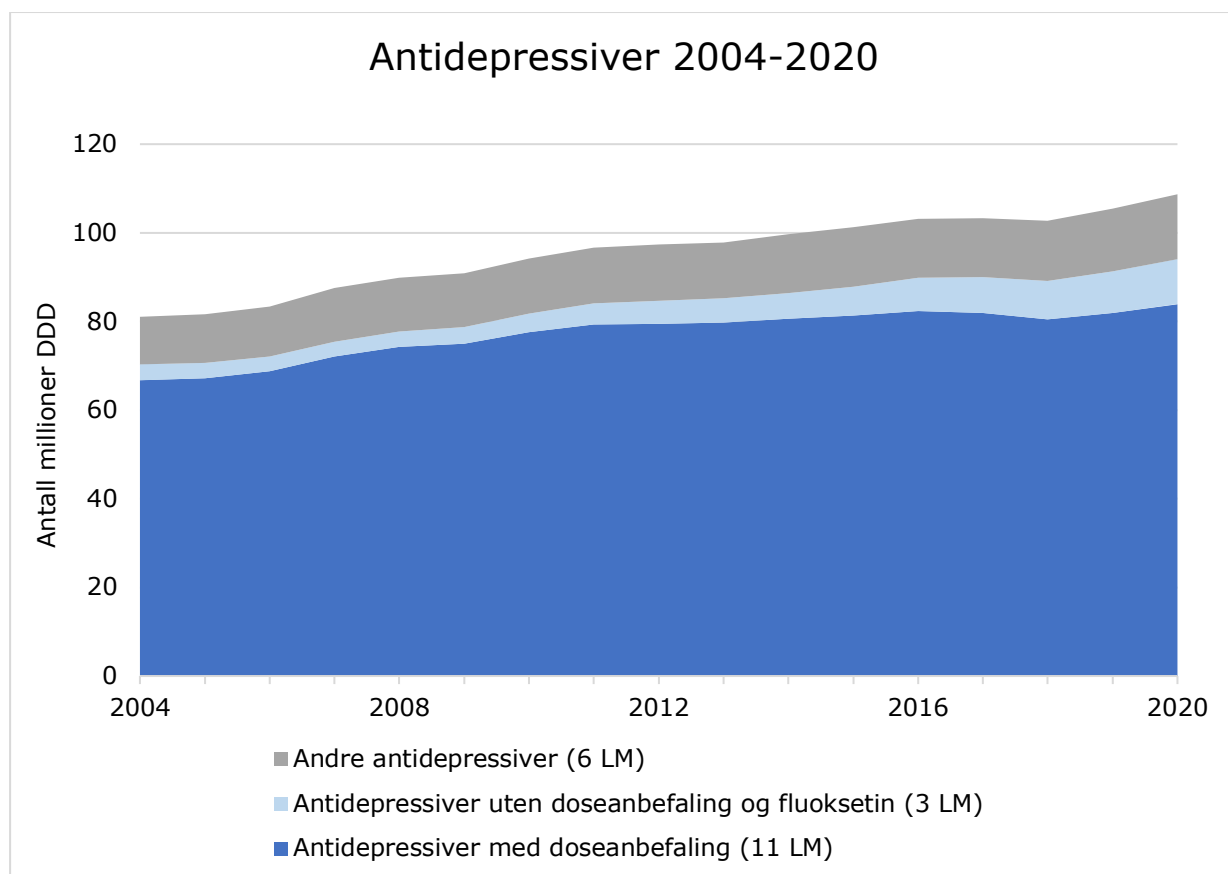
Figur 12: Utvikling i forbruk av kvetiapin fra 2004 til 2020, målt i antall brukere per 1000 innbyggere og gjennomsnittlig antall DDD årlig per bruker

Kilde: Reseptregisteret, Folkehelseinstituttet (www.reseptregisteret.no)

DDD: definert døgndose

Antidepressiver

Totalt ble det omsatt 108 694 597 DDD av antidepressiver i 2020. Den totale omsetningen målt i DDD av antidepressiver har økt med 34% fra 2004 til 2020, noe som er en større økning enn befolkningsveksten (17%) i den samme perioden. I tidsperioden 2004-2020 utgjorde de elleve antidepressivene med doseanbefaling mesteparten av den totale omsetningen av antidepressiver, målt i DDD (figur 13). I 2020 utgjorde de 14 inkluderte antidepressivene 86% av den totale omsetningen av antidepressiver, der antidepressivene med doseanbefaling utgjorde 77% av den totale omsetningen.



Figur 13: Utvikling i omsetning av antidepressiver fra 2004 til 2020, målt i antall millioner DDD

Kilde: Reseptregisteret, Folkehelseinstituttet (www.reseptregisteret.no)

DDD: definert døgndose; LM: legemiddel

I 2020 var det totalt 352 951 brukere av antidepressiver (ATC-gruppe N06A), noe som tilsvarte cirka 6,6% av befolkningen. Det var 184 263 brukere av SSRI (ATC-gruppe N06AB), tilsvarende 3,4% av befolkningen. Av de inkluderte antidepressivene hadde escitalopram, amitriptylin og sertralin flest brukere (tabell 7). Sertralin og venlafaksin var de antidepressivene hvor det gjennomsnittlig ble utlevert flest DDD årlig per bruker. Trimipramin og amitriptylin var de antidepressivene hvor det gjennomsnittlig ble utlevert færrest DDD årlig per bruker.

Tabell 7: Forbruk av antidepressiver der farmakogenetiske analyser er aktuelt i 2020

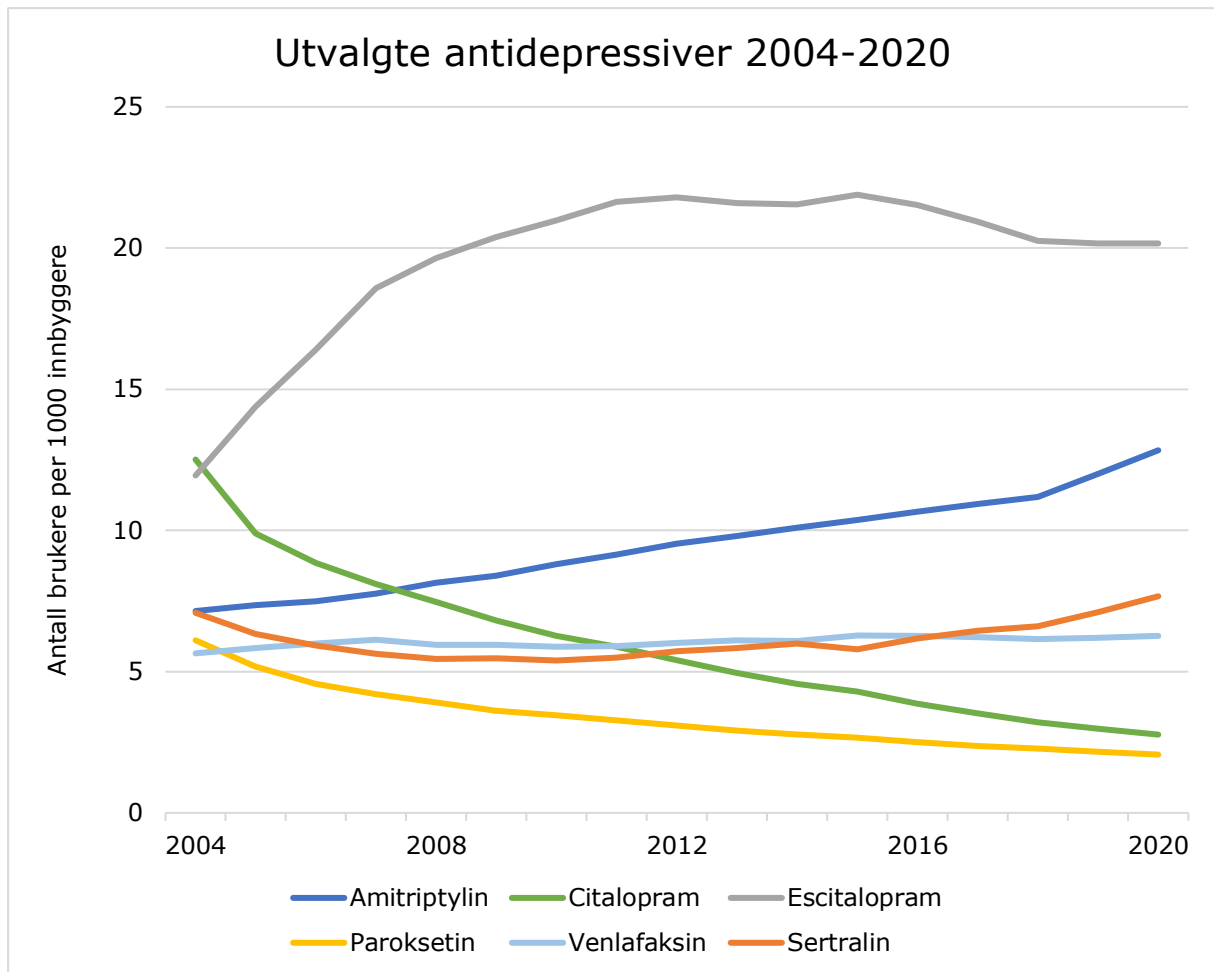
Kilde: Reseptregisteret, Folkehelseinstituttet (www.reseptregisteret.no)

Antidepressiv	Omsetning målt i antall DDD	Antall brukere	Gjennomsnittlig antall DDD årlig per bruker	DDD*
Antidepressiver med doseanbefaling				
Amitriptylin	5 844 193	69 068	85	75 mg
Citalopram	5 036 939	14 909	338	20 mg
Doksepin	148 638	899	165	100 mg
Escitalopram	36 478 272	108 419	336	10 mg
Fluvoksamin	142 114	462	308	100 mg
Klomipramin	292 944	1 730	169	100 mg
Nortriptylin	286 866	2 593	111	75 mg
Paroksetin	4 042 182	11 106	364	20 mg
Sertralin	17 757 296	41 258	430	50 mg
Trimipramin	410 107	6 373	64	150 mg
Venlafaksin	13 428 528	33 769	398	100 mg
Antidepressiver uten doseanbefaling og fluoksetin				
Bupropion	2 167 051	12 273	177	300 mg
Fluoksetin	4 579 619	12 554	365	20 mg
Vortioksetin	3 469 877	12 114	286	10 mg

*: angir definert døgndose for peroralt administrert legemiddel

DDD: definert døgndose

Figur 14 viser utvikling i antall brukere av utvalgte antidepressiver fra 2004 til 2020. Escitalopram har siden 2005 vært det antidepressivet med flest brukere, og antall brukere av citalopram har avtatt i takt med at antall brukere av escitalopram har økt. Antall brukere av amitriptylin har økt årlig siden 2004.



