



Uit

NORGES  
ARKTISKE  
UNIVERSITET

INSTITUTT FOR FARMASI

# Betydningen av *CYP2D6*-genotype for terapisvikt av ulike antipsykotika

- *En studie basert på eksisterende laboratoriedata fra farmakologiske rutineanalyser*

**Karianne Hodt**  
*Masteroppgave i farmasi*

*Mai 2018*







## **Forord**

Først vil jeg rette en stor takk til mine veiledere; Robert Løvsetten Smith, Tore Haslemo og Espen Molden ved Senter for Psykofarmakologi. All kunnskap, oppmuntring, tålmodighet, gode råd og konstruktive tilbakemeldinger – jeg kunne ikke vært foruten. Takk til Robert og Tore for hjelp med statistikk, og ellers teknisk og faglig god hjelp gjennom hele året. Og takk til Espen for fine innspill og ideer gjennom hele prosessen. Og takk til hele den fantastiske gjengen ved Senter for Psykofarmakologi.

Takk til Universitetet i Tromsø for at jeg fikk mulighet til å gjøre et prosjekt i Oslo, og til veileder Kjell H. Halvorsen for god oppfølging underveis.

Jeg vil også takke Dilan Baker som har delt kontor med meg dette året. Du har gjort dagene betydelig mye lystigere, både på det faglige plan og artige samtaler utenom.

Og sist, men ikke minst vil jeg takke familie og venner for forståelse rundt mitt tidvise fravær, og generell støtte, motivasjon og engasjement gjennom hele masterløpet.

Karianne Hodt,

Oslo, mai 2018



## Sammendrag

**Hensikt:** Mange antipsykotiske legemidler metaboliseres via det genetisk polymorfe enzymet *CYP2D6*. Hensikten med dette masterprosjektet var å undersøke i hvilken grad *CYP2D6*-genotype påvirker serumkonsentrasjonen og byttfrekvens av de antipsykotiske legemidlene risperidon, haloperidol, perfenazin og zuklopentiksol, som alle er *CYP2D6*-substrater.

**Metode:** Pasienter med utført *CYP2D6*-genotyping og serumkonsentrasjonsmåling(er) av risperidon, haloperidol, perfenazin, zuklopentiksol (testgruppene) og olanzapin (negativ kontroll; ikke *CYP2D6*-substrat) ble inkludert retrospektivt fra labdatabasen ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, i perioden 2010-16. Tilhørende informasjon som automatisk ble hentet ut fra databasen var bl.a. dosering, alder og kjønn. For hver av de inkluderte pasientene ble det også manuelt hentet ut analysehistorikk (inkludert dato) over alle antipsykotika som hadde blitt målt ved samme laboratorium i den definerte studieperioden. Pasientene ble basert på *CYP2D6*-genotype kategorisert som «raske omsettere» (EM), «intermediære omsettere» (IM), «langsomme omsettere» (PM) eller «ultraske omsettere» (UM). Det primære endepunktet ble definert som byttfrekvens (terapisviktindikator) av aktuelle antipsykotika mellom de ulike *CYP2D6*-subgruppene. Sekundære endepunkter ble definert som totalt antall analyserte antipsykotika og dosejustert serumkonsentrasjon (C/D ratio) hos pasienter med ulik *CYP2D6*-genotype.

**Resultater:** Totalt bestod studiepopulasjonen av 1436 pasienter (målinger, n=3471). Initialt ble sammenhengen mellom pasientenes *CYP2D6*-genotype og serumkonsentrasjonsnivåene for de ulike antipsykotikaene undersøkt. Det ble estimert en 2,02 ( $p<0,001$ ) og 7,89 ( $p<0,001$ ) ganger høyere C/D-ratio av risperidon (moderssubstans) hos IM og PM sammenlignet med EM. For risperidon + 9-hydroksyrisperidon ble det også observert en høyere ratio hos IM og PM sammenlignet med EM med henholdsvis 1,17 ( $p<0,001$ ) og 1,34 ( $p<0,001$ ) ganger. I perfenazingruppen var C/D-ratioen 2,31 ( $p=0,004$ ) ganger høyere hos PM enn EM. Ingen signifikante assosiasjoner mellom C/D-ratio og *CYP2D6*-genotype av haloperidol og zuklopentiksol ble observert ( $p>0,05$ ). Byttfrekvens ble derfor studert videre hos risperidon og perfenazin. Det ble ikke observert signifikante forskjeller i byttfrekvens blant de studerte antipsykotiske legemidlene i relasjon til *CYP2D6*-genotype ( $p>0,05$ ), med unntak av en undergruppe i risperidon ( $p=0,038$ ) og total byttfrekvens i kontrollgruppen ( $p=0,034$ ). Byttfrekvensen i testgruppene var på rundt 40-50 %, mens byttfrekvensen i kontrollgruppen

lå 10-20 % lavere. Gjennomsnittlig antall antipsykotika som hadde blitt analysert i studieperioden, var signifikant høyere hos EM og IM i testgruppen (risperidon, haloperidol, perfenazin og zuklopentiksol) sammenlignet med kontrollgruppen (olanzapin) (<0,001).

**Konklusjon:** Ingen markante sammenhenger mellom *CYP2D6*-genotype og byttefrekvens av de studerte antipsykotika ble funnet. Dette kan tyde på at *CYP2D6*-genotype ikke er en risikofaktor for terapivikt (av antipsykotika), og det kan virke som at pasienter bytter behandling på bakgrunn av andre grunner enn *CYP2D6*. *CYP2D6*-genotype viste seg derimot å ha betydning for farmakokinetikken av risperidon, risperidon + 9-hydroksyrisperidon og perfenazin, men ikke for haloperidol og zuklopentiksol. En viktig observasjon er at generell byttefrekvens er svært høy i studiepopulasjonen, noe som tyder på at det er en vanskelig pasientgruppe å behandle.

# Innholdsfortegnelse

Sammendrag .....	IV
Forkortelser .....	VIII
1 Introduksjon.....	1
1.1 Psykiske lidelser .....	1
1.2 Antipsykotikabehandling.....	2
1.2.1 Førstegenerasjonsantipsykotika.....	3
1.2.2 Annengenerasjonsantipsykotika .....	5
1.3 Farmakologisk variasjon .....	8
1.4 Legemiddelmetabolisme .....	9
1.5 Cytokrom P450-systemet .....	10
1.5.1 Genetisk polymorfisme .....	11
1.5.2 CYP2D6 .....	12
1.6 Terapeutisk legemiddelmonitorering.....	13
1.7 Hensikt .....	15
2 Materiale og metode .....	16
2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	16
2.2 Studiemateriale .....	17
2.3 Gjennomgang og registrering av TDM-historikk (og registrering av legemiddelbytte) .....	18
2.4 Endepunkter.....	19
2.5 Statistiske analyser .....	19
2.6 Etske betraktninger.....	21
3 Resultater .....	22
3.1 Demografiske data.....	22
3.2 Farmakokinetiske data.....	24
3.3 Byttefrekvenser i ulike <i>CYP2D6</i> -genotyper .....	29
3.4 Antipsykotikahistorikk versus <i>CYP2D6</i> -genotype.....	31
4 Diskusjon.....	32
4.1 Betydningen av <i>CYP2D6</i> -genotype for konsentrasjon av studerte antipsykotika .....	32
4.2 Betydningen av <i>CYP2D6</i> -genotype for byttefrekvens av studerte antipsykotika .....	35
4.3 Metodologiske betraktninger .....	37
5 Konklusjon.....	40

Referanseliste .....	41
Vedlegg .....	50
Vedlegg 1: Serumkonsentrasjonsanalyse utført ved SFP .....	50
Vedlegg 2: Farmakogenetiske analyser utført ved SFP .....	52



## **Forkortelser**

BHB – blod-hjernebarrieren

C/D-ratio – serumkonsentrasjon/dose (dosejustert serumkonsentrasjon)

CYP – cytokrom P 450

EM – raske omsettere (eng. extensive metabolizers)

IM – intermediære omsettere (eng. intermediate metabolizers)

KI – konfidensintervall

LC-MS/MS – væskechromatografi med tandem massespektrometrisk deteksjon

LLOQ – lower limit of quantification

MRM – eng. multiple reaction monitoring

PANSS – eng. Positive and Negative Syndrome Scale

PCR – real-time «Polymerase Chain Reaction»

PM – langsomme omsettere (eng. poor metabolizers)

REK – Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

rpm – rotasjoner per minutt

SPF – Senter for Psykofarmakologi

TDM – terapeutisk legemiddelmonitorering (eng. therapeutic drug monitoring)

UM – ultrasnask omsettere (eng. ultrarapid metabolizers)



# 1 Introduksjon

## 1.1 Psykiske lidelser

Psykiske lidelser omfatter blant annet psykoser og schizofreni, affektive lidelser, angst og fobier. Fellestegn for psykiske lidelser er at de påvirker adferd, tanker, følelser og sosial omgang, som igjen kan være forårsaket av genetiske, sosiale, fysiokjemiske og psykologiske faktorer (1, 2). I et livsløp vil nærmere 50 % av den norske befolkningen oppleve én form for psykisk lidelse, og i løpet av en 12-måneders periode vil opp mot én tredjedel av befolkningen kunne oppfylle kriterier for en form for psykisk lidelse (3). I 2017 ble psykiske lidelser oppgitt å være årsak til omtrent 16 % av alt sykefravær i norsk arbeidsliv, hvor kvinner har en noe høyere andel enn menn. Forekomsten av psykiske lidelser ser ut til å være relativt stabil, men sykefraværet er stadig økende (4).

**Psykotiske lidelser**, eller psykoser, er et syndrom med en miks av symptomer som kan assosieres med ulike psykiatriske sykdommer. Det innebærer en tilstand hvor personen har redusert realitetssans pga. sansebedrag og vrangforestillinger, og er ofte ledsaget av manglende innsikt og lite påvirkbarhet fra omgivelsene (5-7). Alvorlige psykoser betraktes som dynamiske prosesser som utvikler seg i faser, hvor schizofreni representerer den alvorligste fasen. Nesten alle psykosetilstander har et forstadium hvor personen viser tegn til følelsesmessige problemer, som for eksempel depresjon, angst eller lignende (6).

**Bipolar lidelse**, også kalt manisk depressiv lidelse, er en nevrobiologisk hjernelidelse som preges av kraftige svingninger i oppførsel og humør (8-10). Pasientene kommer vanligvis til behandling i depressiv fase fordi det er depresjon og ustabilitet som oftest preger det store bildet, selv om det er manien som gir diagnosen. Både i manisk og depressiv fase kan symptomene bli så sterke at de inntar psykotisk karakter (8).

**Schizofreni** er den mest kjente psykotiske sykdommen, og den lidelsen flest i Norge blir diagnostisert med hvert år. På verdensbasis rammes rundt 1 % av populasjonen (5, 7, 11, 12). Sykdomsspekteret ved schizofreni er stort, og det påvirker pasientens tanker, følelser og opplevelser av verden (13). Schizofreni er antagelig litt hyppigere hos menn enn kvinner. Lidelsen debuterer som oftest i 20-årene, men kan også debutere i høyere alder. Om lag en fjerdedel av pasientene blir kronisk syke (14) og trenger oppfølging av helsevesenet resten av

livet. Schizofreni kan derfor koste samfunnet betydelige summer. I Norge er de årlige totale kostnadene opp mot 5 milliarder kroner (14, 15).

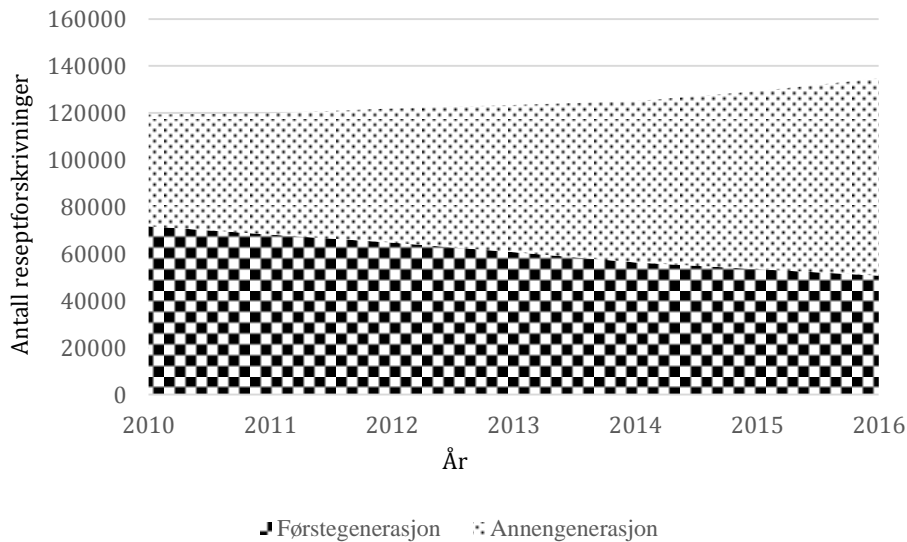
**Symptomer** på psykotiske lidelser kan deles inn i positive og negative. Positive symptomer omfatter hallusinasjoner (relatert til bl.a. hørsel, syn, smak og lukt), tankeforstyrrelser, vrangforestillinger av ulik grad og avvikende atferd. Disse symptomene omtales som positive, fordi de representerer et tillegg av noe som vanligvis ikke er der (6). De negative symptomene viser seg som et bortfall av normale funksjoner, og karakteriseres som følelsesavflating (lite ansiktsmimikk og kroppsspråk), redusert spontanitet og initiativ, og emosjonell og sosial tilbaketrekning (6). Man ser ofte varierende mønster av kognitiv svikt, som regel reduksjon i problemløsningsevne, oppmerksomhet og arbeidshukommelse (11, 12). Det kan være vanskelig å diagnostisere sykdommen, men symptomene spiller en viktig rolle i diagnostiseringen (5). Når det gjelder behandling av schizofreni er både medikamentell behandling med antipsykotiske legemidler, og ikke-medikamentell behandling, som for eksempel psykoterapi, viktig (5, 12).

## 1.2 Antipsykotikabehandling

I følge reseptregisteret fikk i underkant av 119 000 personer i Norge utskrevet resept på antipsykotika i 2016 (tilsvarende 2,3 % av totalbefolkningen). Det er en overvekt av kvinnelige antipsykotikabrukere (55%) (16). Ved å ekskludere brukere av levomepromazin, klorprotiksen og quetiapin, som også brukes ved andre indikasjoner, ble det registrert 63 348 reseptforskrivninger i 2016 (16).

Antipsykotikabehandling skiller mellom første- og annengenerasjonsantipsykotika, og er sentralt ved de fleste psykotiske tilstandene. Figur 1 viser utviklingen av foreskrevne antipsykotika fra 2010-2016. Forbruket av førstegenerasjonsantipsykotika går ned, og forbruket av annengenerasjonsantipsykotika stiger, samtidig som vi ser at totalforbruket gradvis øker. Legemidlene gir hovedsakelig reduksjon av positive symptomer som vrangforestillinger og hallusinasjoner (17). Effekten av annengenerasjonsantipsykotika kan også vise seg på negative symptomer og kognitiv svikt (18). Antipsykotika har ulike sekundæregenskaper i form av bindinger til flere reseptorsystemer som resulterer i forskjellige typer bivirkninger, og som kan utnyttes i terapeutisk behandling av pasienter med

komorbiditeter (19). Ved å redusere symptomer kan legemidlene bidra til at pasientene kan bruke sine evner og ressurser, ha fullt utbytte av andre behandlingsformer, og klare seg bedre i hverdagen (6).



**Figur 1:** Utviklingen av reseptforskrivninger av førstegenerasjons- og annengenerasjonsantipsykotika, i studieperioden (2010-2016). Tallene er hentet fra Reseptregisteret.

Sykdomsbildet ved psykoselidelser er sammensatt, og det er en fordel å bruke kliniske symptomskalaer som vurderer flere symptomområder. Av disse skalaene er «Positive and Negative Syndrome Scale» (PANSS) mye brukt. PANSS gir en vurdering av positive, negative og allmenne symptomer (6). PANSS definerer kriterier for respons og endringer i symptomer til minimum 20 % nedgang (20), og er et godt verktøy for å måle effekten av legemidler.

### 1.2.1 Førstegenerasjonsantipsykotika

De første antipsykotiske legemidlene ble introdusert på 1950-tallet, med klorpromazin i spissen (21). Disse virker som antagonister på dopaminreseptorer i hjernen, og da hovedsakelig via dopamin-2 ( $D_2$ )-reseptorer. En hypotese er at psykotisk sykdom blant annet kommer av økt frigjøring av dopamin, og stimulering av  $D_2$ -reseptorer i de mesolimbiske nervebaner i hjernen. Antipsykotiske legemidler blokkerer  $D_2$ -reseptorer i disse nervebanene, og holder dermed sykdommen i sjakk (21). Førstegenerasjonsantipsykotika deles videre inn i lavdose- og høydoseantipsykotika. Inndelingen skjer etter hvor potente stoffene er (21). For

lavdosepreparater er det som regel tilstrekkelig å gi doser under 10 mg per døgn for å oppnå en antipsykotisk effekt, mens for høydose antipsykotika må man ofte over 100 mg i døgnet for å få tilstrekkelig virkning (19). Førstegenerasjonsantipsykotika var i flere tiår den behandlingen som ble brukt ved bl.a. schizofreni. De viste seg å ha god effekt på positive symptomer, men liten effekt på negative symptomer (22). De første antipsykotiske midlene hadde imidlertid ubehagelige bivirkninger som muskelstivhet og skjelvninger, såkalt ekstrapyramidale bivirkninger (indusert parkinsonisme) (23). Særlig ved høy dosering gir det en sterk blokkering av dopamin D<sub>2</sub>-reseptorer (5), noe som reduserer nytten. Flere førstegenerasjonsantipsykotika, også kalt «typiske» antipsykotika, er fortsatt i bruk, og har på tross av sine markante bivirkninger en sentral plass i behandlingen (24, 25).

*Haloperidol, perfenazin og zuklopentiksol* er eksempler på legemidler som inngår i gruppen som kalles førstegenerasjonsantipsykotika.

**Haloperidol** brukes i behandling av flere tilstander, bl.a. ved schizofreni og maniske faser av bipolar lidelse. Haloperidol er et førstegenerasjonsantipsykotikum som vanligvis doseres opp mot 10 mg daglig (26). Legemiddelet er først og fremst en potent blokker av dopamin D<sub>2</sub>-reseptorer, både i striatum og i andre deler av hjernen. Haloperidol er betraktet som prototypen på lavdoseantipsykotika, med sterk spesifikk dempende og svak sedativ-hypnotisk effekt, og en god antipsykotisk effekt på positive symptomer. I sammenligning med annengenerasjonsantipsykotika er det mindre effektivt enn klozapin (27), mens bildet er noe mer blandet når det gjelder sammenligning med for eksempel risperidon og olanzapin. Maksimal plasmakonsentrasjon etter oral administrasjon oppnås etter 2-6 timer, og biologisk tilgjengelighet er 60-70 %. Som utpreget lavdoseantipsykotikum gir haloperidol en relativt høy frekvens av ekstrapyramidale bivirkninger, men lite sedasjon og kardiovaskulære effekter (17). Cytokrom P450 (CYP) 3A4 og 2D6 er de enzymene som hovedsakelig er involvert i metabolismen av haloperidol (26, 28, 29).

**Perfenazin** anses som et moderat lavdoseantipsykotikum med god antipsykotisk virkning, og tilhører også førstegenerasjonsantipsykotika. Det blir brukt i behandling av schizofreni og maniske faser av bipolar lidelse (17, 28). Legemiddelet har en relativt sterk dopamin-blokkerende effekt i hjernen, og gis peroralt i doser på 8-64 mg per døgn (19). Perfenazin har en svak sedativ-hypnotisk virkning, men sterkere enn for eksempel haloperidol. Medikamentet metaboliseres primært av CYP2D6 (29, 30), og biologisk tilgjengelighet er ca.



20 % ved peroral tilførsel (19). Tidligere var perfenazin det foretrukne antipsykotikum blant mange psykiatere i Skandinavia (17).

**Zuklopentiksol** er et førstegenerasjonsantipsykotikum som er indisert for å behandle bl.a. akutt og kronisk schizofreni, og andre psykoser. Doseringen er individuell og tilpasses den kliniske tilstanden til pasienten, men vedlikeholdsdosen ved kroniske tilstander ligger på 20-40 mg i døgnet. Antipsykotisk effekt er god, og relateres til blokkering av både dopamin D<sub>1</sub>- og D<sub>2</sub>-reseptorer (28). Medikamentet metaboliseres delvis av CYP2D6 (29, 31). Biologisk tilgjengelighet er ca. 44 %, og maksimal plasmakonsentrasjon etter oral administrasjon oppnås etter ca. 4 timer. (31). Zuklopentiksol er i hovedsak å regne som et lavdoseantipsykotikum, men det ligger nært opptil høydoseantipsykotika, med relativt sterk uspesifikk sedativ-hypnotisk virkning (17).

### 1.2.2 Annengenerasjonsantipsykotika

På 1990-tallet kom det en rekke nye medikamenter, annengenerasjonsantipsykotika, også kalt «atypiske» antipsykotika. Det er ikke noe skarpt skille mellom «typiske» og «atypiske» antipsykotika, begge typer har blokkering av D<sub>2</sub>-reseptorer som viktigste virkningsmekanisme. Annengenerasjonsantipsykotika virker i tillegg blokkerende på serotonin 5-HT<sub>2</sub>-reseptorer som vil gi bedre effekt på de negative symptomene, samt noe mindre ekstrapyramidale bivirkninger. «Atypiske» antipsykotika brukes i dag ofte som førstevalgsbehandling fordi de viser seg å være mer effektive, og de har færre bivirkninger enn de eldre utgavene (28).

Det første «atypiske» antipsykotikum på markedet var klozapin. Klozapin ble utviklet allerede på slutten av 1960-tallet, og ble funnet å være mer effektiv enn de «typiske» antipsykotiske medikamentene. Forekomsten av ukontrollerte og ufrivillige bevegelser (tardive dyskinesier) ble samtidig lavere enn for førstegenerasjonsantipsykotika (17, 25, 32). I en studie fra Finland ble det observert en sammenheng mellom bruken av klozapin og alvorlige blodforstyrrelser som nøydropeni og agranulocytose (forekomst: ca. 1 %, letalitet: opptil 20 %) (17). Dette resulterte i at klozapin ble trukket fra markedet. Sent på 1980-tallet ble det erkjent blant psykiatere at klozapin ofte virket der andre antipsykotika hadde sviktet, hos såkalte «behandlingsresistente» pasienter (*«behandlingsresistens defineres som mangel på*

*tilfredsstillende klinisk forbedring til tross for bruk av adekvate doser av minst to antipsykotika, inkludert et atypisk antipsykotikum, foreskrevet i tilstrekkelig lang tid» (33)). Klozapin er derfor nå å regne som en gullstandard fordi det er best med tanke på å redusere symptomer, under samtidig regelmessig kontroll av blodbildet. Flere «atypiske» antipsykotika har blitt utviklet etter at klozapin ble introdusert (17, 25, 32).*

Annengenerasjonsantipsykotika viser også en gunstig effekt på kognitiv funksjon (19). Bivirkningene er hovedsakelig metabolske, som for eksempel vektøkning, hyperlipidemi og glukoseintoleranse. Dette gir økt risiko for utvikling av type 2 diabetes. Glukoseintoleransen oppstår ikke bare som følge av overvekt, men later til å være en direkte effekt av medikamentene (23). Vektøkningen oppleves av mange som så plagsom at de slutter med behandlingen, noe som øker faren for tilbakefall av sykdommen. Dette kan være spesielt problematisk for denne pasientgruppen, da behandlingen i seg selv har en betydelig andel av autoseponering (9). Som et ledd i å bedre etterlevelsen blant psykiatriske pasienter, er det økende bruk av forskjellige depotformuleringer i injeksjonsform, både internasjonalt og i Norge (34).

Annengenerasjonsantipsykotika omfatter bl.a. legemidlene *risperidon* og *olanzapin*.

**Risperidon** er et annengenerasjonsantipsykotikum som er indisert for å behandle både positive og negative symptomer ved schizofreni, og maniske episoder ved bipolar lidelse (28). Normal dosering er opp mot 6 mg i døgnet, mens hos eldre er 1-2 mg 2 ganger i døgnet anbefalt (35). Risperidon virker først og fremst som en antagonist på dopamin D<sub>2</sub>- og serotonin 5-HT<sub>2</sub>-reseptorer, men har også effekt på histamin H<sub>1</sub>-reseptorer og adrenerge alfareseptorer (36). Risperidon absorberes fullstendig, og har en absolutt biotilgjengelighet på rundt 70 %. Medikamentet har rask absorpsjon, og maksimal plasmakonsentrasjon nås innen 1-2 timer (35). Risperidon metaboliseres til 9-hydroksyrisperidon (figur 3), hovedsakelig via CYP2D6 og i noen grad via CYP3A4 (35, 37, 38). 9-hydroksyrisperidon er en aktiv metabolitt som har lignende farmakologisk effekt som risperidon, og de utgjør sammen den antipsykotiske fraksjonen (36, 39). Risperidon omdannes raskt til 9-hydroksyrisperidon i kroppen, og normalt sett vil det derfor være en større andel 9-hydroksyrisperidon i blodet (40). Det er påvist stor variasjon i ratio metabolitt/modersubstans i pasientpopulasjonen som kan ha betydning for den aktive, kombinerte mengden av disse i hjernen. Risperidon er tjue ganger mer lipofil enn 9-hydroksyrisperidon ved fysiologisk pH, og vil passere blod-

hjernebarrieren, BHB, i langt større grad (37, 41). Risperidon og 9-hydroksyrisperidon viser ulik affinitet til målreseptorene D<sub>2</sub> og 5-HT<sub>2A</sub>, hvor risperidon er nesten 2 ganger mer potent (37).

**Olanzapin** er et annengenerasjonsantipsykotikum som er indisert for å behandle både schizofreni og bipolar lidelse (manisk fase). Normal dosering er opp mot 20 mg i døgnet (42). Olanzapin bindes til H<sub>1</sub>- og α<sub>1</sub>-adrenerge samt muskarinerge reseptorer, i tillegg til sterk binding til dopamin- (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>) og serotonin- (5-HT<sub>2A</sub> og 5-HT<sub>2C</sub>) reseptorer (43). Legemiddelet metaboliseres av CYP1A2 (42), i motsetning til de tidligere nevnte CYP2D6-substratene. Behandling med olanzapin har betydelig grad av metabolske bivirkninger, der vektøkning er spesielt vanlig. Man har også sett økt forekomst av diabetes type 2, kardiovaskulære effekter og hyperlipidemi (23). Det er stor interindividuell variasjon i serumkonsentrasjonen etter en og samme dose av olanzapin (44). Noe av denne variasjonen skyldes genetiske faktorer, men dette er mindre studert enn de miljømessige forholdene (45). Det er velkjent at tobakksrøyking induserer CYP1A2 (46), som er det mest sentrale enzymet i metabolismen av olanzapin. Det er vist at polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) i sigaretttrøyk reduserer serumkonsentrasjonen av olanzapin med 55 % (47), og røykere trenger derfor høyere doser enn ikke-røykere (45). Kvinner har ofte høyere serumkonsentrasjon enn menn, da menn metaboliserer olanzapin 38 % raskere (47).

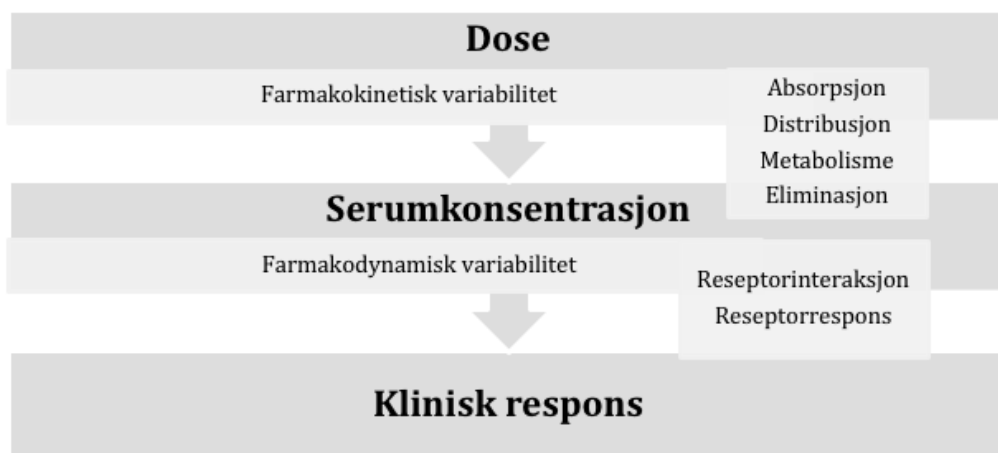
**Tabell 1:** Sammenligning av bivirkninger mellom førstegenerasjonsantipsykotika, risperidon, klozapin og olanzapin (annengenerasjonsantipsykotika). Tabellen bygger på ulike studier og annen tilgjengelig litteratur. Graderingen er kun et estimat av relativ bivirkningsfare: ± = ingen til minimal; + = mild; ++ = moderat; +++ = markert. Modifisert fra referanse (23, 48).