Figur 14: Utvikling i antall brukere av utvalgte antidepressiver fra 2004 til 2020, målt i antall brukere per 1000 innbyggere

Kilde: Reseptregisteret, Folkehelseinstituttet (www.reseptregisteret.no)

Sentralt virkende sympatomimetika

Totalt ble det omsatt 26 247 447 DDD av sentralt virkende sympatomimetika i 2020. Atomoksetin utgjorde da omtrent 2% av den totale omsetningen målt i DDD av sentralt virkende sympatomimetika.

I 2020 var det totalt 57 743 brukere av sentralt virkende sympatomimetika (ATC-gruppe N06BA). Atomoksetin utgjorde 3 892 av disse brukerne, noe som tilsvarer nærmere 7% av alle brukerne i ATC-gruppen. Antall brukere av atomoksetin har holdt seg relativt stabilt i tidsperioden 2004-2020, med under én bruker per 1000 innbyggere.

Antiepileptika

Det ble omsatt totalt 8 851 694 DDD av lamotrigin i 2020. Den årlige omsetningen av lamotrigin målt i DDD har firedoblet seg fra 2004 til 2020.

I 2020 var det totalt 32 374 brukere av lamotrigin. Det er derimot usikkert hvor mange av disse pasientene som fikk forskrevet lamotrigin med indikasjon for bipolare lidelser. Antall brukere av lamotrigin per 1000 innbyggere har mer enn doblet seg fra 2004 til 2020.

4 Diskusjon

I den aktuelle studien ble det vurdert at farmakogenetiske analyser er aktuelt for å individualisere legemiddelbehandling for 24 ulike psykofarmaka, noe som utgjør 35% av de 69 psykofarmakaene med markedsføringstillatelse i Norge. Data fra to psykiatriske sengeposter viste at disse 24 inkluderte psykofarmakaene var i utstrakt bruk i behandling av innlagte pasienter. I løpet av en tre måneders periode ble 87 av 98 pasienter ved de to sengepostene behandlet med minst ett av de inkluderte psykofarmakaene. Data fra Reseptregisteret viste et lignende bilde. Antipsykotika og antidepressiver der farmakogenetiske analyser er aktuelt utgjorde henholdsvis 76% og 86% av den totale omsetningen av antipsykotika og antidepressiver i 2020, målt i antall DDD. Til sammen indikerer dataene at det er omfattende bruk av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt. Pasienter som bruker ett eller flere av disse psykofarmakaene kan potensielt ha nytte av farmakogenetiske analyser for å individualisere valg og dosering av psykofarmaka. Resultater fra tidligere studier antyder at bruk av farmakogenetiske analyser for å individualisere behandling med psykofarmaka kan føre til bedre behandlingsrespons, høyere remisjonsrater og lavere forekomst av bivirkninger, sammenlignet med standardbehandling (53, 78-81).

For de 24 inkluderte psykofarmakaene var det til sammen syv ulike farmakogenetiske analyser som var aktuelle: *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP1A2*, *CYP2B6*, *UGT1A4* og *SLC6A4*. Eksisterende litteratur antyder at det på nåværende tidspunkt er best evidens for å implementere genotyping av *CYP2D6* og *CYP2C19* i psykiatrisk praksis (53, 57, 108). For det første blir det ved genotyping av *CYP2D6* og *CYP2C19* undersøkt for flere ulike variantteller som enten gir økt enzymaktivitet eller nedsatt/manglende enzymaktivitet (71). På den måten kan farmakogenetiske analyser av *CYP2D6* og *CYP2C19* predikere både lave serumkonsentrasjoner med påfølgende risiko for terapivikt, og høye serumkonsentrasjoner med påfølgende risiko for bivirkninger. For det andre er det kjent at avvik i *CYP2D6* og *CYP2C19* ikke er en sjeldenhet. Det er estimert at omtrent 10% og 8% av den norske kaukasiske befolkningen har ekstreme fenotyper (UM, PM) av henholdsvis *CYP2D6* og *CYP2C19* (49). I denne studien ble det identifisert 17 psykofarmaka der det er etablert doseanbefaling basert på genotype av *CYP2D6* og/eller *CYP2C19*. Disse 17 psykofarmakaene var i utstrakt bruk ved begge de psykiatriske sengepostene, hvor over 60% av pasientene brukte minst ett av disse psykofarmakaene. Data fra Reseptregisteret viste at de elleve antidepressivene med doseanbefaling basert på genotype av *CYP2D6* og/eller *CYP2C19* utgjorde hele 77% av den totale omsetningen av antidepressiver i 2020, målt i antall DDD. Denne studien bygger derfor opp under tidligere funn om at farmakogenetisk analyse av *CYP2D6* og *CYP2C19* kan være særlig relevant.

PharmGKB publiserte i februar 2022 en DPWG-etablert doseanbefaling for kvetiapin basert på *CYP3A4*-genotype (109). Dette er av særlig interesse fordi både data fra Reseptregisteret og de psykiatriske sengepostene viste at kvetiapin var i utstrakt bruk. En begrensning ved genotyping av *CYP3A4* er imidlertid at det kun undersøkes for ett variantallel (*CYP3A4*22*) som gir nedsatt/manglende enzymaktivitet (110). Dette er til kontrast fra genotyping av *CYP2D6* og *CYP2C19*, hvor det undersøkes for et bredere utvalg variantallel med ulike konsekvenser for fenotype. Det kan også være verdt å merke seg at doseanbefalingen for kvetiapin og langsomme omsettere via *CYP3A4* kun var basert på én studie som inkluderte to langsomme omsettere (111, 112). Med bakgrunn i dette, er det sannsynlig at genotyping av *CYP3A4* har en lavere prediktiv verdi enn genotyping av *CYP2D6* og *CYP2C19*.

Kvetiapin har anbefalt vedlikeholdsdosering 150-800 mg for godkjente indikasjoner, som behandling av schizofreni og bipolar lidelse (102). I den aktuelle studien fikk 55 pasienter forskrevet kvetiapin, og kun 9% av disse pasientene fikk forskrevet faste daglige doser på minst 150 mg. Dette er i samsvar med en norsk Reseptregisterstudie som rapporterte at omtrent 8% av pasientene som fikk forskrevet kvetiapin minst to ganger i løpet av 2015 brukte daglige doser på minst 200 mg og fikk refusjon som var forenlig med bruk ved godkjente indikasjoner (113). Resultatene fra sengepostene og Reseptregisteret var også i overensstemmelse med tidligere studier fra andre land som har rapportert om omfattende bruk av lavdose kvetiapin utenfor godkjent indikasjon, eksempelvis for søvn eller mot uro (114, 115). Genotyping av *CYP3A4* vil muligens være mest relevant for de pasientene som bruker høydose kvetiapin fast, for å identifisere pasienter som risikerer høy serumkonsentrasjon av kvetiapin og påfølgende risiko for bivirkninger. Dette kan begrunnes med at lavdose bruk av kvetiapin vil gi mindre risiko for overdosering hos langsomme omsettere, sammenlignet med høydose bruk av kvetiapin. I tillegg kan det tenkes at lavdose bruk av kvetiapin for søvn eller uro i stor grad kan justeres individuelt basert på symptomer og effekt. Totalt sett fremstår dokumentasjonsgrunnlaget for å implementere genotyping av *CYP3A4* for kvetiapinbruk som relativt sparsomt foreløpig.

I likhet med genotyping av *CYP3A4* for kvetiapin, har trolig genotyping av *CYP1A2* for olanzapin og klozapin, *CYP2B6* for bupropion og *UGT1A4* for lamotrigin også begrenset prediktiv verdi. Dette henger sammen med at det også for disse enzymene kun undersøkes for et begrenset antall variantallel som enten gir økt enzymaktivitet/induserbarhet (*UGT1A4/CYP1A2*) eller nedsatt/manglende enzymaktivitet (*CYP2B6*) (vedlegg 4) (70, 71, 105-107). Resultatet fra en *CYP1A2*-genotyping bør i tillegg sees i sammenheng med informasjon om pasientens røykevaner, da det undersøkes for ett variantallel som assosieres med særlig høy grad av enzyminduksjon hos røykere (104, 116). Data fra psykiatriske sengeposter og Reseptregisteret viste at de fire nevnte psykofarmakaene var i relativt utstrakt bruk. Ved sengepostene var olanzapin det inkluderte psykofarmakumet som ble brukt fast av flest pasienter, og åtte av 34 pasienter ved Post B brukte klozapin. I tillegg var det var åtte og fem brukere av henholdsvis lamotrigin og bupropion ved sengepostene. Selv om den prediktive verdien trolig er noe begrenset, sammenlignet med farmakogenetisk analyse av *CYP2D6* og *CYP2C19*, kan det tenkes at implementering av farmakogenetiske analyser av *CYP1A2*, *CYP2B6* og *UGT1A4* er aktuelt for å identifisere pasienter som er i risikogruppen for terapivikt ved behandling med olanzapin, klozapin, bupropion² og lamotrigin.

² Bupropion omdannes til aktiv metabolitt via *CYP2B6*, derfor risiko for terapivikt ved nedsatt/manglende enzymaktivitet av *CYP2B6* (71)

En tydelig forskjell i psykofarmakabruk mellom de to sengepostene var å observere for SSRI. Det var omtrent fire ganger så stor prosentandel av pasientene ved U&B som brukte SSRI sammenlignet med pasientene ved Post B. Dette kan indikere at systematisk farmakogenetisk analyse av *SLC6A4*, genet som koder for serotonintransportøren, ville vært særlig aktuelt å implementere ved U&B. På en annen side bør ikke tilbudet om farmakogenetiske analyser avgjøres av hvilken sengepost pasienten innlegges ved, men heller hvilket legemiddel pasienten skal behandles med. I litteraturen understrekes det at kunnskapen om hvordan genetisk variasjon påvirker farmakodynamikken til psykofarmaka foreløpig er for begrenset til å anbefale genotyping av farmakodynamiske gener i psykiatrisk praksis (53, 57). Flere metaanalyser har imidlertid konkludert med at genotyping av *SLC6A4* kan predikere SSRI-respons for kaukasiere med depresjon (63, 68). Det kan i tillegg tenkes at systematisk bruk av denne typen farmakogenetisk analyse kunne hatt stor nytteverdi for innlagte pasienter ved psykiatriske sengeposter, da dette ofte er svært syke pasienter som gjerne har hatt flere behandlingsforsøk med ulike antidepressiver.

Hittil har relevansen av å implementere farmakogenetiske analyser i systematisk bruk hovedsakelig blitt diskutert opp mot omfanget av bruken av inkluderte psykofarmaka og farmakogenetisk analyserepertoar. Imidlertid vil nytteverdien av farmakogenetiske analyser trolig også variere mellom de inkluderte psykofarmakaene, basert på hvordan legemidlene brukes og virker i klinisk praksis. Det kan blant annet tenkes at det er stort potensial for å implementere farmakogenetiske analyser i systematisk bruk for psykofarmaka der full effekt av behandling ikke forventes før flere uker eller måneder etter oppstart, eksempelvis for SSRI (20). Farmakogenetiske analyser kunne da potensielt predikert pasienter med økt risiko for terapivikt av SSRI, og kunne på den måten spart disse pasientene for flere uker med utprøving av antidepressiver som muligens ikke vil ført til optimal behandling. Spesielt innen psykiatrien, hvor legemiddelbehandling gjerne vil innebære «prøving og feiling», kunne farmakogenetiske analyser potensielt ført til at man raskere kom i gang med effektiv legemiddelbehandling for den enkelte pasient.

For psykofarmaka der behandlingen monitoreres nøye under oppstart og trappes gradvis opp, kan det derimot tenkes at farmakogenetiske analyser ville hatt mindre nytteverdi. Et eksempel på dette er klopazapin, der behandlingen følges opp med ukentlige målinger av leukocytter i 18 uker etter oppstart (5). I Ålesund vet man av erfaring at serumkonsentrasjon ofte kontrolleres samtidig som leukocyttnivå i opptrappingsfasen av klopazapinbehandling (personlig meddelelse fra klinisk farmasøyt ved psykiatriske sengeposter). Lamotrigin er et annet eksempel på legemiddel som trappes langsomt opp og hvor serumkonsentrasjon ofte kontrolleres i opptrappingsfasen (100). For behandling med disse to legemidlene kan det derfor tenkes at dosen allerede vil tilpasses den enkelte pasient godt ved hjelp av serumkonsentrasjonsmålinger.

Det er få klare anbefalinger for hvordan man bør å benytte farmakogenetiske analyser i klinisk praksis. De farmakogenetiske analysene kan benyttes både retrospektivt i forsøk på å forklare oppståtte legemiddelrelaterte problem og prospektivt i forsøk på å forebygge bivirkninger eller terapivikt gjennom individualisert legemiddelbehandling. Ved psykiatriske sengeposter er det en seleksjon av de sykeste pasientene som gjerne har kompliserte sykdomsforløp og et høyt forbruk av psykofarmaka. Nesten en femtedel av pasientene reinnlegges innen kort tid etter utskrivning fra psykisk helsevern, til tross for flere behandlingsforsøk (117). Reinnleggelse kan gjenspeile alvorlighetsgraden av sykdommen, men det kan også være tegn på mangelfull effekt eller uttalte bivirkninger av psykofarmaka. Resultater fra tidligere studier antyder at pasienter med alvorlig grad av depresjon og pasienter som har hatt utilstrekkelig effekt av tidligere behandlingsforsøk har bedre respons når farmakogenetiske analyser benyttes for å veilede behandling (78, 79). På bakgrunn av dette, kan det tenkes at pasientgruppen innlagt ved psykiatriske sengeposter kunne hatt særlig utbytte av prospektive farmakogenetiske analyser for å veilede valg og dosering av psykofarmaka. Eksempelvis har Nordlandssykehuset allerede innført rutinemessige farmakogenetiske analyser for innlagte pasienter ved alderspsykiatrisk avdeling, med gode resultat (118, 119).

Kostnad har blitt brukt som argument mot rutinemessig bruk av farmakogenetiske analyser (120). Ifølge Helsedirektoratet er prisen for et liggedøgn ved norske sykehus 5306 kroner per pasient (121). Samtidig koster et CYP- og SSRI-panel idag omtrent 2000 kroner, og det er forventet at prisen vil reduseres i 2023 (personlig meddelelse fra Marianne K. Kringen, enhetsleder for farmakogenetikk ved Senter for psykofarmakologi, 2022). Kostnaden av en farmakogenetisk analyse er derfor liten sammenlignet med kostnadene knyttet til innleggelse ved psykiatriske sengeposter i flere dager, uker eller måneder. Økt individualisering av legemiddelbehandling basert på farmakogenetiske analyseresultat kan potensielt gi kortere sykehusopphold og færre reinnleggelser, og dermed potensielt føre til reduserte kostnader for helsevesenet. Flere studier har konkludert med at bruk av farmakogenetiske analyser, sammenlignet med standardbehandling, kan være kostnadseffektivt for behandling med psykofarmaka (76, 77, 122).

I tillegg vil det kun være nødvendig å rekvirere den samme farmakogenetiske analysen én gang for samme pasient, da analyseresultatet vil være gyldig for resten av pasientens levetid (35). Dette forutsetter imidlertid at analyseresultatene registreres og tilgjengeliggjøres for full utnyttelse i videre behandling. I dagens journalsystem i Helse Midt-Norge kan dette være en utfordring, da resultatene fra farmakogenetiske analyser registreres på ulike steder i journalsystemet, og man blir heller ikke automatisk varslet dersom det foreligger tidligere farmakogenetiske analyseresultat for en pasient (personlig meddelelse fra klinisk farmasøyt ved psykiatriske sengeposter). I kjernejournal er det kun definerte genotyper av *CYP2D6* og *CYP2C19* som kan registreres under kategorien «kritisk informasjon» (123).

Implementering av farmakogenetiske analyser i systematisk bruk krever i tillegg avansert kunnskap om hvordan legemiddelbehandling bør individualiseres ut fra analyseresultat. Her kan genotype-baserte doseanbefalinger som man finner på PharmGKB være nyttige beslutningsstøttende verktøy. Det kan imidlertid tenkes at PharmGKB har lav brukervennlighet for klinikere, se vedlegg 3 for oppsummering av beslutningsstøtte for å individualisere behandling med psykofarmaka basert på farmakogenetisk analyseresultat. Det er riktignok flere forhold enn genotype som påvirker risiko for bivirkninger og terapivikt av psykofarmaka. For å sikre best mulig individualisert legemiddelbehandling burde de genotype-baserte doseanbefalingene muligens integreres i beslutningsstøtte som også inkluderer andre relevante opplysninger om pasientene, eksempelvis røykevaner, annen legemiddelbruk, organfunksjon og alder (45). Serumkonsentrasjonsmåling kan og bør brukes som et supplerende verktøy til farmakogenetiske analyser for å individualisere behandling med psykofarmaka (35, 124).

Ved en eventuell økt og systematisk bruk av farmakogenetiske analyser er det viktig å ta i betraktning hvem som skal genotypes, eksempelvis alle med bivirkninger og terapivikt, alle som legges inn ved psykiatriske sengeposter eller alle med diagnoser som indikerer langvarig legemiddelbehandling. Det må videre vurderes når den utvalgte pasientgruppen eventuelt skal genotypes, eksempelvis før oppstart av behandling, ved innleggelse på psykiatrisk sengepost eller ved opplevde bivirkninger/terapivikt. Det tar som regel flere dager eller uker før farmakogenetisk analyseresultat foreligger, noe som kan være en utfordring i klinisk praksis (57). Dette kan gjøre det spesielt utfordrende å bruke farmakogenetiske analyser prospektivt i psykiatrisk behandling, og da spesielt i akutte situasjoner der legemiddelbehandling må igangsettes umiddelbart. Det kan imidlertid tenkes at økt bruk av farmakogenetiske analyser nasjonalt sett ville ført til hyppigere analyser, bedre svarrutiner og kortere svartid.