Bivirkning	Førstegenerasjons-antipsykotika	Risperidon	Klozapin	Olanzapin
Ekstrapyramidale bivirkninger	+ - +++	+++	±	+
Vektøkning	± - ++	+	+++	+++
Diabetes	± - +	+	+++	+++
Dyslipidemi	± - ++	+	+++	+++
QTc-forlengelse	± - +++	±	±	±

Førstegenerasjonsantipsykotika inkluderer haloperidol, perfenazin og zuklopentiksol.

### 1.3 Farmakologisk variasjon

Ulik eksponering av legemidler kan bidra til variasjon i klinisk respons (45). Som vist i figur 2, er variasjonen knyttet til farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske prosesser (49, 50). Den farmakologiske variasjonen kan beskrives gjennom konsentrasjonsmålinger av legemiddelet, og doseringen kan tilpasses de farmakokinetiske forholdene. Farmakokinetiske prosesser omfatter absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon. Endringer i overnevnte prosesser vil kunne gi variasjon i serumkonsentrasjonen til legemidler (44). Farmakodynamiske forhold beskrives ikke direkte gjennom konsentrasjonsmålinger, da variabilitet ligger på reseptornivå (44).



**Figur 2:** Klinisk respons påvirkes av både farmakokinetisk og farmakodynamisk variabilitet, hvor serumkonsentrasjonsmålinger avspeiler den farmakokinetiske variasjonen.

På grunn av store individuelle forskjeller i farmakokinetiske prosesser vil eksponeringen av mange legemidler avvike mye mellom pasienter som bruker samme dose (51-54). Genetikk, alder, kjønn, vekt, miljø, komorbiditeter og legemiddelinteraksjoner er eksempler på faktorer som kan påvirke den endelige serumkonsentrasjonen og responsen av legemiddelet (51-54).

Generelt er metabolisme den viktigste prosessen som tilrettelegger for eliminasjon av legemidler. Variasjon i legemiddelrespons omfatter både intraindividuell variasjon (forskjell innad i individet over tid) og interindividuell variasjon (forskjell mellom individer ved et gitt tidspunkt) (52). Ulik evne til nedbrytning av legemidler er en viktig kilde til interindividuelle variasjoner i legemiddelresponsen (45, 52). Siden legemiddelresponsen ofte er proporsjonal

med dose- og serumkonsentrasjonen, vil for lav eksponering av virkestoff kunne gi ineffektiv behandling (terapisvikt), og for høy eksponering kan føre til bivirkninger og toksisitet (51). Etter inntak av en gitt dose legemiddel, f.eks. risperidon, kan serumkonsentrasjonen variere med en faktor på 10-20 på grunn av ulik enzymaktivitet, og opp mot 1000 ganger i ekstreme tilfeller (55). For mange legemidler er det oppgitt et terapeutisk serumkonsentrasjonsområde («terapeutisk vindu») som indikerer området hvor serumkonsentrasjonen av et legemiddel vil kunne gi tilfredsstillende respons (49). Derfor kan legemidler med et bredt terapeutisk vindu være mindre sårbart for individuell variasjon enn legemidler med et smalt terapeutisk vindu (49).

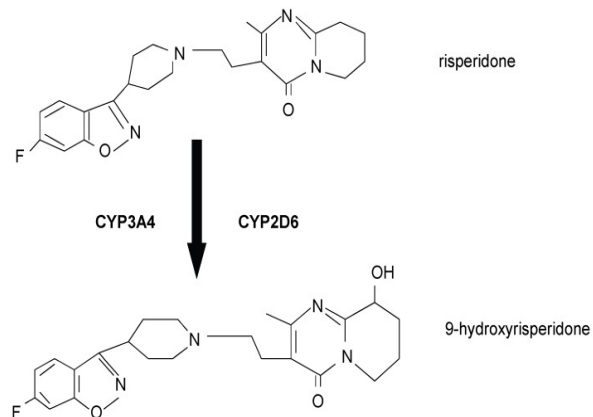
## 1.4 Legemiddelmetabolisme

Variabilitet i metabolisme av legemidler er en faktor som påvirker serumkonsentrasjonen av virkestoffet og dets metabolitter. Metabolismen finner hovedsakelig sted i leveren, men også i andre vev, som for eksempel tarm og nyrer (56). Mange legemidler er lipofile substanser, nettopp for å kunne passere cellemembraner og utøve sin funksjon. Kroppen vil omdanne legemidler til mer hydrofile forbindelser slik at de lettere kan skilles ut via nyrene (57).

Dannelse av hydrofile metabolitter skjer hovedsakelig ved hjelp av to ulike metabolismetrinn, fase 1 og fase 2 (52, 58, 59). Fase 1-metabolisme utføres av enzymer som enten oksiderer, reduserer eller hydrolyserer legemiddelet til en modifisert utgave med økt vannløselighet (52, 58, 59). Fase 2-metabolisme innebærer som regel konjugering av fase 1-substratet til en betydelig mer vannløselig utgave, gjerne med høyere molekylvekt (52, 56, 59). Oftest gjennomgår legemidlene først fase 1-metabolisme, og deretter fase 2, men enkelte legemidler metaboliseres direkte gjennom en fase 2-reaksjon (60). Eksempel på et system som utfører fase 1-metabolisme er cytokrom P450 (CYP)-enzymer, som er involvert i metabolisme av mange legemidler (37). Uridindifosfat glukuronosyltransferase (UGT) er eksempel på enzymer som utfører fase 2-metabolisme ved konjugering, for eksempel lamotrigin (57).

De fleste legemidler (modersubstansen) gis i aktiv form, som igjen kan omdannes til inaktive metabolitter. Metabolittene som dannes kan enten være farmakologiske inaktive, eller aktive på lik linje som modersubstans (61). Et eksempel på det siste er risperidon som metaboliseres av CYP2D6 til 9-hydroksyrisperidon (figur 3), som har lignende farmakologisk aktivitet og

effekt som risperidon. Aktive metabolitter kan dermed også gi uønskede effekter som bivirkninger eller toksisitet (58, 61). Noen legemidler blir gitt som «prodrugs», for eksempel kodein (62), en substans som først etter inntak omdannes til aktivt legemiddel, men ikke er virksom i seg selv (63). For langsomme legemiddelomsettere blir konsekvensen av å innta «prodrug» en redusert eller manglende effekt.

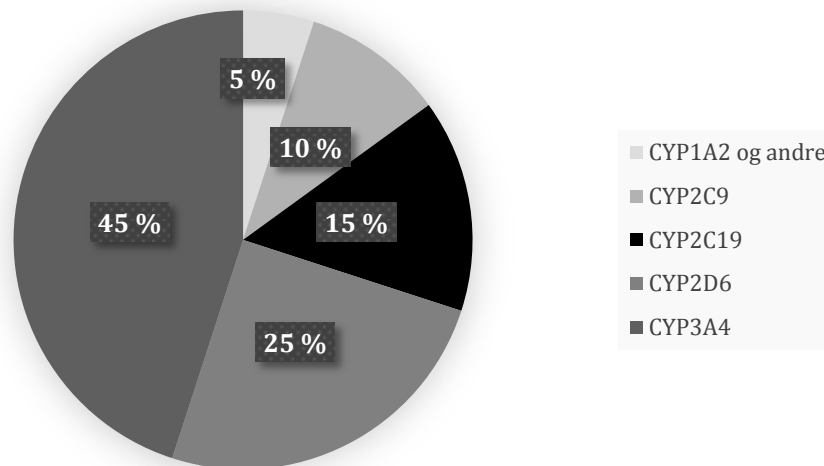


**Figur 3:** Kjemisk struktur av risperidon som oksideres til metabolitten 9-hydroksyrisperidon via cytokrom P450-systemet ved CYP2D6 og CYP3A4 metabolisme.

## 1.5 Cytokrom P450-systemet

Mange legemidler blir metabolisert av enzymer tilhørende cytokrom P450 (CYP)-systemet (figur 4) (54). CYP-enzymene har til hensikt å gjøre legemiddelmolekylet mer hydrofilt, og legger på den måten til rette for eliminasjon (45). Navnet «cytokrom» kommer av enzymenes fargepigment, som gir leveren dens brune farge. Forkortelsen «P450» stammer fra enzymenes maksimale («peak») absorpsjonsevne av UV-lys ved bølgelengden 450 nm (45).





**Figur 4:** Andel legemidler som metaboliseres av de ulike CYP-enzymene. CYP1A2 og andre (5 %), CYP2C9 (10 %), CYP2C19 (15 %), CYP2D6 (25 %), CYP3A4 (45%).

Hos mennesker er det identifisert mer enn femti isoenzymer, og ca. ti av disse har kjent betydning for nedbrytning av legemidler (45). CYP-enzymene deles inn i familier og subfamilier basert på strukturell likhet. Systemet består av tre hovedgrupper CYP1, CYP2 og CYP3. De viktigste isoenzymene, som er kjent for å være sentrale i legemiddelmetabolismen, er CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 og CYP3A4 (45). Alle er hovedsakelig lokalisert i lever, men er også å finne i tynntarm, lunger, morkake og nyrer (54). Det er store inter- og intraindividuelle forskjeller i CYP-metabolisme. Nedbrytning av legemidler via CYP1A2 og CYP3A4 blir ofte påvirket av ytre miljøfaktorer som kosttilskudd, samtidig bruk av andre legemidler, røyking (CYP1A2), komorbiditet, vekt, kjønn og alder. Begge er induserbare og har stor interindividuell variasjon, men påvirkes i liten grad av genetiske faktorer (45). Derimot er genetiske faktorer av stor betydning for interindividuell variasjon i metabolisme via CYP-enzymene 2D6, 2C9 og 2C19 (64).

### 1.5.1 Genetisk polymorfisme

På 1970- og 80-tallet ble genetisk polymorfisme identifisert som hovedårsak til interindividuell variasjon i metabolisme via CYP2D6 og CYP2C19 (65). I dag er genotyping av aktuelle CYP ønskelig for å individualisere valg av legemiddeltyp og –dose til den enkelte pasient. I tillegg er serumkonsentrasjonsanalyser et verktøy for å monitorere den faktiske eksponeringen pasienter oppnår med valgt behandling (45).

Farmakogenetikk er betegnelsen på variasjon i legemiddelrespons hvor årsaken til variasjonen er genetisk betinget (66). Genetisk variabilitet kan, i likhet med legemiddelinteraksjoner, bidra til betydelige forskjeller i legemiddelmetabolisme (50, 54).

Cellene inneholder 23 kromosompar. I et individs kromosompar er ett kromosom bestående av bestemte gener nedarvet fra mor og far. Dette gjør at det generelt nedarves to alleler (genvarianter) av et gen. Ulike nedarvede alleler kan ha mutasjoner som kan påvirke metabolismekapasiteten til uttrykt enzym. Allelene bestemmer genotypen. Funksjonen, eller den reelle metabolismekapasiteten av uttrykt enzym (fenotypen), blir blant annet bestemt av hvilke genetiske varianter av alleler til enzymet et individ har, i tillegg til påvirkning av miljøfaktorer som f.eks. legemiddelinteraksjoner (66). Ett par identiske alleler kalles homozygote, mens tilstedeværelse av ulike alleler betegnes som heterozygote. Ulike allelvarianter av et gen blir ofte karakterisert ved bruk av «stjerne» (\*)-betegnelse, hvor allel betegnelse \*1 angir villtypeversjonen av genet (66).

Tilstedeværelse av to eller flere genvarianter kalles polymorfisme. Genetisk polymorfisme refereres til et variantallel som opptrer hyppigere enn 1 % i en populasjon (67). Mutasjoner i gener som koder for legemiddelmetaboliserende enzymer kan gi enzymvarianter som har lik, høyere, lavere eller ingen aktivitet i forhold til villtypen. Dersom muterte alleler koder for nedsatt eller økt enzymaktivitet, kan man ved å identifisere genotype si noe om metabolismekapasiteten til enzymet (68).

### **1.5.2 CYP2D6**

Rundt 20-30 % av alle legemidler i bruk metaboliseres via det polymorfe CYP2D6 (69), deriblant risperidon, haloperidol, perfenazin og zuklopentiksol (70). Genetisk polymorfisme er svært viktig for den interindividuelle variasjonen i metabolisme via CYP2D6, og vil være klinisk relevant for omtrent 50 % av legemidlene som metaboliseres av enzymet (71, 72). CYP2D6 er et enzym med svært mange polymorfe former og over 100 allelvarianter er beskrevet (73).

Kombinasjonen av ulike genetiske varianter, inkludert ulike kopitall, kan føre til genotyper som kan tilsi fraværende, redusert, normal eller økt enzymfunksjon (71, 74). På bakgrunn av CYP2D6-genotypen deles befolkningen inn i ulike fenotypekategorier; langsomme omsettere (PM), intermediaære omsettere (IM), raske omsettere (EM) og ultraske omsettere (UM).

Genotypen med to defekte alleler vil kunne gi en fenotype hos individer som er forenelig med langsomme omsettere (PM). Disse individene har ingen, eller kraftig redusert enzymaktivitet (71, 74). En person med to funksjonelle alleler vil som regel ha en fenotype som raske omsettere (EM), noe som medfører tilnærmet normal enzymfunksjon (71, 74). Ett defekt og ett funksjonelt allel, eller to reduserte alleler, vil gi en enzymfunksjon som er noe lavere enn gjennomsnittet, eller innenfor normalvariasjon, og denne fenotypen omtales som intermediære omsettere (IM) eller heterozygote raske omsettere (HEM). Personer med økt enzymfunksjon har en fenotype som ultras raske omsettere (UM), som er et resultat av duplisering (oppkopiering) av *CYP2D6*-genet. Disse individene bryter ofte ned legemidler raskere enn normalt (29, 75, 76).