4.1 Metodediskusjon

I den aktuelle studien ble det innhentet offentlig tilgjengelig statistikk fra Reseptregisteret for å undersøke forbruket av psykofarmaka i Norge. En begrensning ved å benytte data fra Reseptregisteret er at man ikke vet om legemidlene virkelig blir brukt, da dataene kun angir salg av legemidler i apotek. Legemiddelbruk på individnivå i institusjoner, som sykehus og sykehjem, er heller ikke inkludert i Reseptregisterdata (93). Videre i den utførte studien, ville det vært relevant å undersøke hvor mange unike brukere det var av de 24 inkluderte psykofarmakaene. Slike tall er det imidlertid ikke mulig å innhente fra Reseptregisteret, da det kun registreres unike brukere av enkeltlegemidler og ATC-grupper (95). Med andre ord kan man altså ikke summere antall brukere av et utvalg legemidler for å finne antall unike brukere, da samme person vil telles med flere ganger dersom personen bruker flere av legemidlene som inngår i utvalget. Med bakgrunn i denne begrensningen, ble omsetning målt i DDD valgt som måltall for å undersøke hvor stor andel inkluderte psykofarmaka utgjorde av den totale omsetningen i en gitt ATC-gruppe. Det er likevel viktig at DDD kun betraktes som en teknisk måleenhet, da leger ofte vil forskrive doser som avviker fra DDD (95).

I den utførte studien kunne det også vært aktuelt å søke om å få utlevert mer detaljerte data som ikke er offentlig tilgjengelig fra Reseptregisteret. Ideen om å bruke data fra Reseptregisteret oppstod imidlertid ikke tidlig nok til at man ville hatt tilstrekkelig tid til å gjennomgå en eventuell søknadsprosess, med tilhørende ventetid. Til tross for begrensningene knyttet til bruk av data fra Reseptregisteret, er det verdt å understreke at Reseptregisteret er et unikt verktøy som kan gi estimat for psykofarmakabruk i landet, noe som det ville vært utfordrende å fremskaffe på andre måter.

Fra de to psykiatriske sengepostene ble det kun innhentet anonymiserte data for å minimalisere risiko for indirekte reidentifisering av pasienter. Det ble ikke søkt til REK om å registrere opplysninger om kjønn, alder eller diagnose. Man regner imidlertid med at farmakogenetiske analyser kan være aktuelt uavhengig av disse faktorene. Mangelen på personidentifiserbare data gjorde det derimot utfordrende å identifisere om samme pasient ble inkludert i studien flere ganger, og derfor er det en viss risiko for at samme pasient er registrert flere ganger i dataene. Samtidig gjør studiens begrensede tidsrom det mindre sannsynlig at dette er et problem. Rask reinnleggelse er dessuten mer utbredt ved avdelingen Akutt psykisk helse post A (psykiatrisk mottak), som ikke ble inkludert i studien. Ved U&B og Post B er pasientene vanligvis inneliggende over lengre tid, og en andel av pasientene overføres dessuten til annen avdeling med døgnopphold (personlig meddelelse fra klinisk farmasøyt ved psykiatriske sengeposter).

Det ble forsøkt fremskaffet tall for totalt antall pasienter som hadde vært innlagt ved de to psykiatriske sengepostene i løpet av inklusjonsperioden. Dette lot seg imidlertid ikke gjøre i anonymisert form, og disse opplysningene ble derfor ikke fremskaffet. Sannsynligvis har man gått glipp av noen innlagte pasienter i inklusjonsperioden fordi klinisk farmasøyt kun er til stede ved hver av de psykiatriske sengepostene én dag per uke. Noen pasienter med kort liggetid ble trolig innlagt og utskrevet fra sengepostene før klinisk farmasøyt var til stede og fikk muligheten til å inkludere disse pasientene.

Det var kun bruken av de 24 inkluderte psykofarmakaene som ble registrert fra legemiddelkurvene fra de psykiatriske sengepostene. For å gjøre data fra sengepostene mer sammenlignbare med data fra Reseptregisteret, kunne det vært interessant å registrere bruk av alle de 69 markedsførte psykofarmakaene i Norge. På den måten kunne man estimert hvor stor andel de 24 inkluderte psykofarmakaene utgjorde av total psykofarmakabruk ved sengepostene.

En begrensning som er verdt å merke seg ved sammenligning av de to sengepostene er at to tredjedeler av de inkluderte pasientene i studien var innlagt ved U&B. Som følge av dette hadde man best grunnlag for å beskrive psykofarmakabruk ved denne sengeposten. Forskrivningsmønsteret ved sengepostene var likevel som forventet, med tendens til mer bruk av antipsykotika ved Post B og mer bruk av antidepressiver ved U&B. En annen begrensning ved data fra de psykiatriske sengepostene er at det ikke ble skilt mellom psykofarmaka som pasientene allerede brukte ved innleggelse og psykofarmaka som ble oppstartet ved sengepostene.

Identifisering av psykofarmaka uten genotype-baserte doseanbefalinger var basert på usystematiske søk i kilder og klinisk erfaring fra de aktuelle sengepostene. Vurderingen av hvilke psykofarmaka som skulle inkluderes var i stor grad basert på erfaringsmessig kunnskap om hvilke psykofarmaka som benyttes regelmessig ved de psykiatriske sengepostene. Tanken bak dette var at nytteverdien av å inkludere psykofarmaka som benyttes sjeldent eller aldri trolig ville vært begrenset. Det kan imidlertid ikke utelukkes at farmakogenetiske analyser også kan være aktuelt for flere psykofarmaka enn de som ble inkludert i studien. I tillegg finnes det flere relevante farmakogenetiske analyser for psykofarmaka enn de som ble nevnt i studien, eksempelvis analyseres det for varianttallet i humant leukocytt antigen (HLA), som er involvert i hypersensitivitetsreaksjoner ved behandling med lamotrigin (125). Studien ble imidlertid avgrenset til å inkludere farmakogenetiske analyser av gener med betydning for legemidlenes farmakokinetikk og farmakodynamikk.

4.2 Videre forskning

Det ble opprinnelig planlagt og søkt til REK om å gjennomføre et masterprosjekt der man rutinemessig skulle genotype pasienter ved psykiatriske sengeposter ved Ålesund sjukehus. I prosjektet skulle det tas blodprøver av de innlagte pasientene til farmakogenetisk analyse. Prøvematerialet skulle oppbevares ved sykehuset til inklusjonsperioden var over, og deretter skulle det sendes til farmakogenetisk analyse. Pasientene skulle altså behandles som normalt under innleggelse og uavhengig av de farmakogenetiske analyseresultatene. Etter at resultater fra farmakogenetiske analyser forelå, skulle masterstudent i samarbeid med behandlende leger ved sengepostene evaluere om analyseresultatene ville gitt endret legemiddelbehandling for noen av pasientene under innleggelse. Det planlagte prosjektet ble godkjent med vilkår av REK, men to av vilkårene førte til at prosjektet ikke var mulig å gjennomføre innenfor tidsrammen og med de ressursene som var tilgjengelige. Det første vilkåret var at det ikke ble gitt tillatelse til å inkludere tvangsinnlagte pasienter. Dette ville i betydelig grad begrenset rekrutteringsgrunnlaget til prosjektet, da tvangsinnlagte pasienter utgjør en stor og viktig pasientgruppe ved psykiatriske sengeposter. Det andre vilkåret var at masterstudent ikke fikk tillatelse til å bidra i rekruttering av pasienter, noe som ville ført til vesentlig merarbeid for personal i ordinær drift ved sengepostene. En variant av prosjektet er imidlertid aktuelt å gjennomføre ved en senere anledning for å kartlegge hvilken effekt prospektive farmakogenetiske analyser kan ha for legemiddelbehandling ved de psykiatriske sengepostene i Ålesund.

Ytterligere studier er også nødvendig for å avgjøre når i legemiddelbehandlingen og for hvilke pasienter man eventuelt skal ta i bruk farmakogenetiske analyser. I tillegg bør det etableres og implementeres beslutningsstøtte som kan brukes for å veilede videre behandling basert på farmakogenetiske analyseresultat.

5 Konklusjon

I den aktuelle studien ble det identifisert 24 ulike psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt for å individualisere legemiddelbehandling. I løpet av en tre måneders inklusjonsperiode ble 87 av 98 pasienter (89%) ved to psykiatriske sengeposter ved Ålesund sjukehus behandlet med minst ett av de 24 psykofarmakaene. Data fra Reseptregisteret viste totalt sett utstrakt bruk av de 24 inkluderte psykofarmakaene. Antipsykotika og antidepressiver der farmakogenetiske analyser er aktuelt utgjorde henholdsvis 76% og 86% av den totale omsetningen av antipsykotika og antidepressiver i 2020, målt i DDD. For 17 av de 24 psykofarmakaene var det etablert doseringsanbefalinger basert på genotype av *CYP2D6* og *CYP2C19*, og det var totalt 65 brukere av disse 17 psykofarmakaene ved de psykiatriske sengepostene. Dette bygger opp under tidligere forskning som har antydnet at farmakogenetiske analyser av *CYP2D6* og *CYP2C19* kan være særlig relevant å implementere i systematisk bruk. Farmakogenetiske analyser av *CYP3A4*, *CYP1A2*, *CYP2B6*, *UGT1A4* og *SLC6A4* har begrenset prediktiv verdi, men kan være aktuelt for å identifisere pasienter med økt risiko for bivirkninger (kvetiapin) eller terapivikt (olanzapin, klozapin, bupropion, lamotrigin, SSRI). Basert på forbruk av psykofarmaka der farmakogenetiske analyser er aktuelt, fremstår det relevant å ta i bruk farmakogenetiske analyser mer systematisk ved psykiatriske sengeposter i Ålesund. Videre studier er nødvendig for å avgjøre når i legemiddelbehandlingen og for hvilke pasienter man eventuelt skal ta i bruk farmakogenetiske analyser.