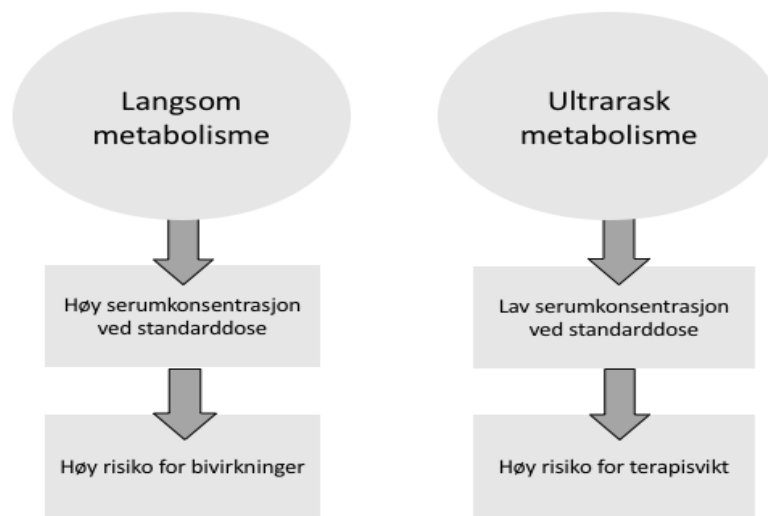
Forekomsten av de ulike genotypene varierer stort mellom etniske grupper (45). I den kaukasiske befolkningen er 5-10 % bærere av homozygote defekte alleler. I den asiatiske, afrikanske og sør-amerikanske befolkningen derimot, er forekomsten av homozygote defekte alleler svært lav (0-6 %) (10, 45, 71). Oppkopiering av *CYP2D6*-genene har høyest forekomst i Nord-Afrika og Oceania (71), og i Europa er forekomsten høyest i sør (77). Mellom 10-15 % av den kaukasiske befolkningen er bærere av et defekt allel, men forekomsten er høyest i Asia der opptil 50 % har et inaktivt gen (77).

## 1.6 Terapeutisk legemiddelmonitorering

Serumkonsentrasjonsmålinger kan bidra til å løse kliniske problemer i legemiddelbehandling med psykofarmaka, og kan brukes til å støtte kliniske beslutninger rundt pasienten. Den kliniske vurderingen må avgjøre hvorvidt det skal gjøres en doseendring, og da må man også ta hensyn til evt. legemiddelinteraksjoner, graviditet, nedsatt organfunksjon, og andre faktorer som påvirker serumkonsentrasjonen, og dermed effekten (78).

I 2011 publiserte en europeisk ekspertgruppe retningslinjer for måling av psykofarmakonsentrasjoner i blodet, terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM) (79). Der defineres «terapeutiske referanseområder» fra minste dose optimal effekt og frem til dosen som evt. kan gi utilfredsstillende bivirkninger. TDM er et nyttig verktøy for å kvalitetssikre legemiddelbruken, og er alltid indisert ved mistanke om usikker etterlevelse (compliance)

eller ved forgiftning (78, 80). TDM innebærer konsentrasjonsbestemmelse av legemiddel i serum, og det kan bidra til å optimalisere dosen til hver enkelt pasient (80, 81).



**Figur 5:** Skjematisk fremstilling av hvilket utfall langsom og ultrarask metabolisme kan gi etter inntak av et legemiddel hvor substansen man gir medierer klinisk effekt og bivirkninger. For prodrug vil det være motsatt.

Serumkonsentrasjonen av et legemiddel er et indirekte mål for konsentrasjonen av legemiddelet på virkestedet, og avspeiler farmakokinetisk variabilitet (figur 5). For at tolkningen av svaret ved TDM er valid, er det hensiktsmessig at bunnkonsentrasjonen («trough», konsentrasjonen i slutten av et doseringsintervall) måles, samt at prøven er tatt ved steady-state (likevekt oppnås etter 5 halveringstider). Disse faktorene gjør at legemiddelet er i distribusjonslikevekt, dvs. at den frie, virksomme konsentrasjonen i plasma og i vevene er konstant (82).

Mange laboratorier tilbyr måling av både modersubstans og metabolitt, da dette kan gi mer utfyllende informasjon om endret metabolittforhold og dermed indikere fravikende enzymkapasitet, non-compliance og intoksikasjon (81, 83). TDM kan brukes til å evaluere endringer, dosering, interaksjoner, compliance, sykdom, endret legemiddelformulering, bivirkninger, og ved terapivikt (84). TDM er særlig anbefalt for en rekke psykotrope legemidler (53, 80, 85), eksempelvis for risperidon, haloperidol, perfenazin, klorzapin og olanzapin (79).

## 1.7 Hensikt

Hensikten med studien var å undersøke om ulike *CYP2D6*-genotyper styrer eksponeringen (serumkonsentrasjon) av utvalgte antipsykotika, og om dette medfører forskjeller i byttefrekvens (som en terapiviktindikator) av respektive antipsykotika mellom pasienter med ulike *CYP2D6*-genotyper. Aktuelle antipsykotika var risperidon, haloperidol, perfenazin og zuklopentiksol, som alle er beskrevet å være *CYP2D6*-substrater. Hypotesen vår er at langsomme- og ultraraskе omsettere (PM og UM) bytter oftere antipsykotikabehandling enn raske omsettere.

## 2 Materiale og metode

Ved Senter for Psykofarmakologi (SFP), Diakonhjemmet Sykehus, utføres årlig ca. 3000 genotyper og serumkonsentrasjonsanalyser av legemidler på ca. 50 000 pasienter. I legemiddelmonitoreringsdatabasen som kombinerer både serumkonsentrasjoner og genetiske analyser, Swisslab, finnes muligheten til å hente ut pasientenes serumkonsentrasjonsmålinger og *CYP2D6*-genotype retrospektivt. Legemiddelmonitoreringsdatabasen inneholder pasientprøver fra hele Norge, med en overvekt fra den sørøstlige delen av landet. Prøvene kommer hovedsakelig fra pasienter med psykiatriske diagnoser, og rekvireres fra primærhelsetjenesten, institusjoner og sykehus.

### 2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Studien inkluderte analyseresultater fra pasienter, uavhengig av kjønn, som både har utført CYP-genotyping og serumkonsentrasjonsanalyse av aktuelle antipsykotika ved SFP i tidsrommet november 2010-16, gitt at følgende kriterier knyttet til serumkonsentrasjonsanalysen var oppfylt.

Inklusjonskriterier:

- *CYP2D6*-genotyping
- Perorale formuleringer av antipsykotika
- Prøven skulle være tatt 10-30 timer etter siste doseinntak
- Det skulle foreligge informasjon om dosering
- At aktuelle analytter (risperidon, 9-hydroksyrisperidon, haloperidol, perfenazin, zuklopentiksol og olanzapin) hadde konsentrasjoner høyere enn LLOQ (LLOQ – lower limit of quantification)

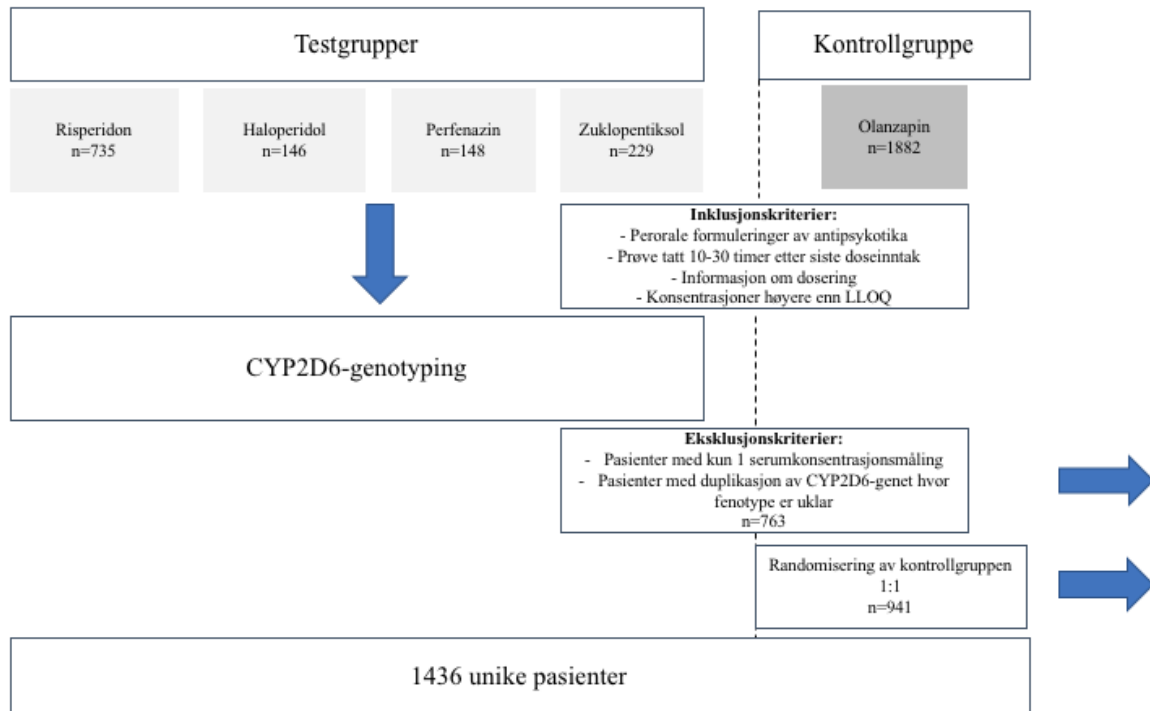
Deretter ble rekvisisjonene til de inkluderte prøvene gjennomgått og prøvene ble videre ekskludert etter følgende kriterier:

- Pasienter som kun har utført 1 serumkonsentrasjonsmåling av aktuelle antipsykotika i løpet av testperioden (for å øke sannsynligheten for at pasientene er kronikere og således faste brukere av aktuelle antipsykotika)
- Pasienter med duplikasjon av *CYP2D6*-genet hvor fenotypen er uklar (for eksempel *\*1/\*4* med tillegg av  $>2$  genkopier)
- Pasienter som ikke har byttet antipsykotika i løpet av testperioden



For et innblikk i hvordan serumkonsentrasjons- og farmakogenetiske analyser er utført ved SFP, se vedlegg 1 og 2.

## 2.2 Studiemateriale



**Figur 6:** Innledende søk etter serumkonsentrasjonsmålinger av testgruppen og kontrollgruppen, der riktige prøvebetingelser var angitt samt genotyping utført, ga informasjon fra totalt 3140 pasienter. Pga. stort datamateriale ble kontrollgruppen randomisert 1:1. 763 pasienter ble videre ekskludert fra studien jmf. eksklusjonskriterier. Den endelige studiepopulasjonen var 1436 unike pasienter.

Studien ble gjennomført ved å koble opplysninger om historiske serumkonsentrasjonsdata av aktuelle antipsykotika med respektive pasienters målte *CYP2D6*-genotype fra 15.11.2010 til 31.12.2016. Søket ble foretatt i, og informasjonen hentet ut fra Swisslab (Roche diagnostics IT solutions, v. 13.1.0), og overført til Excel. Følgende variabler ble uthentet; genotype, serumkonsentrasjonsmålinger av legemidler i testgruppen og kontrollgruppen, alder, kjønn, døgndose og tidsdifferanse mellom siste legemiddeldose og prøvetaking.

Testgruppen består av CYP2D6-substratene; risperidon, haloperidol, perfenazin og zukloptiksol. Til kontroll ble olanzapin valgt, siden dette legemiddelet metaboliseres via CYP1A2. For olanzapingruppen er også røykevaner kartlagt, da tobakksrøyking induserer CYP1A2. Pga. stort studiemateriale ble det bestemt at antall målinger i kontrollgruppen skulle være tilsvarende antall målinger som risperidon i testgruppen.

### **2.3 Gjennomgang og registrering av TDM-historikk (og registrering av legemiddelbytte)**

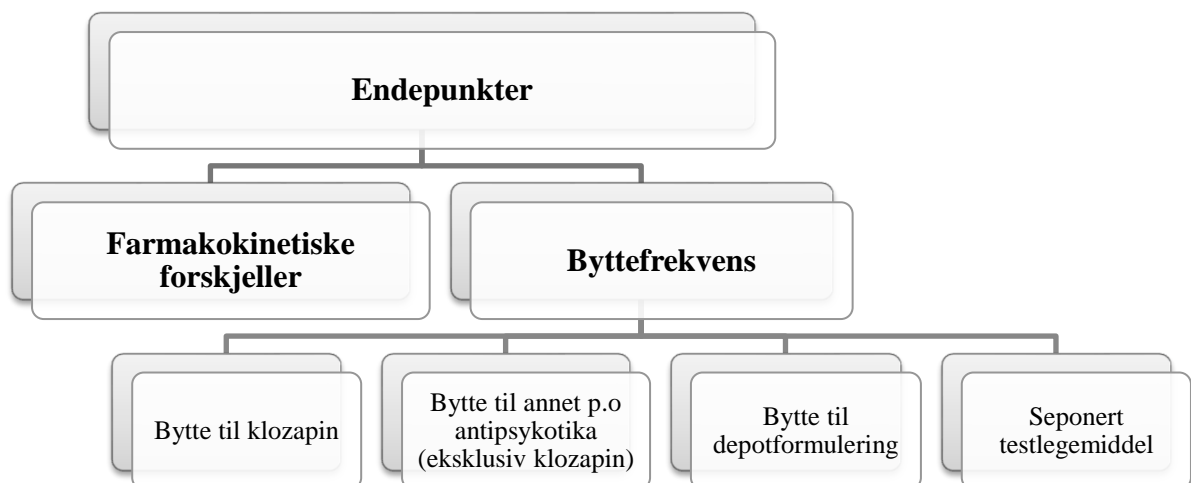
Ved gjennomgang av alle prøver ble historikk over serumkonsentrasjonsanalyser av alle de inkluderte pasientene i perioden 2010-16 gjennomgått manuelt for å registrere om det hadde blitt foretatt bytter av legemidler i tråd med definerte kriterier, og om dette eventuelt hadde blitt gjort før eller etter *CYP2D6*-genotyping. Arbeidet ble utført i Excel. Basert på TDM-historikk av det enkelte legemiddel var det på forhånd definert kriterier for hvilken gruppe pasientene kunne kategoriseres i (illustrert i figur 7). Følgende informasjon ble registrert for hver pasient:

- Hvilken gruppe pasienten tilhørte
- Hvilket antipsykotikum pasienten evt. byttet til i studieperioden
- Om evt. bytte ble utført før eller etter *CYP2D6*-genotyping
- Kategorisering av pasientene som EM, IM, PM eller UM basert på genotype
- Hvilke antipsykotika som totalt hadde vært analysert i studieperioden
- Dose av aktuelt antipsykotikum
- Tid mellom siste dose og prøvetaking
- Serumkonsentrasjoner av antipsykotika i testgruppen og kontrollgruppen
- Alder
- Kjønn

## 2.4 Endepunkter

For å kontrollere at testlegemidlene blir metabolisert via CYP2D6 ble farmakokinetiske forskjeller i testgruppen og kontrollgruppen undersøkt. Ved å se på dosejustert- (C/D-ratio) og absolutt serumkonsentrasjon for de aktuelle legemidlene i forhold til genotypene i CYP2D6; EM, IM, PM og UM, kan man se om systemisk eksponering blir styrt av genotypen. Med det som bakgrunn ville vi se om det var signifikante forskjeller i byttefrekvens.