Referanser

1. Folkehelseinstituttet. Psykiske lidelser hos voksne [Internett]. Folkehelseinstituttet; 2014 [oppdatert 03.12.2021; hentet 02.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/psykisk-helse/psykiske-lidelser-voksne/>.
2. Folkehelseinstituttet. Psykisk helse i Norge [Rapport]. 2018 [hentet 02.03.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/psykisk_helse_i_norge2018.pdf.
3. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige råd for bruk av psykofarmaka hos barn og unge [Internett]. Helsedirektoratet; 2021 [hentet 02.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/horinger/bruk-av-psykofarmaka-hos-barn-og-unge>.
4. Malt UF, Andreassen OA, Jørgensen HA, Årslund D. Lærebok i psykiatri. 3 utg: Gyldendal Akademisk; 2012.
5. Norsk legemiddelhåndbok. L5.2 Antipsykotika [Internett]. Legemiddelhåndboka; 2015 [oppdatert 11.09.2017; hentet 30.11.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L5.2/Antipsykotika>.
6. Norsk legemiddelhåndbok. L5.5 Stemningsstabiliserende midler [Internett]. Legemiddelhåndboka; 2015 [hentet 02.03.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/L5.5/Stemningsstabiliserende_midler.
7. Norsk Elektronisk Legehåndbok. N05A - Antipsykotika [Internett]. Legehåndboka; 2017 [oppdatert 07.05.2018; hentet 24.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/legemidler/n-nervesystemet/n05-psykoleptika/n05a-antipsykotika2>.
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Levomepromazine Orion [Internett]. 2020 [hentet 24.02.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/08-5866.pdf.
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Stemetil [Internett]. 2021 [hentet 25.02.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-03629.pdf.
10. Bjorvatn B. Medikamentell behandling av søvnproblemer [Internett]. Helse Bergen; 2018 [oppdatert 09.09.2021; hentet 14.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://helse-bergen.no/nasjonal-kompetansetjeneste-for-sovnsykdommer-sovno/medikamentell-behandling-av-sovnproblemer>.
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Truxal [Internett]. 2020 [hentet 18.02.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-03964.pdf.

12. Nelson C. Unipolar depression in adults: Treatment with second-generation antipsychotics [Database]. Waltman, MA: UpToDate; 2021 [hentet 22.03.2022].
13. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E. Menneskets fysiologi. 2. utg: Gyldendal Akademisk; 2016.
14. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale´s pharmacology. 8. utg: Churchill Livingstone Elsevier; 2016.
15. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser [Internett]. Helsedirektoratet; 2013 [hentet 14.01.2022]. Tilgjengelig fra:
<https://www.helsedirektoratet.no/produkter?tema=retningslinje>
16. Jibson MD. First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects [Database]. Waltman, MA: UpToDate; 2020 [hentet 24.02.2022].
17. Jibson MD. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects [Database]. Waltman, MA: UpToDate; 2021 [hentet 24.02.2022].
18. Norsk legemiddelhåndbok. L5.7 Tabeller [Internett]. Legemiddelhåndboka; [hentet 10.03.2022]. Tilgjengelig fra:
https://www.legemiddelhandboka.no/L5.7/Legemidler_ved_psykiske_lidelser#Lk-05-psykisk-4695.
19. Stroup TS, Marder S. Schizophrenia in adults: Maintenance therapy and side effect management [Database]. Waltman, MA: UpToDate; 2021 [hentet 10.03.2022].
20. Norsk legemiddelhåndbok. L5.3 Antidepressiva [Internett]. Legemiddelhåndboka; 2015 [oppdatert 05.11.2017; hentet 11.01.2022]. Tilgjengelig fra:
<https://www.legemiddelhandboka.no/L5.3/Antidepressiva>.
21. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Sarotex [Internett]. 2022 [hentet 25.02.2022]. Tilgjengelig fra:
https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-04327.pdf.
22. European Medicines Agency. Preparatomtale (SPC) Mysimba [Internett]. [hentet 05.03.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_no.pdf.
23. Norsk Elektronisk Legehåndbok. N06A - Antidepressiver [Internett]. Legehåndboka; 2017 [oppdatert 18.05.2018; hentet 24.02.2022]. Tilgjengelig fra:
<https://legehandboka.no/handboken/legemidler/n-nervesystemet/n06-psykoanaleptika/n06a-antidepressiver>.
24. Norsk legemiddelhåndbok. L5.3.9.1 Vortioksetin [Internett]. Legemiddelhåndboka; 2015 [oppdatert 25.06.2018; hentet 18.04.2022]. Tilgjengelig fra:
<https://www.legemiddelhandboka.no/L5.3.9.1/Vortioksetin>.

25. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten [Internett]. Helsedirektoratet; 2009 [hentet 14.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/produkter?tema=retningslinje>.
26. Norsk legemiddelhåndbok. L5.3.2 Serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) [Internett]. Legemiddelhåndboka; 2015 [oppdatert 01.01.2021; hentet 15.02.2022]. Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelhandboka.no/L5.3.2/Serotonin-_og_noradrenalinreopptakshemmere_\(SNRI\)](https://www.legemiddelhandboka.no/L5.3.2/Serotonin-_og_noradrenalinreopptakshemmere_(SNRI)).
27. Rush AJ. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment [Database]. Waltman, MA: UpToDate; 2020 [hentet 24.02.2022].
28. Norsk legemiddelhåndbok. L5.3.4 Trisykliske antidepressiva [Internett]. Legemiddelhåndboka; 2015 [hentet 15.02.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/L5.3.4/Trisykliske_antidepressiva.
29. BMJ Best Practice. Depresjon hos voksne [Internett]. Helsebiblioteket.no; 2021 [hentet 12.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/psykisk-helse/depresjon-hos-voksne>.
30. European Medicines Agency. Preparatomtale (SPC) Spravato [Internett]. [hentet 10.03.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_no.pdf.
31. Norsk Elektronisk Legehåndbok. N06B - Psykostimulantia, midler ved ADHD og nootropika [Internett]. Legehåndboka; 2018 [hentet 25.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/legemidler/n-nervesystemet/n06-psykoanaleptika/n06b-psykostimulantia-og-nootropika2>.
32. Helsedirektoratet. Nasjonal fagleg retningslinje for utgreiing og behandling av bipolare lidinger [Internett]. Helsedirektoratet; 2012 [hentet 02.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/produkter?tema=retningslinje>.
33. Shelton RC, Bobo WV. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment [Database]. Waltman, MA: UpToDate; 2021 [hentet 22.03.2022].
34. Stovall J. Bipolar mania and hypomania in adults: Choosing pharmacotherapy [Database]. Waltman, MA: UpToDate; 2021 [hentet 22.03.2022].
35. Haslemo T, Solhaug V. Bruk av farmakogenetiske tester i psykiatrien. Norsk farmaceutisk tidsskrift. 2020(9):38-41.
36. Jameson A, Fylan B, Bristow GC, Sagoo GS, Dalton C, Cardno A, et al. What Are the Barriers and Enablers to the Implementation of Pharmacogenetic Testing in Mental Health Care Settings? Front Genet. 2021;12:740216.
37. Solberg DK, Refsum H. Ti bud for behandling med psykofarmaka. Tidsskr Nor Legeforen. 2015;135(1):16-7.

38. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Antipsykotika [Internett]. Legehåndboka; 2019 [hentet 24.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/legemidler/bruk-av-legemidler/antipsykotika>.
39. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28-40.
40. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Cisordinol [Internett]. 2020 [hentet 03.02.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06777.pdf.
41. Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, Ming E, Lee JY, Fireman B, et al. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(7):959-65.
42. Hirsch M, Birnbaum RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects [Database]. Waltman, MA: UpToDate; 2020 [hentet 07.03.2022].
43. Iversen TSJ, Steen NE, Dieset I, Hope S, Mørch R, Gardsjord ES, et al. Side effect burden of antipsychotic drugs in real life - Impact of gender and polypharmacy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;82:263-71.
44. Oslo universitetssykehus. Farmakogenetiske analyser [Internett]. Oslo universitetssykehus; 2016 [hentet 08.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/laboratorietjenester/farmakologi/farmakogenetiske-analyser>.
45. Spigset O. G2 Farmakokinetikk og doseringsprinsipper [Internett]. Legemiddelhandboka; 2013 [hentet 06.03.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/G2/Farmakokinetikk_og_doseringsprinsipper.
46. Rosenbaum SE. Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics. 2. utg. New Jersey: John Wiley & Sons; 2017.
47. Tantisira K, Weiss ST. Overview of pharmacogenomics [Database]. Waltman, MA: UpToDate; 2021 [hentet 03.02.2022].
48. Schjøtt J, Jahnsen JA. Ultrakort om farmakogenetikk [Internett]. RELIS; 2020 [hentet 05.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://relis.no/content/5106/Ultrakort-om-farmakogenetikk>.
49. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Farmakogenetiske analyser [Internett]. Legehåndboka; 2019 [hentet 04.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/laboratoriemedisin/medisinsk-genetikk/farmakogenetiske-analyser>.
50. Helsebiblioteket. Farmakogenetikk - noen informasjonskilder [Internett]. Helsebiblioteket; 2019 [hentet 23.01.2022]. Tilgjengelig fra:

<https://www.helsebiblioteket.no/legemidler/aktuelt/farmakogenetikk-noen-informasjonskilder>.