Primærendepunktet i studien er byttefrekvens. Pasienter som har byttet fra ett antipsykotika til et annet, ble kategorisert i undergruppen «bytte til annet peroralt (p.o.) antipsykotika». Pasienter som har byttet til klozapin og depotformulering inngikk henholdsvis i gruppene; «bytte til klozapin» og «bytte til depotformulering». Pasienter som slutter på testlegemiddelet, men hvor annen tilleggsbehandling videreføres, kategoriseres som «seponert testlegemiddel» (figur 7).



**Figur 7:** Endepunktene som er inkludert i studien; «farmakokinetiske forskjeller» og «byttefrekvens». «Byttefrekvens» omfatter fire undergrupper; «bytte til klozapin», «bytte til annet peroralt (p.o.) antipsykotika», «bytte til depotformulering» og «seponert testlegemiddel».

## 2.5 Statistiske analyser

Det primære formålet med studien var å se om genetiske variasjoner i CYP2D6 var assosiert med byttefrekvensen (som en terapiviktindikator) av legemidlene risperidon, haloperidol, perfenazin og zuklopentiksol.

For å evaluere betydningen av de ulike polymorfismene i *CYP2D6* for serumkonsentrasjonene av de aktuelle legemidlene ble studiepopulasjonen kategorisert i henhold til genotypene EM, IM, PM og UM. Genotypene til *CYP2D6* ble stratifisert i undergrupper etter allel-type. Ved *CYP2D6* ble pasienter klassifisert som PM dersom individet hadde to defekte alleler, eller ett defekt og ett redusert allel (*def*: et variantallel med påvist \*3, \*4, \*5 eller \*6 mutasjon som koder for defekt enzymaktivitet i *CYP2D6*, *red*: et variantallel med påvist \*9, \*10 eller \*41 mutasjon som koder for redusert enzymaktivitet), IM *red/red* eller *\*1/def*, EM *\*1/\*1* eller *\*1/red*, og UM dersom flere enn 2 aktive allelkopier.

**Tabell 3:** Ulike allelvarianter i *CYP2D6* som måles hos SFP, og deres betydning i forhold til enzymaktiviteten.

Enzymaktivitet	<i>CYP2D6</i> allelvariant
Normal	*1
Redusert	*9, *10, *41
Defekt	*3, *4, *5, *6

For detaljert liste over *CYP2D6* alleler, se ref. (86).

**Tabell 4:** Sammenheng mellom genotyper i *CYP2D6* og uttrykt fenotype hos individer. *Red* (redusert) koder for nedsatt metabolisme (\*9, 10, 41) og *def* (defensiv) koder for null-metabolisme (\*3, 4, 5, 6).

	EM	IM	PM	UM
<b><i>CYP2D6</i>-</b>	<i>*1/*1</i>	<i>red/red</i>	<i>red/def</i>	<i>*1/*1</i>
<b>genotype</b>	<i>*1/red</i>	<i>*1/def</i>	<i>def/def</i>	(>2 genkopier)

Betydningen av genotype for byttefrekvens av de ulike antipsykotika ble undersøkt i SPSS ved hjelp av Fishers Exact test. «Ikke bytte» og «bytte» med tilhørende undergrupper, *CYP2D6*-genotype og kjønn ble satt opp som kategoriske variabler, mens kontinuerlig variabel var alder.

Initialt ble farmakokinetikken til de ulike legemidlene analysert. Siden datasettene i denne studien inkluderer flere målinger per pasient (korrelerte observasjoner), ble generaliserte lineære «mixed-modell» brukt som statistisk analysemetode i SPSS. Kategoriske variabler var *CYP2D6*-genotype og kjønn, mens alder, tidsdifferansen mellom siste dose og prøvetaking, C/D-ratio og absolutt serumkonsentrasjon var kontinuerlige variabler. Modellen isolerer effekten av hver enkelt forklaringsvariabel som inkluderes i analysen. Alder, kjønn,

tidsdifferansen mellom siste dose og prøvetaking ble inkludert i modellene som kovariat. Alle verdier ble i forkant av «mixed-model» analysen logaritmisk transformert for å tilegne tilnærmet normalfordeling og tilbaketransformert til opprinnelig skala etter analysen.

Til slutt ville vi undersøke hvor mye antipsykotika som gjennomsnittlig blir analysert i testgruppen mot kontrollgruppen. Det ble utført en t-test og en ikke-parametrisk test (Mann-Whitneys U-test), for å vise antipsykotikahistorikk innad i testgruppene, både enkeltvis og samlet, mot kontrollgruppen.

De statistiske analysene ble utført med programvaren SPSS («IBM SPSS Statistics» versjon 22). P-verdier  $<0.05$  ble ansett som statistisk signifikante. Alle p-verdier er bonferroni-korrigert. Bonferroni tar høyde for multippel testing da variablene her har flere nivåer enn to (UM, EM, IM og PM).

## **2.6 Etiske betraktninger**

Prosjektet ble godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK-referansenummer: 2017/1857-3). Siden studien er retrospektiv og tar utgangspunkt i eksisterende helseopplysninger som en del av klinisk oppfølging av legemiddelbehandling, er det liten risiko eller belastning knyttet til anskaffelse (uthenting) av datagrunnlaget i dette prosjektet. På bakgrunn av dette ble studien godkjent av REK uten behov for å innhente samtykke fra den enkelte pasient som analyseresultatene stammet fra.

For å ivareta personvernmessige hensyn, ble det laget en aidentifisert versjon av datafilen før resultatbearbeidingen. Etter vår oppfatning innebærer ikke gjennomføring av studien at pasientens velferd og integritet vil påvirkes negativt. Kunnskapen som fremkommer av studien vil derimot kunne ansees å ha stor potensiell nytteverdi med tanke på mer sikker og bedre bruk av antipsykotika hos pasienter som mottar disse legemidlene.

## 3 Resultater

### 3.1 Demografiske data

Studien inkluderer totalt 1436 pasienter med tilhørende 3471 serumkonsentrasjonsmålinger (tabell 5). Det ble inkludert flest pasienter med to eller flere serumkonsentrasjonsmålinger av risperidon (n=522), og antall målinger per pasient var høyest for brukere i samme gruppe (tabell 5). Studiepopulasjonen bestod for det meste av voksne pasienter med en median alder rundt 40 år, mens i haloperidolgruppen var det flest eldre med en median alder på 68 år. Det var marginalt flere kvinner (51%) enn menn inkludert i studien, men i haloperidolgruppen var andelen kvinner noe høyere (63%) enn i de andre gruppene.

**Tabell 5:** Demografiske data over studiepopulasjonen.

	Studiepopulasjon	Testgrupper				Kontrollgruppe
		Risperidon	Haloperidol	Perfenazin	Zuklopentiksol	Olanzapin
Antall pasienter, n (Antall målinger, n)	1436 (3471)	522 (1381)	73 (221)	64 (284)	134 (404)	643 (1181)
Antall kvinner, n (%)	738 (51)	277 (53)	46 (63)	32 (50)	70 (52)	313 (49)
Median, alder (min-max)	43 (8-97)	39 (8-93)	68 (20-97)	45 (18-80)	47 (19-89)	43 (13-97)
<i>CYP2D6</i> -genotype						
Antall EM, n (%)	754 (53)	255 (49)	41 (56)	34 (53)	76 (57)	348 (54)
Antall IM, n (%)	464 (32)	181 (35)	18 (25)	20 (31)	43 (32)	202 (31)
Antall PM, n (%)	183 (13)	73 (14)	13 (18)	9 (14)	13 (10)	75 (12)
Antall UM, n (%)	35 (2)	13 (2)	1 (1)	1 (2)	2 (1)	18 (3)
Røyk, n (%)	119 (18)					119 (18)
Ikke-røyk, n (%)	121 (19)	-	-	-	-	121 (19)
Ikke besvart, n (%)	403 (63)					403 (63)

EM, raske omsettere; IM, intermediære omsettere; PM, langsomme omsettere; UM, ultrasaske omsettere.

Raske omsettere (EM) utgjorde 53 % av studiepopulasjonen og var, som forventet, den største gruppen blant testlegemidler og i kontrollgruppen. Intermediære omsettere (IM) utgjorde 32 % av totalen i studiematerialet. Langsomme omsettere (PM) utgjorde 13 % av pasientene, samt et sprik på 10-18 % i de ulike legemiddelgruppene. Ultrasaske omsettere (UM) utgjorde 2 % av pasientene.



TDM-historikken til 1436 pasienter ble gjennomgått for å påvise evt. bytte av antipsykotika. Tre eksempler på TDM-historikk hvor det ble påvist legemiddelbytte er angitt i tabell a, b og c (under). Tabellene illustrerer ulike typer av legemiddelbytte som ble registrert basert på gjennomgang av TDM-historikk. Registrert legemiddelbytte er uthevet. Tabell a er kategorisert som «bytte til annet p.o. antipsykotika», tabell b og c ble henholdsvis definert som «bytte til klozapin» og «bytte til depotformulering».

**Tabell a:**

Dato	Antipsykotika-historikk (Kvinne, født 1966)			Genotyping
	s-aripirazol	s-haloperidol	risperidon total	
06.12.10	306 nmol/L	-	-	✓
30.11.11	221 nmol/L	-	-	
18.09.12	363 nmol/L	-	-	
03.02.15				
03.02.15	-	6 nmol/L	-	
03.08.15	-	-	<b>39 nmol/L</b>	
04.04.16	-	-	103 nmol/L	

**Tabell b:**

Dato	Antipsykotika-historikk (Kvinne, født 1971)				Genotyping
	s-klorprotiksen	s-olanzapin	risperidon total	s-klozapin	
31.05.10	24 nmol/L	167 nmol/L	25 nmol/L	-	✓
25.02.11	15 nmol/L	141 nmol/L	34 nmol/L	-	
17.12.12	23 nmol/L	251 nmol/L	64 nmol/L	-	
14.02.13					
15.11.13	65 nmol/L	499 nmol/L	172nmol/L	-	
14.10.15	17 nmol/L	258 nmol/L	75 nmol/L	-	
30.12.15	-	-	-	<b>1277 nmol/L</b>	

**Tabell c:**

Dato	Antipsykotika-historikk (Kvinne, født 1990)				Genotyping
	s-klorprotiksen	s-olanzapin	s-zuklopentiksøl	s-zuklopentiksøl depot	
15.11.10	22 nmol/L	394 nmol/L	-	-	✓
23.02.11					
29.03.11	-	115 nmol/L	-	-	
06.05.11	-	122 nmol/L	35 nmol/L	-	
22.09.11	-	-	-	<b>16 nmol/L</b>	
08.05.12	-	-	-	32 nmol/L	

### 3.2 Farmakokinetiske data

Farmakokinetikken til legemidlene risperidon, haloperidol, perfenazin og zuklopentiksøl ble innledningsvis testet. Dose-justerte serumkonsentrasjoner (C/D-ratio) av overnevnte antipsykotika ble sammenlignet hos de ulike *CYP2D6*-genotypene ved hjelp av lineær «mixed-model» (tabell 6).

**Tabell 6:** Viser estimert C/D-ratio (nM/mg) for *CYP2D6*-genotyper som er inkludert i studien hos testgruppen (*CYP2D6*-substrater) og kontrollgruppen.