51. KNMP. General background text Pharmacogenetics - CYP3A4 [Internett]. PharmGKB; 2021 [hentet 18.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.pharmgkb.org/page/dpwwMapping#cyp3a4>.
52. Bremer S. Genetikens rolle i person-tilpasset legemiddelbehandling. Norsk farmaceutisk tidsskrift. 2020(9):30-7.
53. van Westrhenen R, van Schaik RHN, van Gelder T, Birkenhager TK, Bakker PR, Houwink EJJ, et al. Policy and Practice Review: A First Guideline on the Use of Pharmacogenetics in Clinical Psychiatric Practice. Front Pharmacol. 2021;12:640032.
54. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. Anal Bioanal Chem. 2008;392(6):1093-108.
55. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013;138(1):103-41.
56. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62(12):1049-53.
57. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, Amare AT, Aschauer H, Baune BT, et al. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. Pharmacopsychiatry. 2021;54(1):5-17.
58. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Clin Pharmacol Ther. 2015;98(2):127-34.
59. Norsk legemiddelhåndbok. G11 Individualisert legemiddelbehandling [Internett]. Legemiddelhåndboka; 2013 [hentet 05.03.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/G11/Individualisert_legemiddelbehandling.
60. Martis S, Peter I, Hulot JS, Kornreich R, Desnick RJ, Scott SA. Multi-ethnic distribution of clinically relevant CYP2C genotypes and haplotypes. Pharmacogenomics J. 2013;13(4):369-77.
61. Rautio J, Meanwell NA, Di L, Hageman MJ. The expanding role of prodrugs in contemporary drug design and development. Nat Rev Drug Discov. 2018;17(8):559-87.
62. Olsen TCR, Rasmussen AR, Kringen M, Molden E. En jente i tidlig skolealder uten effekt av opioider ved generell anestesi [Internett]. Tidsskr Nor Legeforen; 2019 [hentet 04.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2019/03/noe-laere-av/en-jente-i-tidlig-skolealder-uten-effekt-av-opioider-ved-generell-anestesi>.

63. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(4):239-58.
64. Crisafulli C, Fabbri C, Porcelli S, Drago A, Spina E, De Ronchi D, et al. Pharmacogenetics of antidepressants. *Front Pharmacol.* 2011;2:6.
65. Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem.* 1996;66(6):2621-4.
66. Zhu J, Klein-Fedyshin M, Stevenson JM. Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Tolerability: Review of Pharmacogenetic Evidence. *Pharmacotherapy.* 2017;37(9):1089-104.
67. Stein K, Maruf AA, Müller DJ, Bishop JR, Bousman CA. Serotonin Transporter Genetic Variation and Antidepressant Response and Tolerability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2021;11(12).
68. Ren F, Ma Y, Zhu X, Guo R, Wang J, He L. Pharmacogenetic association of bi- and triallelic polymorphisms of SLC6A4 with antidepressant response in major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2020;273:254-64.
69. St. Olavs Hospital. Farmakogenetiske analyser - 5-HTTLPR (SLC6A4) [Internett]. St. Olavs Hospital; 2019 [oppdatert 06.09.2021; hentet 14.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://stolav.no/fag-og-forskning/lab/farmakogenetiske-analyser-5-httlpr-slc6a4>.
70. Farmakologiportalen. Substanser: Farmakogenetiske analyser [Internett]. Farmakologiportalen; [hentet 08.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://farmakologiportalen.no/substances?q=>.
71. Senter for psykofarmakologi. Farmakogenetiske analyser [Internett]. Diakonhjemmet sykehus; 2019 [oppdatert 21.01.2022]; hentet 08.03.2022. Tilgjengelig fra: <https://diakonhjemmetsykehus.no/avdelinger/klinikk-for-psykisk-helse-og-rus/senter-for-psykofarmakologi/senter-for-psykofarmakologi-sfp/farmakogenetiske-analyser>.
72. St. Olavs Hospital. Farmakogenetiske analyser [Internett]. St. Olavs hospital; [oppdatert 28.02.2022; hentet 08.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://stolav.no/fag-og-forskning/lab/avdeling-for-klinisk-farmakologi#farmakogenetiske-analyser>.
73. eHåndboken. Analyseoversikt: Farmakogenetiske analyser, FAR og MBK [Laboratedokument]. eHåndboken; 2019 [hentet 08.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/107196>.
74. Helland A. AKF Prøvetakingsprosedyre farmakogenetiske analyser [Internett]. St. Olavs hospital; 2016 [hentet 10.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://stolav.no/fag-og-forskning/lab/avdeling-for-klinisk-farmakologi#farmakogenetiske-analyser>.
75. Tuv SS, Nordal K, Vethe NT, Bergan S. Farmakogenetikk i persontilpasset legemiddelbehandling. *Tidsskr Nor Legeforen* [Internett]. 2019 [hentet 08.03.2022].

Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2019/05/kronikk/farmakogenetikk-i-personilpasset-legemiddelbehandling>.

76. Groessl EJ, Tally SR, Hillery N, Maciel A, Garces JA. Cost-Effectiveness of a Pharmacogenetic Test to Guide Treatment for Major Depressive Disorder. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(8):726-34.
77. Herbild L, Andersen SE, Werge T, Rasmussen HB, Jürgens G. Does pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013;113(4):266-72.
78. Bradley P, Shiekh M, Mehra V, Vrbicky K, Layle S, Olson MC, et al. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *J Psychiatr Res*. 2018;96:100-7.
79. Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ, Thase ME, Dunlop BW, DeBattista C, et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res*. 2019;111:59-67.
80. Olson MC, Maciel A, Garipey JF, Cullors A, Saldivar JS, Taylor D, et al. Clinical Impact of Pharmacogenetic-Guided Treatment for Patients Exhibiting Neuropsychiatric Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2017;19(2).
81. Pérez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Sáez-Navarro C, et al. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):250.
82. Relling MV, Klein TE, Gammal RS, Whirl-Carrillo M, Hoffman JM, Caudle KE. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 Years Later. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):171-5.
83. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. What is CPIC? [Internett]. CPIC®; 2021 [hentet 06.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://cpicpgx.org>.
84. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, et al. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3):563-72.
85. PharmGKB. About Us [Internett]. PharmGKB; [hentet 07.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.pharmgkb.org/about>.
86. Barbarino JM, Whirl-Carrillo M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB: A worldwide resource for pharmacogenomic information. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2018;10(4):e1417.

87. PharmGKB. Clinical Guideline Annotations [Internett]. PharmGKB; [hentet 31.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations>.
88. PharmGKB. Drug Label Annotations [Internett]. PharmGKB; [hentet 07.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotations>.
89. Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM, Muller DJ, Whirl-Carrillo M, Gong L, et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. *Curr Drug Metab.* 2014;15(2):209-17.
90. Bank PCD, Caudle KE, Swen JJ, Gammal RS, Whirl-Carrillo M, Klein TE, et al. Comparison of the Guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):599-618.
91. Helse Møre og Romsdal. Psykisk helsevern utgreiing og behandling Ålesund [Internett]. [hentet 19.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://helse-mr.no/avdelinger/klinikk-for-psykisk-helse-og-rus/psykisk-helsevern-utgreiing-og-behandling-alesund>.
92. Folkehelseinstituttet. Hvorfor registreres din resept? [Internett]. Folkehelseinstituttet; 2017 [oppdatert 08.04.2019; hentet 11.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/reseptregisteret/hvorfor-registreres-din-resept/>.
93. Helsedata. Reseptregisteret [Internett]. [hentet 11.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://helsedata.no/no/forvaltere/folkehelseinstituttet/reseptbasert-legemiddelregister/>.
94. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret). FOR-2003-10-17-1246 [hentet 11.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-10-17-1246>.
95. Folkehelseinstituttet. Velkommen til Reseptregisteret [Internett]. Reseptregistreret [hentet 13.02.2022]. Tilgjengelig fra: <http://www.reseptregisteret.no/default.aspx>.
96. Folkehelseinstituttet. Tilgang til data fra Reseptregisteret [Internett]. Folkehelseinstituttet; 2005 [oppdatert 09.11.2021; hentet 13.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/reseptregisteret/tilgang-til-data-fra-reseptregisteret/>.
97. Folkehelseinstituttet. Om Legemiddelregisteret [Internett]. Folkehelseinstituttet; 2021 [oppdatert 02.02.2022; hentet 14.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/reseptregisteret/om-legemiddelregisteret/>.
98. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Tegretol Retard [Internett]. 2022 [hentet 12.05.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07239.pdf.

99. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Orfiril [Internett]. 2021 [hentet 12.05.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06564.pdf.
100. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Lamictal [Internett]. 2022 [hentet 12.05.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/2000-02581.pdf.
101. Norsk legemiddelhåndbok. G6.1 Tabeller [Internett]. Legemiddelhåndboka; [hentet 05.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/G6.1/Tabeller>.
102. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Seroquel [Internett]. 2022 [hentet 28.03.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/02-1435.pdf.
103. PharmGKB. Annotation of FDA Label for vortioxetine and CYP2D6 [Internett]. [hentet 23.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166122607>.
104. Ghotbi R, Christensen M, Roh HK, Ingelman-Sundberg M, Aklillu E, Bertilsson L. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(6):537-46.
105. St. Olavs Hospital. Farmakogentiske analyser - CYP2B6 [Internett]. St. Olavs Hospital; 2019 [oppdatert 23.11.2021; hentet 05.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://stolav.no/fag-og-forskning/lab/farmakogentiske-analyser-cyp2b6>.
106. St. Olavs Hospital. Farmakogenetiske analyser - UGT1A4 [Internett]. St. Olavs Hospital; 2019 [oppdatert 15.09.2021; hentet 06.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://stolav.no/fag-og-forskning/lab/farmakogenetiske-analyser-ugt1a4>.
107. Thorn CF, Aklillu E, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP1A2. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(1):73-7.
108. Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(5):509-33.
109. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for quetiapine and CYP3A4 [Internett]. 2022 [hentet 25.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA451201/guidelineAnnotation/PA166265421>.
110. St. Olavs Hospital. Farmakogenetiske analyser - CYP3A4 [Internett]. St. Olavs Hospital; 2019 [oppdatert 06.09.2021]; hentet 28.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://stolav.no/fag-og-forskning/lab/farmakogenetiske-analyser-cyp3a4>.
111. KNMP. CYP3A4: quetiapine [Internett]. G-standaard; 2021 [hentet 01.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0005991.PDF>.