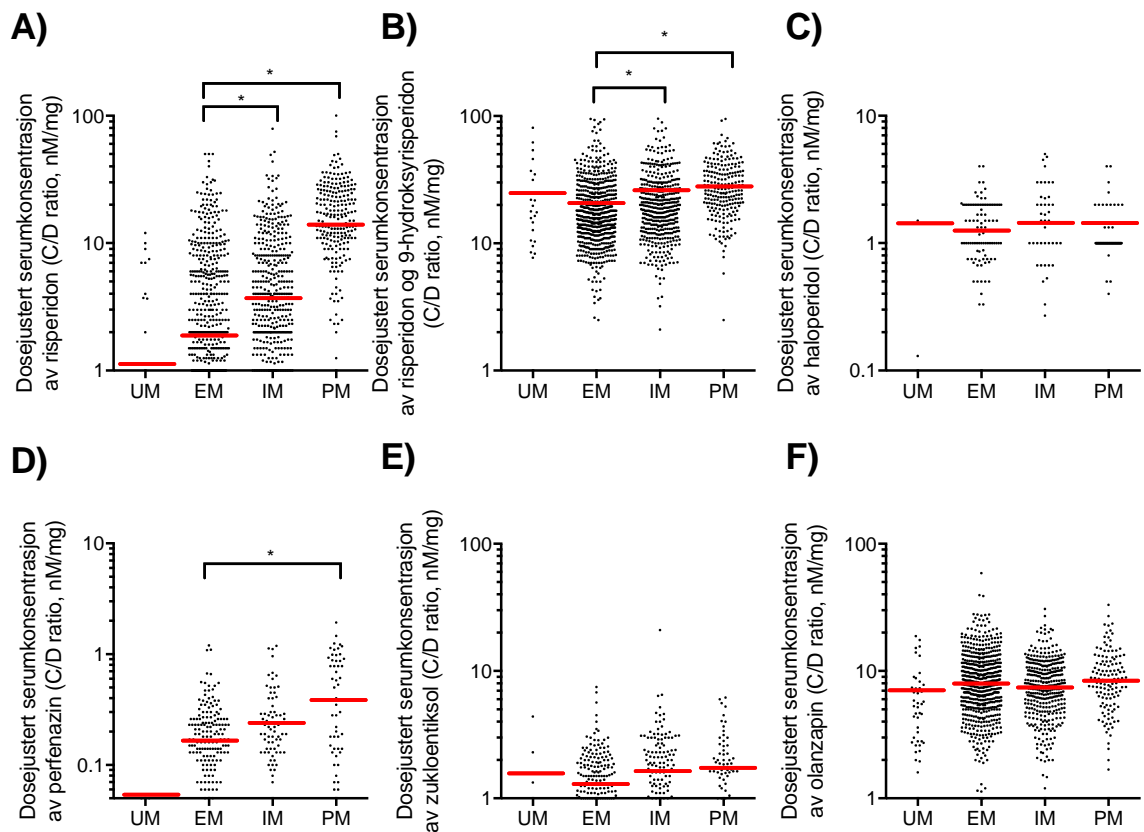
	Testgrupper ( <i>CYP2D6</i> -substrater)										Kontroll-gruppe	
	Risperidon (n=522)		Risperidon + 9-hydroksyrisperidon (n=522)		Haloperidol (n=73)		Perfenazin (n=64)		Zuklopentiksol (n=134)		Olanzapin (n=643)	
	C/D-ratio, nM/mg (95 % KI)	P-verdi	C/D-ratio, nM/mg (95 % KI)	P-verdi	C/D-ratio, nM/mg (95 % KI)	P-verdi	C/D-ratio, nM/mg (95 % KI)	P-verdi	C/D-ratio, nM/mg (95 % KI)	P-verdi	C/D-ratio, nM/mg (95 % KI)	P-verdi
<b><i>CYP2D6</i></b>												
EM	1,75 (1,55 – 1,99)	-	20,77 (19,1– 22,4)	-	1,24 (1,06 – 1,44)	-	0,16 (0,13 – 0,20)	-	1,24 (1,09 – 1,42)	-	7,48 (7,09 – 7,91)	-
IM	3,55 (3,05 – 4,14)	<0,001	24,28 (22,3 – 26,3)	0,049	1,40 (1,12 – 1,76)	>0,2	0,23 (0,17 – 0,30)	>0,2	1,59 (1,34 – 1,89)	0,167	7,33 (6,82 – 7,87)	>0,2
PM	13,8 (10,9 – 17,5)	<0,001	27,91 (24,8 – 30,9)	<0,001	1,40 (1,06 – 1,93)	>0,2	0,37 (0,25 – 0,56)	0,004	1,67 (1,22 – 2,29)	>0,2	7,83 (6,96 – 8,82)	>0,2
UM	1,05 (0,59 – 1,87)	>0,2	23,87 (15,9 – 31,7)	>0,2	1,40 (0,20 – 0,97)	0,075	0,05 (0,01 – 0,22)	>0,2	1,53 (0,63 – 3,69)	>0,2	6,59 (5,25 – 8,27)	>0,2
<b>Alder</b> (x år)	0,012 (0,0062 - 0,017)	<0,001	0,263 (0,203 - 0,323)	<0,001	0,002 (0,000-0,004)	0,05	-0,000 (-0,001-0,001)	>0,2	0,010 (0,001-0,019)	0,019	0,019 (0,008- 0,031)	<0,001
<b>Kjønn</b>												
Mann	2,87 (2,39 – 3,45)	-	22,78 (20,3 – 25,2)	-	0,92 (0,70, 1,20)	-	0,15 (0,10 – 0,22)	-	1,48 (1,14 – 1,92)	-	6,44 (5,96 – 6,96)	-
Kvinne	3,30 (2,73 – 4,01)	0,135	25,64 (23,1 – 28,2)	0,021	1,15 (0,90, 1,45)	0,072	0,19 (0,12 – 0,28)	0,138	1,52 (1,17 – 1,97)	>0,2	8,26 (7,62 – 8,97)	<0,001
EM, raske omsettere; IM, intermediære omsettere; PM, langsomme omsettere; UM, ultraske omsettere. Alle verdier er justert for tid mellom legemiddelinntak og prøvetaking. Analysene ble utført ved lineær «mixed-model» med EM som referansegruppe.												

Multivariatanalysen (tabell 6 og figur 8) estimerte 2,02 ( $p < 0,001$ ) og 7,89 ( $p < 0,001$ ) gangers høyere dosejusterte serumkonsentrasjoner av risperidon (modersubstans) hos IM og PM sammenlignet med EM. Det samme gjelder for risperidon + 9-hydroksyrisperidon hvor det viser 1,17 ( $p < 0,001$ ) og 1,34 ( $p < 0,001$ ) ganger så høy ratio hos IM og PM sammenlignet med EM (tabell 6, figur 8). I perfenazingruppen er dosejustert serumkonsentrasjon 2,31 ( $p = 0,004$ ) ganger høyere hos PM enn EM. Når det gjelder haloperidol-, zukloperitksol- og kontrollgruppen ble det ikke observert noen signifikante forskjeller i C/D ratio av de respektive antipsykotikaene mellom de ulike *CYP2D6*-genotypene ( $p > 0,05$ ).

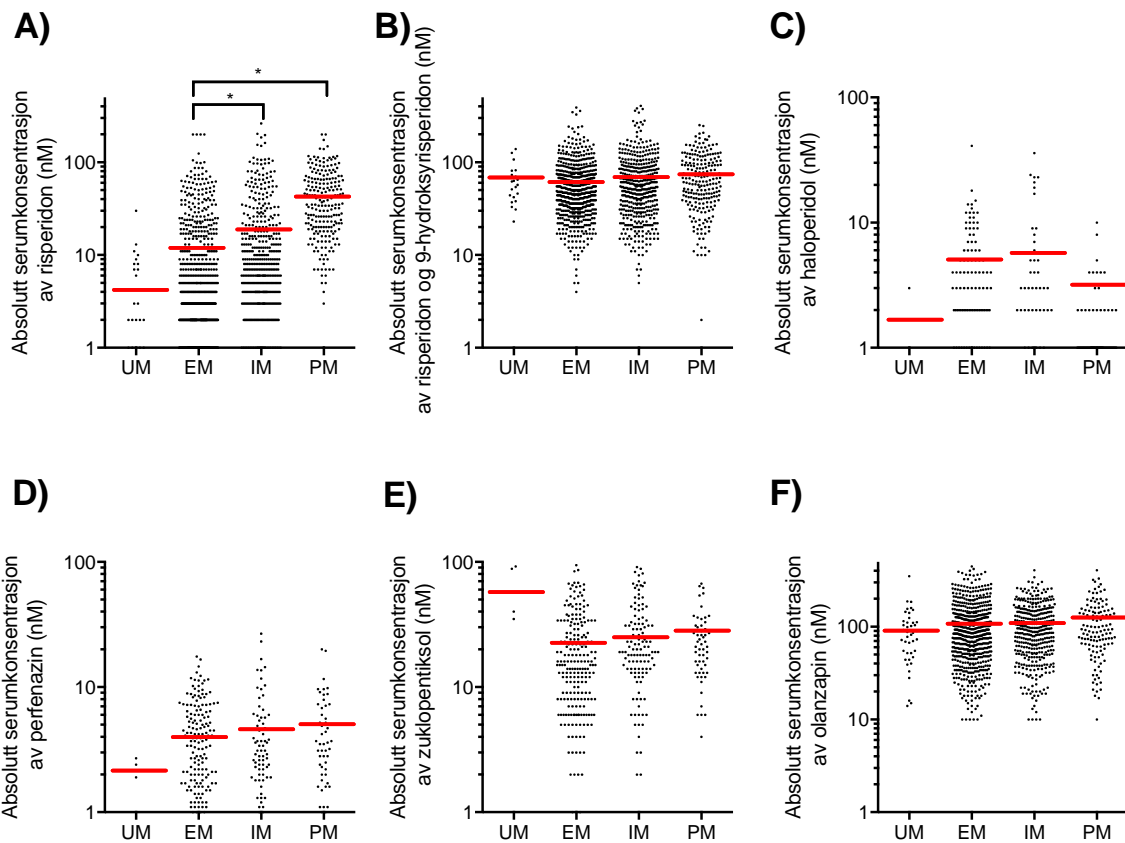
For risperidon viser økende alder en statistisk signifikant økning i C/D-ratio med 0,012 nM/mg/år. Risperidon + 9-hydroksyrisperidon (0,263 nM/mg/år;  $p < 0,001$ ) samlet ga en 21,9 gangers økning i C/D-ratio med økende alder per år sammenlignet med risperidon alene. Haloperidol viser en statistisk signifikant økning i C/D-ratio på 0,002 nM/mg/år med økende alder ( $p = 0,05$ ), mens zukloperitksol er signifikant økende med 0,010 nM/mg/år ( $p = 0,019$ ). Perfenazin viser ingen signifikante endringer med hensyn til alder, mens kontrollgruppen (olanzapin) er signifikant økende med 0,019 nM/mg/år ( $p < 0,001$ ) (tabell 6).

Kjønn viser kun signifikante forskjeller hos risperidon + 9-hydroksyrisperidon og kontrollgruppen. Kvinner har en høyere C/D-ratio enn menn med henholdsvis 1,13 og 1,28 ganger, og er tilnærmet signifikant hos pasienter som bruker haloperidol ( $p = 0,072$ ) (tabell 6).

Figur 8 og 9 viser spredningsplott for å illustrere spredningen og de estimerte gjennomsnittene i dosejusterte serumkonsentrasjoner (C/D-ratio, nM/mg) og absolutte serumkonsentrasjoner (nM) for de ulike *CYP2D6*-genotypene i alle testgrupper samt kontrollgruppen.



**Figur 8:** Dosejustert serumkonsentrasjon (C/D-ratio) av CYP2D6-substratene; risperidon (A), risperidon + 9-hydroxyrisperidon (B), haloperidol (C), perfenazin (D) og zyklopiksol (E), samt kontrollgruppe (F) hos pasienter med ulike *CYP2D6*-genotyper. Signifikante forskjeller er merket med stjerne. Røde horisontale streker marker estimerte gjennomsnittsverdier kalkulert med «mixed-model» analyse hvor prøvetidspunktet mellom siste dose og prøvetaking er inkludert som kovariat.



**Figur 9:** Absolutt serumkonsentrasjon av CYP2D6-substratene; risperidon (A), risperidon + 9-hydroxyrisperidon (B), haloperidol (C), perfenazin (D) og zuklopentiksøl (E), samt kontrollgruppe (F) hos pasienter med ulike *CYP2D6*-genotyper. Signifikante forskjeller er merket med stjerne. Røde horisontale streker marker estimerte gjennomsnittsverdier kalkulert med «mixed-model» analyse hvor prøvetidspunktet mellom siste dose og prøvetaking er inkludert som kovariat.

Den absolutte serumkonsentrasjonen av risperidon (modersubstans) er signifikant høyere med henholdsvis 1,62 ( $p=0,013$ ) og 3,51 ( $p<0,001$ ) ganger så høy ratio hos IM og PM sammenlignet med EM (figur 9). Når det gjelder risperidon + 9-hydroxyrisperidon-, haloperidol-, zuklopentiksøl-, perfenazin- og kontrollgruppen ble det ikke observert noen signifikante forskjeller i absolutt serumkonsentrasjon av de respektive antipsykotikaene mellom de ulike *CYP2D6*-genotypene ( $p>0,05$ ).

### 3.3 Byttefrekvenser i ulike *CYP2D6*-genotyper

Tabell 6 og figur 8 viser signifikante forskjeller i C/D-ratio av risperidon (modersubstans), risperidon + 9-hydroksyrisperidon, og perfenazin hos pasienter med ulik *CYP2D6*-genotype. Risperidon (modersubstans) og perfenazin fra testgruppen, og kontrollgruppen (olanzapin) ble derfor studert videre mtp. byttefrekvenser (tabell 7, 8 og 9).

**Tabell 7:** Viser total byttefrekvens, samt byttefrekvens i ulike undergrupper, hos *CYP2D6*-genotypene EM, IM, PM og UM, for risperidongruppen.

Antall pasienter (n)	EM (n=255)	IM (n=181)	P-verdi	PM (n=73)	P-verdi	UM (n=13)	P-verdi
Bytte total, n (%)	106 (42)	77 (43)	>0,2	31 (42)	>0,2	5 (38)	>0,2
Klozapin, n (%)	6 (6)	4 (5)	>0,2	0	>0,2	1 (20)	>0,2
Annet AP, n (%)	87 (82)	54 (70)	0,075	24 (77)	>0,2	3 (60)	>0,2
Depotform, n (%)	2 (2)	2 (3)	>0,2	2 (7)	>0,2	0	>0,2
Seponert test, n (%)	11 (10)	17 (22)	0,038	5 (16)	>0,2	1 (20)	>0,2

Klozapin, bytte til klozapin; Annet AP, bytte til annet p.o. antipsykotika (eksklusiv klozapin); Depotform, bytte til depotformulering; Seponert test, seponert testlegemiddel. EM, raske omsettere; IM, intermediære omsettere; PM, langsomme omsettere; UM, ultrarask omsettere.  
Analysene ble utført ved Fishers exact test med EM som referansegruppe.

Den totale byttefrekvensen hos EM, IM, PM og UM var henholdsvis 42, 43, 42 og 38 %, og det var ingen signifikante forskjeller mellom disse. Det var heller ikke forskjeller på byttefrekvens i gruppene «bytte til klozapin» eller «bytte til depotformulering» i de ulike *CYP2D6*-genotypene. «Seponert testlegemiddel», altså de som slutter på testlegemiddel, men hvor annen tilleggsbehandling videreføres, slår ut signifikant i byttefrekvens hos IM vs. EM ( $p=0,038$ ). Observert andel av pasienter som bytter vekk risperidon til et annet peroralt antipsykotika er høyere hos EM vs. IM ( $p=0,075$ ) (tabell 7).

**Tabell 8:** Viser total byttefrekvens, samt byttefrekvens i ulike undergrupper, hos *CYP2D6*-genotypene EM, IM, PM og UM, for perfenazingruppen.