112. van der Weide K, van der Weide J. The influence of the CYP3A4*22 polymorphism on serum concentration of quetiapine in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(2):256-60.
113. Gjerden P, Bramness JG, Tvette IF, Slørdal L. The antipsychotic agent quetiapine is increasingly not used as such: dispensed prescriptions in Norway 2004-2015. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(9):1173-9.
114. Pringsheim T, Gardner DM. Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study. *CMAJ Open.* 2014;2(4):E225-32.
115. Kamphuis J, Taxis K, Schuiling-Veninga CC, Bruggeman R, Lancel M. Off-Label Prescriptions of Low-Dose Quetiapine and Mirtazapine for Insomnia in The Netherlands. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(4):468-70.
116. St. Olavs Hospital. Farmakogenetiske analyser - CYP1A2 [Internett]. St. Olavs Hospital; 2019 [oppdatert 23.11.2021; hentet 06.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://stolav.no/fag-og-forskning/lab/farmakogenetiske-analyser-cyp1a2>.
117. Lilleeng SE, Pedersen PB. Forløp etter utskrivning fra psykisk helsevern for voksne. Helsedirektoratet; 2018. Rapport nr.: 3.
118. Steien TR. Hverdagsinnovasjon innen farmakogenetikk i Bodø gir resultater [Internett]. *Farmatid*; 2020 [hentet 30.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.farmatid.no/temaer/article-2628>.
119. Tømmerbakke SG. Gentestet pasientene - endret medikament eller dose hos syv av ti [Internett]. *Dagens Medisin*; 2020 [hentet 06.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2020/05/06/gentest-for-te-til-store-endringer-i-medisinbruk-og--dosering/>.
120. Tømmerbakke SG. Anbefaler ikke generell CYP-screening [Internett]. *Dagens Medisin*; 2020 [hentet 06.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2020/05/06/anbefaler-ikke-generell-cyp-screening/>.
121. Helsedirektoratet. Utskrivningsklare pasienter [Internett]. Helsedirektoratet; 2019 [oppdatert 10.01.2022; hentet 13.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/andre-finansieringsordninger/utskrivningsklare-pasienter>.
122. Maciel A, Cullors A, Lukowiak AA, Garces J. Estimating cost savings of pharmacogenetic testing for depression in real-world clinical settings. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:225-30.
123. Direktoratet for e-helse. Kjernejournal - Kritisk informasjon. Direktoratet for e-helse; 2017. Rapport nr.: IE-1006.
124. Norsk legemiddelhåndbok. G16 Legemiddelanalyser, rusmiddelanalyser og farmakogenetiske analyser [Internett]. *Legemiddelhåndboka*, ; 2019 [hentet

08.03.2022]. Tilgjengelig fra:

https://www.legemiddelhandboka.no/G16/Legemiddelanalyser,_rusmiddelanalyser_og_farmakogenetiske_analyser.

125. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for lamotrigine and HLA-B [Internett].

PharmGKB; 2021 [hentet 01.05.2022]. Tilgjengelig fra:

<https://www.pharmgkb.org/chemical/PA450164/guidelineAnnotation/PA166265341>.

Vedlegg

Vedlegg 2: REK-vedtak



Region:	Saksbehandler:	Telefon:	Vår dato:	Vår referanse:
REK midt	Magnus Alm	73559949	17.12.2021	373718

Ida Rudberg Rusten

Prosjektsøknad: Kartlegging av psykofarmaka-bruk ved psykiatriske sengeposter

Søknadsnummer: 373718

Forskningsansvarlig institusjon: Sykehusapotekene i Midt-Norge HF

Samarbeidende forskningsansvarlige institusjoner: Helse Møre og Romsdal HF

Prosjektsøknad godkjennes med vilkår

Søkers beskrivelse

Formålet med prosjektet er å kartlegge bruken av psykofarmaka ved psykiatriske sengeposter ved sjukehuset i Ålesund. Bivirkninger og terapivikt er vanlige problemer ved behandling med psykofarmaka. For noen psykofarmaka er disse problemene knyttet til genetiske forhold og kan undersøkes ved farmakogenetisk analyse. For andre psykofarmaka kan bivirkninger og terapivikt i mindre grad knyttes til genetiske forhold. Det aktuelle prosjektet som søkes om her vil gi kunnskap om hvor stor andel av pasientene ved psykiatriske sengeposter som bruker psykofarmaka der det finnes farmakogenetiske analyser som kan veilede preparatvalg og legemiddeldosering. Med dette får vi et uttrykk for hvor mange pasienter som potensielt har nytte av en prospektiv farmakogenetisk analyse for å forebygge problemer som bivirkninger og terapivikt. Dette er en viktig faktor for å vurdere nytteverdien av å implementere systematisk og prospektiv bruk av farmakogenetiske analyser som del av klinisk rutine.

Sammenhengen mellom genetiske forhold og terapivikt/bivirkninger av legemidler er kjent, men nytten av å implementere dette systematisk og prospektivt i klinisk rutine er lite studert. Prosjektet vil altså være nyttig for å vurdere om det er hensiktsmessig å implementere nye metoder (farmakogenetiske analyser) systematisk og prospektivt i klinisk drift.

Pasienter:

Anonyme legemiddelkurver fra pasienter innlagt ved tre ulike sengeposter inkluderes i prosjektet. Kliniske farmasøyter samler legemiddelkurver via sin vanlige kliniske rutine, og anonymiserer disse før legemiddelkurvene leveres masterstudent. Masterstudent registrerer psykofarmakabruk i database og kategoriserer legemiddelkurvene ut fra grad av relevans av farmakogenetisk analyse for legemidlene på legemiddelkurven. De anonyme legemiddelkurvene samles inn uten pasientsamtykke.

Implementering av ny, forskningsbasert kunnskap i klinisk virksomhet er en krevende og tar vanligvis lang tid. Farmakogenetiske analyser har vært tilgjengelige hos laboratoriene i Norge i over to tiår, men fortsatt er den kliniske bruken av disse analysene svært begrenset. Det er i allmenn interesse at ny kunnskap implementeres i klinisk praksis, og vi

REK midt

Besøksadresse: Øya Helsehus, 3. etasje, Mauritz Hansens gate 2, Trondheim

Telefon: 73 59 75 11 | E-post: rek-midt@mh.ntnu.no

Web: <https://rekportalen.no>

mener den aktuelle studien vil belyse relevansen av å implementere farmakogenetiske analyser i klinisk praksis på psykiatriske sengeposter.

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk Midt-Norge (REK midt) i møtet 01.12.2021. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven § 10.

REKs vurdering

Komiteens prosjektsammendrag: Formålet med prosjektet er å kartlegge bruken av psykofarmaka ved psykiatriske sengeposter ved sjukehuset i Ålesund for å undersøke hvor mange pasienter som potensielt kan ha nytte av en prospektiv farmakogenetisk analyse for å forebygge problemer som bivirkninger og terapivikt. Man skal innhente legemiddelkurver for 200 pasienter innlagt ved tre psykiatriske sengeposter. Kliniske farmasøyter samler legemiddelkurvene via sin vanlige kliniske rutine, og anonymiserer disse før de overleveres til masterstudent. I tillegg til legemiddelkurve skal kun avdeling inkluderes, og det vil ikke bli laget koblingsnøkkel som muliggjør reidentifisering av pasienter. Masterstudent registrerer psykofarmakabruk i database og kategoriserer legemiddelkurvene ut fra grad av relevans av farmakogenetisk analyse for legemidlene på legemiddelkurven. Det søkes om fritak fra samtykkekravet.

Dispensasjon fra taushetsplikt innvilges

Du søker om dispensasjon fra taushetsplikten for utlevering og bruk av legemiddelkurver fra psykiatriske sengeposter ved sjukehuset i Ålesund. Med hjemmel i helsepersonelloven § 29, første ledd, tillater REK tilgjengeliggjøring av disse opplysningene til bruk i forskningsprosjektet, uten hinder av taushetsplikt etter helsepersonelloven § 21. Komiteen begrunner vedtaket med at det dreier seg om et svært begrenset antall opplysninger som vil være anonyme på forskers hånd. I tillegg vurderer vi at resultatene av prosjektet kan være til nytte for pasientgruppen og av vesentlig interesse for samfunnet. Vi vurderer at hensynet til deltakernes velferd, integritet, og personvern er godt ivaretatt.

Vilkår for dispensasjon fra taushetsplikt

1. Dispensasjonen fra taushetsplikt gjelder kun for de opplysningene som er relevante for studien.
2. Dispensasjonen fra taushetsplikt gjelder i studieperioden for de prosjektmedarbeidere som du har delegert nødvendig tilgang til. Av mulige kontrollhensyn innvilges du som prosjektleder i tillegg dispensasjon i fem år etter prosjektslutt.

Vilkår for godkjenning

1. Komiteen forutsetter at ingen personidentifiserbare opplysninger kan framkomme ved publisering eller annen offentliggjøring.
2. Komiteen forutsetter at du og alle prosjektmedarbeiderne følger egen institusjons bestemmelser for å ivareta informasjonssikkerhet og personvern ved innsamling, bruk, oppbevaring, deling og utlevering av personopplysninger. Bestemmelsene må være i samsvar med komiteens vilkår for godkjenning.
3. Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene oppbevares i fem år etter prosjektslutt. Enhver tilgang til prosjektdataene skal da være knyttet til behovet for etterkontroll. Prosjektdata vil således ikke være tilgjengelig for prosjektet.

Vedtak

Godkjent på vilkår

Sluttmelding

Prosjektleder skal sende sluttmelding til REK på eget skjema via REK-portalen senest 6 måneder etter sluttdato 31.12.2023, jf. helseforskningsloven § 12. Dersom prosjektet ikke starter opp eller gjennomføres meldes dette også via skjemaet for sluttmelding.

Søknad om endring

Dersom man ønsker å foreta vesentlige endringer i formål, metode, tidsløp eller organisering må prosjektleder sende søknad om endring via portalen på eget skjema til REK, jf. helseforskningsloven § 11.