Antall pasienter (n)	EM (n=34)	IM (n=20)	P-verdi	PM (n=9)	P-verdi	UM (n=1)	P-verdi
Bytte total, n (%)	23 (68)	11 (55)	>0,2	5 (56)	>0,2	0	>0,2
Klozapin, n (%)	2 (9)	1 (9)	>0,2	0	>0,2	0	ND
Annet AP, n (%)	7 (30)	5 (46)	>0,2	2 (40)	>0,2	0	ND
Depotform, n (%)	11 (48)	4 (36)	>0,2	3 (60)	>0,2	0	ND
Seponert test, n (%)	3 (13)	1 (9)	>0,2	0	>0,2	0	ND

Klozapin, bytte til klozapin; Annet AP, bytte til annet p.o. antipsykotika (eksklusiv klozapin); Depotform, bytte til depotformulering; Seponert test, seponert testlegemiddel. EM, raske omsettere; IM, intermediære omsettere; PM, langsomme omsettere; UM, ultrarask omsettere.  
Analysene ble utført ved Fishers exact test med EM som referansegruppe.  
ND: ingen data

Ingen signifikante forskjeller i byttefrekvens mellom de ulike *CYP2D6*-genotypene ble observert i perfenazingruppen. Den totale byttefrekvensen hos EM, IM og PM var henholdsvis 68, 55 og 56 %, og relativt mye høyere enn i risperidongruppen (tabell 7). Det var heller ikke forskjeller på byttefrekvens i noen av undergruppene (tabell 8).

**Tabell 9:** Viser total byttefrekvens, samt byttefrekvens i ulike undergrupper, hos *CYP2D6*-genotypene EM, IM, PM og UM, for kontrollgruppen (olanzapin).

Antall pasienter (n)	EM (n=348)	IM (n=202)	P-verdi	PM (n=75)	P-verdi	UM (n=18)	P-verdi
Bytte total, n (%)	93 (27)	72 (55)	0,034	26 (35)	>0,2	6 (33)	>0,2
Klozapin, n (%)	7 (8)	4 (5,5)	>0,2	1 (3,5)	>0,2	1 (16,5)	>0,2
Annet AP, n (%)	73 (78)	53 (74)	>0,2	22 (85)	>0,2	4 (67)	>0,2
Depotform, n (%)	2 (2)	4 (5,5)	>0,2	2 (8)	>0,2	1 (16,5)	0,173
Seponert test, n (%)	11 (12)	11 (15)	>0,2	1 (3,5)	>0,2	0	>0,2

Klozapin, bytte til klozapin; Annet AP, bytte til annet p.o. antipsykotika (eksklusiv klozapin); Depotform, bytte til depotformulering; Seponert test, seponert testlegemiddel. EM, raske omsettere; IM, intermediære omsettere; PM, langsomme omsettere; UM, ultrarask omsettere.  
Analysene ble utført ved Fishers exact test med EM som referansegruppe.

Den totale byttefrekvensen hos EM, IM, PM og UM hos kontrollgruppen var henholdsvis 27, 55, 35 og 33 %. Tabell 9 viser at det er 72 av de totalt 202 IM som bytter legemiddel i løpet av studieperioden. Total byttefrekvens viser signifikante forskjeller i IM vs. EM med ca. 200 % ( $p=0,034$ ), men det ser ikke ut til å ha videre betydning i undergruppene (tabell 9).



### 3.4 Antipsykotikahistorikk versus *CYP2D6*-genotype

**Tabell 10:** Antall påviste antipsykotika i hele studieperioden (2010-16) for testgruppen; inkluderende risperidon, haloperidol, perfenazin og zuklopentiksol, enkeltvis og samlet, mot kontrollgruppen.

	Risperidon	Haloperidol	Perfenazin	Zuklopentiksol	Testgruppen (samlet)	Kontrollgruppen	
<i>CYP2D6</i> -genotyper							P-verdi
<b>EM (n=754)</b> Mean (95% KI)	1.61 (1,41-1,80)	1.39 (0,88-1,90)	2.68 (2,05-3,31)	1.95 (1,56-2,34)	1,74 (1,58-1,90)	1,13 (0,99 - 1,28)	<0,001
<b>IM (n=464)</b> Mean (95% KI)	1.66 (1,45-1,87)	1.06 (0,43-1,68)	2.40 (1,61-3,19)	2.23 (1,70-2,77)	1,77 (1,58-1,95)	1,15 (0,97- 1,33)	<0,001
<b>PM (n=183)</b> Mean (95% KI)	1.32 (1,01-1,62)	1.69 (0,72-2,66)	1.33 (0,32-2,35)	2.54 (1,50-3,57)	1,51 (1,24-1,78)	1,27 (0,98-1,56)	>0,2
<b>UM (n=35)</b> Mean (95% KI)	1.46 (0,70-2,23)	0.00 -	4.00 -	3.00 (-9,71-15,71)	1,71 (0,96-2,45)	1,44 (0,60-2,28)	>0,2
Testgruppen: risperidon, haloperidol, perfenazin og zuklopentiksol (kan inneholde tidligere bruk av olanzapin). Kontrollgruppen: olanzapin. EM, raske omsettere; IM, intermediære omsettere; PM, langsomme omsettere; UM, ultrasnask omsettere. Analysene ble utført ved t-test med kontrollgruppen som referansegruppe.							

Det ble undersøkt om den totale bruken av alle antipsykotika i studieperioden er forskjellig mellom de ulike *CYP2D6*-genotypegruppene, i testgruppene hver for seg og samlet, mot kontrollgruppen. Siden dataene er tilnærmet normalfordelt ble det utført en t-test som viser at det er signifikante forskjeller i EM og IM. IM i testgruppen ligger høyest på antall antipsykotika brukt i studieperioden (mean: 1,77), mens EM i kontrollgruppen ligger lavest (mean: 1,13). Som vi ser utfra tabell 10 så er det perfenazin og zuklopentiksol som i størst grad er med på å gjøre forskjellen mot kontrollgruppen signifikant.

Gjennomsnittlig antall antipsykotika som hadde blitt analysert var signifikant høyere hos EM og IM i testgruppen (risperidon, haloperidol, perfenazin og zuklopentiksol) sammenlignet med kontrollgruppen (olanzapin) ( $p < 0,001$ ).

## 4 Diskusjon

### 4.1 Betydningen av *CYP2D6*-genotype for konsentrasjon av studerte antipsykotika

I litteraturen og i preparatomtalene til testlegemiddelene risperidon, haloperidol, perfenazin og zuklopentiksol er metabolismen beskrevet å involvere *CYP2D6* (26, 30, 31, 35). Genetisk betinget variasjon i *CYP2D6*-metabolisme er en viktig årsak til interindividuelle forskjeller i eksponering av mange antipsykotiske legemidler (32, 45), men den kliniske relevansen er uavklart (32).

Initialt i studien ville man finne ut om det var noen sammenheng mellom pasientenes *CYP2D6*-genotype og serumkonsentrasjonsnivåene for de ulike legemidlene. Sammenhenger mellom risperidon, perfenazin og *CYP2D6* ble bevist. EM ble brukt som referansegruppe, og PM og IM viste signifikante forskjeller hos risperidon og risperidon + 9-hydroksyrisperidon, både på dosejusterte- og absolutte serumkonsentrasjoner. Perfenazin gir utslag hos PM på dosejustert serumkonsentrasjon. Grunnen til at det ikke fantes sammenhenger mellom haloperidol og zuklopentiksol kan for eksempel være at for få pasienter ble inkludert i studien, at andre CYP-enzymmer er involvert i metabolismen, eller komorbiditet.

1,34 gangers forskjell i serumkonsentrasjon av risperidon + 9-hydroksyrisperidon mellom pasienter med henholdsvis PM og EM fenotype, er betydelig mye lavere enn det som har blitt rapportert i studier utført av Scordo et al. i 1999 og Llerena et al. i 2004 (87, 88). Utvalgsstørrelse og statistisk metodetilnærming er eksempler på faktorer som kan gi ulike resultater. Denne studien inkluderte langt flere pasienter, og dermed også *CYP2D6* PM-personer (n=73) sammenlignet med tidligere studier (87, 88). Inklusjon av et så stort pasientmateriale tillot bruk av multivariatanalyse, mens de tidligere studiene som har undersøkt betydning av *CYP2D6*-genetikk for serumkonsentrasjon av risperidon har benyttet univariatanalyser for å sammenligne subgruppene (87, 88).

Hendset et al. utførte i 2006 en studie (41) på kompleksiteten av aktive metabolitter på psykotrope legemidler i TDM-måling. Studien viser at metabolitt/legemiddel-ratioen for risperidon i plasma er 30 ganger høyere hos ultrasnårlige omsettere, UM, enn hos pasienter som mangler aktivt enzym, PM (41). Dette var ikke i tråd med denne studien (tabell 6). Siden PM har større andel av risperidon i plasma, vil de derfor kunne oppnå høyere andel risperidon i

CNS enn pasienter som er EM. Det er vist i flere studier at langsomme omsettere (PM) av risperidon har flere bivirkninger og større sannsynlighet for å avslutte behandlingen, enn raske omsettere (EM) (41, 89, 90).

I 2016 har Lisbeth et al. utført en studie (90) hvor målet var å evaluere virkningen av *CYP2D6*-polymorfismer på steady-state serumkonsentrasjoner av antipsykotika metabolisert av *CYP2D6* hos 82 psykiatriske pasienter. Selv med et lite antall pasienter per antipsykotika fremkom betydningen av *CYP2D6*-genotyping som viktig. *CYP2D6*-polymorfiene påvirker serumkonsentrasjonen av aripiprazol, haloperidol, risperidon og zuklopentiksol, og studien konkluderer derfor med viktigheten av å kombinere TDM og *CYP2D6*-genotyping i klinisk praksis (90).

En anbefaling til alle klinikere i psykiatrien ble gitt av Spina et al. i 2015 (91), etter en gjennomgang av ulike artikler og egen erfaring. Hvis pasienten bruker trisykliske antidepressiva, bør legen ha ekspertise i betydningen av *CYP2D6*- og *CYP2C19*-genotyper for legemiddeleksponering, samt TDM, for å kunne gi pasienten den mest optimale behandlingen. Videre blir det nevnt retningslinjer som anbefaler doseendringer, TDM eller alternative legemidler for bl.a. *CYP2D6*-PM som bruker venlafaksin, aripiprazol, haloperidol, risperidon eller zuklopentiksol, og *CYP2D6*-UM som bruker venlafaksin, aripiprazol, haloperidol, risperidon, zuklopentiksol eller atomoksetin (91).

Effektiviteten av perfenazin sammenlignet med annengenerasjonsantipsykotika (olanzapin, quetiapin, risperidon og ziprasidon) ble i 2005 undersøkt i en dobbelblindet studie blant 1493 schizofreni-pasienter (92). I løpet av en studieperiode på 18 måneder avbrøt 74 % av pasientene behandlingen før tiden pga. utilfredsstillende effekt. Perfenazin viste lik bivirkningstendens som quetiapin, risperidon og ziprasidon assosiert til ekstrapyramidale bivirkninger (92).

**Alder:** I denne naturalistiske studien ble alle pasienter inkludert, uavhengig av alder. Dette gir et bedre representativt bilde av befolkningen sammenlignet med kontrollerte, kliniske intervensjonsstudier med generelle strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier. Legemiddeleksponeringen (C/D-ratio) av alle antipsykotika i studien, med unntak av perfenazin, var økende med økende alder. Eldre er potensielt mer sårbare og har en økt risiko for ekstrapyramidale bivirkninger av antipsykotika, som trolig skyldes synkende dopaminnivå

i hjernen med økende alder (93). En studie utført av Aichhorn et al. i 2005 (94), på risperidon + 9-hydroksyrisperidon, konkluderte at total plasmakonsentrasjon for risperidon hos pasienter over 40 år var forhøyet sammenlignet med pasienter under 40. Forfatterne fant en lineær økning med over 30 % per tiår, noe som bidrar til å forklare en økt forekomst av bivirkninger hos eldre pasienter. Studien inkluderte 129 pasienter (18-93 år) hvor 40 % var menn og 60 % var kvinner (94).

**Kjønn:** Eksponeringen (C/D-ratio) av risperidon + 9-hydroksyrisperidon, og kontrollgruppen (olanzapin), ble vist å være signifikant høyere hos kvinner enn hos menn. For olanzapin er dette i samsvar med en tidligere studie fra 2008 (47). Kvinner viser en høyere ratio enn menn i alle testgruppene, selv om de andre gruppene ikke viser signifikante forskjeller. At kvinner har høyere serumkonsentrasjoner enn menn er et kjent fenomen blant nyere antipsykotika. En fersk studie utført i 2017 konkluderer med at kvinner har 20-30 % høyere dosejusterte serumkonsentrasjoner enn menn av quetiapin, klozapin, risperidon og olanzapin (95). Kjønnseffekten kan også ha sin årsak grunnet endret distribusjon som følge av for eksempel redusert kroppsvekt. Menn veier i snitt 16-17 % mer enn jevnaldrende kvinner (96).

Blant **utvalget i studien** utgjorde langsomme omsettere (PM) 13 % av pasientene, en dobling fra «normalen» for kaukasiere (45). Grunnen til det kan være fordi det er pasienter med terapivikt (uteblitt effekt eller bivirkninger) som i størst grad blir henvist for tettere oppfølging av blodprøver og undersøkelse av genotype. En artikkel i Tidsskriftet for Den norske legeforening (97) sier at pasienter med *CYP2D6*-bestemt langsom legemiddelomsetning (PM) får signifikant forhøyet serumkonsentrasjon av førstegenerasjonsantipsykotika som perfenazin, haloperidol og zuklopentiksol. Annengenerasjonsantipsykotika som risperidon og aripiprazol blir også påvirket (97). Ultrarask omsettere (UM) utgjorde 2 % av studiepopulasjonen, det er i det nederste sjiktet av hva som er forventet blant kaukasiere (45). UM-pasientene er i høy grad utsatt for terapivikt pga. lavere serumkonsentrasjonsmålinger, og burde blitt fulgt opp tettere med TDM.

## 4.2 Betydningen av *CYP2D6*-genotype for byttefrekvens av studerte antipsykotika

Farmakokinetiske sammenhenger mellom risperidon, perfenazin og *CYP2D6*-genotype ble bevist i denne studien, og videre analyse ift. byttefrekvens ble derfor utført på disse.