Klageadgang

Du kan klage på REKs vedtak, jf. forvaltningsloven § 28 flg. Klagen sendes på eget skjema via REK portalen. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom REK opprettholder vedtaket, sender REK klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) for endelig vurdering, jf. forskningsetikkloven § 10 og helseforskningsloven § 10.

Med vennlig hilsen

Steinar Krokstad
Professor, dr.med.
Nestleder, REK midt

Magnus Alm
rådgiver, REK midt

Kopi til:

Sykehusapotekene i Midt-Norge HF
Helse Møre og Romsdal HF

Vedlegg 3: Genotype-baserte doseringsanbefalinger for psykofarmaka

Kilde: www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations (siste søk etter oppdateringer 31.mars 2022)

(C): Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) sin doseanbefaling

(D): Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) sin doseanbefaling

Antipsykotika

Antipsykotikum	CYP2D6			CYP3A4		
	UM	IM	PM	UM	IM	PM
Aripiprazol			(D): Ikke administrer mer enn 10 mg/dag (tabletter) eller 300 mg/måned (depot-injeksjon)			
Breksiprazol			(D): Bruk 50% av standarddosen			
Haloperidol	(D): Bruk 150% av standarddosen eller velg alternativt LM		(D): Bruk 60% av standarddosen			
Kvetiapin						(D): Depresjon som indikasjon: velg alternativt LM. Andre indikasjoner: bruk 30% av standarddosen

Antipsykotikum	CYP2D6			CYP3A4		
	UM	IM	PM	UM	IM	PM
Risperidon	(D): Velg alternativt LM, eller titrer dosen etter aktiv metabolitt paliperidon		(D): Bruk 67% av standarddosen. Om problematiske BV oppstår, reduser til 50% av standarddosen			
Zuklopentiksol	(D): Dersom utilstrekkelig effekt: forsøk doseøkning. Ikke overskrid 150% av standarddose	(D): Bruk 75% av standarddosen	(D): Bruk 50% av standarddosen			

CYP: cytokrom P450; IM: intermediær omsetter; LM: legemiddel; PM: langsom omsetter; UM: ultrarask omsetter

Antidepressiver

Antidepressiv	CYP2D6			CYP2C19		
	UM	IM	PM	UM	IM	PM
Amitriptylin	(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller vurder å titrere til en høyere dose om TCA må brukes (D): Bruk 140% av standarddosen, eller velg alternativt LM om doseøkning ikke er ønskelig	(C): Vurder 25% reduksjon av anbefalt startdose (D): Bruk 75% av standarddosen	(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller vurder 50% reduksjon av anbefalt startdose om TCA må brukes (D): Bruk 70% av standarddosen	(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller doser etter TDM om amitriptylin må brukes		(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller vurder 50% reduksjon av anbefalt startdose
Citalopram				(C): Vurder alternativt LM	(D): Ikke overskrid følgende daglige doser: Voksne < 65 år: 30 mg (tablett) 22 mg (dråper) Voksne ≥ 65 år: 15 mg (tablett) 10 mg (dråper)	(C): Vurder 50% reduksjon av anbefalt startdose, eller velg alternativt LM (D): Ikke overskrid følgende daglige doser: Voksne < 65 år: 20 mg (tablett) 16 mg (dråper) Voksne ≥ 65 år: 10 mg (tablett) 8 mg (dråper)

Antidepressiv	CYP2D6			CYP2C19		
	UM	IM	PM	UM	IM	PM
Doksepin	(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller vurder å titrere til en høyere dose om TCA må brukes (D): Bruk 200% av standarddosen, eller velg alternativt LM om doseøkning ikke er ønskelig	(C): Vurder 25% reduksjon av anbefalt startdose (D): Bruk 80% av standarddosen	(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller vurder 50% reduksjon av anbefalt startdose om TCA må brukes (D): Bruk 40% av standarddosen	(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller doser etter TDM om doksepin må brukes		(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller vurder 50% reduksjon av anbefalt startdose
Escitalopram				(C)(D): Vurder alternativt LM	(D): Ikke overskrid følgende doser: Voksne < 65 år: 15 mg/dag Voksne ≥ 65 år: 7,5 mg/dag	(C): Vurder 50% reduksjon av anbefalt startdose, eller velg alternativt LM (D): Ikke overskrid følgende doser: Voksne < 65år: 10 mg/dag Voksne ≥ 65år: 5 mg/dag
Fluvoksamin			(C): Vurder 25-50% reduksjon av anbefalt startdose, eller velg alternativt LM			

Antidepressiv	CYP2D6			CYP2C19		
	UM	IM	PM	UM	IM	PM
Klomipramin	(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller vurder å titrere til en høyere dose om TCA må brukes (D): Bruk 150% av standarddosen, eller unngå klomipramin om doseøkning ikke er ønskelig	(C): Vurder 25% reduksjon av anbefalt startdose (D): Bruk 70% av standarddosen	(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller vurder 50% reduksjon av anbefalt startdose om TCA må brukes (D): Bruk 50% av standarddosen ved depresjon som indikasjon, eller velg alternativt LM om dosereduksjon ikke har ønsket effekt	(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller doser etter TDM om klomipramin må brukes (D): Velg alternativt LM ved tvangslidelser og angst som indikasjon		(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller vurder 50% reduksjon av anbefalt startdose
Nortriptylin	(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller vurder å titrere til en høyere dose om TCA må brukes (D): Bruk 170% av standarddosen, eller velg alternativt LM om doseøkning ikke er ønskelig	(C): Vurder 25% reduksjon av anbefalt startdose (D): Bruk 60% av standarddosen	(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller vurder 50% reduksjon av anbefalt startdose om TCA må brukes (D): Bruk 40% av standarddosen			

Antidepressiv	CYP2D6			CYP2C19		
	UM	IM	PM	UM	IM	PM
Paroksetin	(C)(D): Velg alternativt LM		(C): Velg alternativt LM, eller vurder 50% reduksjon av anbefalt startdose om paroksetin må brukes			
Sertralin				(C): Start med anbefalt startdose. Vurder alternativt LM om pasienten ikke responderer på anbefalt vedlikeholdsdose		(C): Vurder 50% reduksjon av anbefalt startdose, eller velg alternativt LM (D): Ikke gi doser over 75 mg/dag
Trimipramin	(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller vurder å titrere til en høyere dose om TCA må brukes	(C): Vurder 25% reduksjon av anbefalt startdose	(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller vurder 50% reduksjon av anbefalt startdose om TCA må brukes	(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller doser etter TDM om trimipramin må brukes		(C): Unngå bruk. Vurder alternativt LM, eller vurder 50% reduksjon av anbefalt startdose
Venlafaksin	(D): Om nødvendig, øk til 150% av standarddosen. Om dosejustering ikke gir effekt, velg alternativt LM	(D): Velg alternativt LM, eller reduser dosen om venlafaksin må brukes og BV oppstår	(D): Velg alternativt LM, eller reduser dosen om venlafaksin må brukes og BV oppstår			

BV: bivirkninger; CYP: cytokrom P450; IM: intermediær omsetter; LM: legemiddel; PM: langsom omsetter; TCA: trisykliske antidepressiver; TDM: terapeutisk legemiddelmonitorering; UM: ultrarask omsetter

Sentralt virkende sympatomimetika

Sentralt virkende sympatomimetikum	CYP2D6		
	UM	IM	PM
Atomoksetin	(D): Vær ekstra oppmerksom på redusert effekt av behandlingen, alternativt LM kan velges som forholdsregel	(C): Start med 40 mg/dag hos voksne. Hvis ingen klinisk respons og ved fravær av BV etter 2 uker, øk dosen til 80 mg/dag. Om respons er utilstrekkelig etter 2 uker, juster dosen etter plasma-konsentrasjon (D): Om BV oppstår, reduser dosen og sjekk om effekten er bevart	(C): Start med 40 mg/dag hos voksne. Hvis ingen klinisk respons og ved fravær av BV etter 2 uker, øk dosen til 80 mg/dag. Om respons er utilstrekkelig etter 2 uker, juster dosen etter plasma-konsentrasjon (D): Start med normal startdose. Om LM har effekt, men BV oppstår, reduser dosen og sjekk om effekten er bevart

BV: bivirkninger; CYP: cytokrom P450; IM: intermediær omsetter; LM: legemiddel; PM: langsom omsetter; UM: ultrarask omsetter

Vedlegg 4: Psykofarmaka uten doseanbefaling: relevante varianttallet med potensiell konsekvens for legemiddelbehandling

Legemiddel	Varianttallet det undersøkes for	Konsekvens for enzym	Konsekvens for legemiddelbehandling	Referanser
Lamotrigin	<i>UGT1A4*3</i>	Økt enzymaktivitet av UGT1A4	Risiko for terapivikt	(70, 71, 106)
Klozapin Olanzapin	<i>CYP1A2*1F</i>	Økt induserbarhet av CYP1A2, spesielt hos røykere	Risiko for terapivikt hos røykere	(70, 104, 107)
Bupropion ¹	<i>CYP2B6*6, *9 og *18</i>	Nedsatt/manglende enzymaktivitet av CYP2B6	Risiko for terapivikt	(70, 71, 105)
Vortioksetin	<i>CYP2D6*3, *4, *5, *6, *9, *10, *17 og *41</i>	Nedsatt/manglende enzymaktivitet av CYP2D6	Risiko for bivirkninger. Maksimal anbefalt daglig dose for CYP2D6 PM er 10 mg	(70, 71, 103)
	Duplikasjon av normalt funksjonelle <i>CYP2D6</i> -allel	Økt enzymaktivitet av CYP2D6	Risiko for terapivikt	

¹: prodrug som må omdannes via CYP2B6 til aktiv metabolitt

CYP: cytokrom P450; PM: langsom omsetter; UGT: uridindifosfat-glukuronosyltransferase