Det ble ikke observert signifikante forskjeller i byttefrekvens blant de studerte antipsykotiske legemidlene i relasjon til *CYP2D6*-genotype, med unntak av en undergruppe i risperidongruppen, IM vs. EM ( $p=0,038$ ), samt total byttegrad hos IM vs. EM i kontrollgruppen ( $p=0,034$ ). Hypotesen som lå til grunn for oppgaven ble derfor forkastet. Det er samtidig et poeng at den generelle byttefrekvensen i pasientpopulasjonen var høy med en byttegrad på rundt 40-50 %, noe som begrenser følsomheten overfor potensielle forskjeller. En interessant observasjon var at byttefrekvensen var 10-20 % høyere blant antipsykotika der *CYP2D6*-genotype var av signifikant betydning for serumkonsentrasjonen sammenlignet med kontrollgruppen (olanzapin). Selv om signifikante forskjeller i byttefrekvens mellom subgrupper med ulik *CYP2D6*-genotype ikke ble observert for risperidon, haloperidol, perfenazin eller zuklopentiksol, kan det derfor ikke utelukkes at individuell variasjon i *CYP2D6*-metabolisme er av betydning for det kliniske utfallet av behandlingen med disse legemidlene.

Betydningen av *CYP2D6*-genotype for byttefrekvens av antipsykotika har også tidligere blitt undersøkt. I en studie av Aitchison et al. publisert i 1999 (98) ble det ikke observert noen signifikant sammenheng mellom bytte av typiske antipsykotika og *CYP2D6* ultrasnake omsettere (UM) (98). Gregoor et al. publiserte i 2013 en studie (32) på et relativt stort antall pasienter ( $n=528$ ) hvor de undersøkte sammenhengen mellom *CYP2D6*-genotype og byttefrekvens av ulike antipsykotika til klozapin. I Nederland blir klozapin kun foreskrevet når pasientene ikke er responsive, eller intolerante mot minst to ulike antipsykotika. Analysen ble kun utført hos pasienter som brukte *CYP2D6*-avhengige antipsykotika. Ingen signifikante forskjeller ble funnet i fordelingen av polymorfismene blant test- og kontrollgruppen, både hos alle pasientene, og kun hos de som brukte *CYP2D6*-avhengige antipsykotika. Imidlertid ble det observert en trend som antyder en invers sammenheng mellom *CYP2D6*-genotype og bytte til klozapin. I henholdsvis caser mot kontroller var byttegraden 9,5 versus 5,1 % hos PM, og 1,3 versus 2,6 % hos UM (32).

Det er kjent fra tidligere at PM ofte får høyere serumkonsentrasjoner enn andre genotype-grupper (45). I en studie utført av Schillevoort et al. (99) ble det oppdaget at langsomme omsettere (PM) som bruker CYP2D6-avhengige antipsykotika, fire ganger oftere starter med antiparkinson-legemiddelbehandling enn raske omsettere (EM), trolig pga. økt risiko for antipsykotika-induserte, konsentrasjonsavhengige, ekstrapyramidale symptomer (99). I en annen studie, hvor det er undersøkt CYP2D6 polymorfisme og påvirkning på risperidon-behandling, bekrefter også at CYP2D6-PM får mer alvorlige bivirkninger som vektøkning og hyperprolaktinemi enn andre fenotypegrupper (38).

Betydningen av CYP2D6-genotype for utfall av risperidonbehandling har blitt undersøkt i flere studier. En studie utført av Kakihara et al. i 2005 (100) inkluderte 136 pasienter som ble diagnostisert med schizofreni og lignende diagnoser. Pasientene ble behandlet med risperidon alene, og ingen sammenheng mellom CYP2D6-genotype og kliniske forbedringsresultater ble vist. Klinisk forbedring ble evaluert ved bruk av diagnosekriteriene PANSS. Samme studie konkluderte med at det ikke var korrelasjon mellom plasmakonsentrasjonen for aktiv del (risperidon + 9-hydroksyrisperidon) og prosentvis forbedring av total PANSS-score. Det blir nevnt at plasmakonsentrasjonen for aktiv del kan spille en rolle mtp. ekstrapyramidale bivirkninger (100). Tilsvarende konklusjon ble gjort i en annen studie fra 2010 (101), hvor forbedringen av symptomer hos 83 schizofreni-pasienter ikke var relatert til variasjoner i CYP2D6-genotype og bruk av risperidon. Pasientene viste signifikant forbedring i positive og generelle symptomer, men ikke forbundet med genetiske variasjoner som antatt (101). En nyere studie fra 2013 (102) viste motstridende funn, og viste således signifikante sammenhenger mellom CYP2D6-polymorfisme og klinisk forbedring ved bruk av risperidon. CYP2D6-PM viste en statistisk signifikant klinisk forbedring i total PANSS-score sammenlignet med EM (66,7 vs. 8,1 %,  $p=0,011$ ). Ulempen med denne studien var at det var få deltakere, men styrken var imidlertid nok til å konkludere med total PANSS-forbedring (102).

Flere tidligere studier har også undersøkt betydningen av genetiske forskjeller i CYP-metabolisme for behandlingsutfall av antidepressiva, der CYP2D6 og/eller CYP2C19 generelt spiller en stor rolle i metabolismen. En studie utført i 2008 viste at risikoen for å bytte fra trisykliske antidepressiva til annen behandling, var signifikant høyere for CYP2D6 PM (\*4/\*4) sammenlignet med EM (\*1/\*1) (103). Jukic et al. har nylig publisert en studie (104) hvor det er undersøkt betydningen av CYP2C19-genotype på eksponering og byttefrekvens

(terapisvikt) av escitalopram, som er et mye brukt antidepressivum. Studien inkluderte 2087 pasienter, og det ble konkludert med at *CYP2C19*-genotype hadde betydelig innvirkning på eksponering og byttefrekvens av escitalopram. Bytte fra escitalopram til et annet antidepressivt middel innen 1 år var om lag 3 ganger hyppigere blant *CYP2C19* PM og UM sammenlignet med EM (referansegruppe) (104). Byttefrekvensen på 1 års basis var ca. 10 % blant *CYP2C19* EM i studien med escitalopram, altså vesentlig lavere enn for tilsvarende referansegrupper i denne antipsykotika-studien. En lavere byttefrekvens i referansegruppen (EM) øker følsomheten for å påvise forskjeller sammenlignet med PM eller UM, noe som kan være en forklaring på at studieresultater med antidepressiva er mer konsistente enn antipsykotika vedrørende betydning av CYP-genotype for byttefrekvens av aktuelle legemidler.

I denne studien ble det undersøkt om totalt antall målte antipsykotika er forskjellig mellom de ulike *CYP2D6*-genotypegruppene, i testgruppene hver for seg og samlet, mot kontrollgruppen. Det ser ut som det er en høyere grad av polyfarmasi i testgruppen, uavhengig av genotype. Testgruppen har et høyere gjennomsnittlig antall målte antipsykotika i forhold til kontrollgruppen, og forskjellen er signifikant hos raske omsettere (EM) og intermediære omsettere (IM) ( $p < 0,001$ ). Da vi så på testgruppen hver for seg, så vi at det var perfenazin og zuklopentiksol som i størst grad er med på å gjøre forskjellen mot kontrollgruppen signifikant.

### **4.3 Metodologiske betraktninger**

Inklusjon av et stort antall pasienter ( $n=1436$ ), hvorav mange med multiple serumkonsentrasjonsmålinger, tillot bruk av «mixed-model» multivariatanalyse som metode for statistisk evaluering av betydningen av genetisk betinget *CYP2D6*-fenotype for serumkonsentrasjonen av aktuelle antipsykotika. Fordelen med «mixed-model» multivariatanalyse er at den korrigerer for andre variabler (for eksempel alder og kjønn), samtidig som den kan inkludere flere prøver per pasient og således kontrollerer for de intraindividuelle variasjonene i serumkonsentrasjonen.

I farmakokinetiske studier kan bruk av data fra serumkonsentrasjonsmålinger være opphav til enkelte metodologiske svakheter. Det er begrenset kontroll på en rekke faktorer som kan

påvirke dosejusterte serumkonsentrasjoner for legemidlene og deres metabolitter; compliance, komedisinering, komorbiditet og kroppsvekt. I denne studien har det kun blitt sett på farmakokinetiske forskjeller og bytte av legemidler, men ikke hvordan det faktisk går med pasientene i etterkant. Manglende kontroll med etterlevelse er et problem når det gjelder psykiske lidelser. En tverrsnittstudie utført av Bitter et al. i 2015 (105), hvor 262 schizofrenipasienter (>18 år) deltok, fikk til svar at 29,1 % av pasientene ikke tok sitt antipsykotikum som foreskrevet. Studien konkluderte med at nivået av innsikt og samsvar er sterkt forbundet, og bør bedres for å opprettholde en god compliance (105). Dessuten er det vist at tidlig psykosedebut er assosiert med flere komorbide tilstander enn sen psykosedebut (106). De vanligste differensialdiagnosene ved tidlig debut av schizofreni er blant andre affektive lidelser, depresjon og tvangslidelser (6).

Samtidig inntak av ulike matvarer, kosttilskudd og alkohol er eksempler som på hva som kan være med på å påvirke absorpsjon og omdanning av legemidler. Serumkonsentrasjonsmålinger foretas ofte hos pasienter som opplever terapivikt, bivirkninger, eller ved manglende etterlevelse (79). Tallmaterialet i studien kan derfor inneholde en skjevhet mot pasienter som har opplevd en eller flere av disse faktorene. En ufullstendig oversikt over sykdommer, legemiddelbruk og eventuelle andre faktorer kan påvirke resultatene av studien. Informasjon om de inkluderte pasientene var basert på TDM-rekvisisjoner fra lege, og utfylling og nøyaktighet er ulik fra rekvirent til rekvirent. Pasienter som får målt serumkonsentrasjonen er ikke alltid representative for hele pasientpopulasjonen som bruker legemidlene. Dette kan henge sammen med at pasientene som er henvist til SFP ofte er de som sliter mest med å finne optimal behandling ift. sine psykiske plager.

En annen svakhet med observasjonsstudier er mangel på innflytelse underveis, slik som man har i kliniske kontrollerte studier. Denne studien er basert på lagrede serumprøver fra pasienter behandlet med antipsykotika. Flere av de inkluderte pasientene kan ha blitt behandlet med interagerende legemidler med innvirkning på CYP2D6. I kliniske kontrollerte studier har man generelt god kontroll på denne typen faktorer. Disse og andre ukontrollerte faktorer representerer potensielle feilkilder, som kan påvirke resultatene av studien. Samtidig er det grunn til å tro at det store datamaterialet i studien har kompensert for denne typen feilkilder.



En fordel med designet til denne studien er at pasientene ikke utsettes for ekstra belastning ved for eksempel å administrere unødvendige legemidler, eller ta ekstra blodprøver. Naturalistiske data vil gi en annen tilnærming til virkeligheten enn data fra randomiserte, kontrollerte, kliniske studier. Datamaterialet i kliniske studier er ofte basert på et begrenset antall friske, frivillige deltakere, mens i denne studien ble populasjonen hentet fra en «reell» livssituasjon. Bruk av data fra rutinemessig innhentede prøver, vil gjenspeile vanlig klinisk praksis i langt større grad enn kontrollerte studier. Antatt «støy» i naturalistiske data vil bidra til å redusere muligheten for falske positive funn, altså det å oppdage en sammenheng som i virkeligheten ikke er tilstede. Ved å innhente data fra TDM-databaser kan man inkludere flere personer enn hva man kan i kliniske studier. Stort pasientantall (n=1436) vil antagelig korrigere for en del av feilkildene. Det er antatt at resultater fra observasjonsstudier vil styrkes dersom andre rapporterer samme funn, funnene har en troverdig biologisk forklaringsmodell, og kjente mellomliggende årsaker er tatt med i vurderingen.

## 5 Konklusjon

Hypotesen vår om at langsomme- og ultraraskе omsettere (PM og UM) bytter oftere antipsykotikabehandling enn raske omsettere stemte ikke overens med resultatene i denne studien. Resultatene viste ingen signifikante sammenhenger mellom *CYP2D6*-genotype og byttefrekvenser av de studerte antipsykotika (risperidon, haloperidol, perfenazin og zuklopentiksol). Dette tyder på at *CYP2D6*-genotype i seg selv ikke er en risikofaktor for terapivikt av antipsykotika, og det kan virke som at pasienter bytter behandling på bakgrunn av andre grunner enn *CYP2D6*. *CYP2D6*-genotype viste seg derimot å ha betydning for farmakokinetikken, hvor det viste signifikante forskjeller for PM og IM vs. EM for risperidon og risperidon + 9-hydroksyrisperidon, samt for PM som hadde målt perfenazin.

En viktig observasjon i studien, selv om ikke hypotesen ble innfridd, er at generell byttefrekvens er relativt høy i pasientgruppen som ble studert. Høy byttefrekvens sier noe om hvordan klinikken kan se ut, og at dette er en vanskelig pasientgruppe å behandle.

Psykiatrisk legemiddelterapi er karakterisert som store interindividuelle forskjeller i legemiddelrespons og doseringsregime. Persontilpasset medisin åpner viktige perspektiver, og gir størst sjanse for effekt. En enkelt blodprøve er det som skal til for å hjelpe til å skreddersy dosen til hver enkelt pasient. Samtidig skåner man pasientene for å teste ut mange ulike antipsykotika før de finner den som passer best. En rekke ulike ikke-genetiske faktorer som for eksempel samtidig bruk av kosttilskudd, andre legemidler, røyking og vekt kan påvirke responsen på legemiddelet, og bør tas høyde for hvis man vil undersøke hypotesen videre i en klinisk hverdag.

## Referanseliste

1. Malt U. Psykiske lidelser. 2016 [updated 13.09.2016].  
[https://sml.snl.no/psykiske\\_lidelser](https://sml.snl.no/psykiske_lidelser).(Sisert: 23.02.18)
2. Folkehelseinstituttet, Fakta om psykiske plager og lidelser hos voksne (faktaark) 2011  
<https://www.fhi.no/fp/psykiskhelse/psykiskhelse/psykiske-plager-og-lidelser-hos-vok/>.  
(Sisert: 22.03.18)
3. Mykletun A KA, Mathiesen KS. Psykiske lidelser i Norge: et folkehelseperspektiv.: Nasjonalt Folkehelseinstitutt.; 2009 <https://www.fhi.no/publ/eldre/psykiske-lidelser-i-norge-et-folkeh/>.(Sisert: 23.02.18)
4. NAV, Legemeldte sykefravær etter diagnose (2013-2017) 2017  
<file:///Users/kariannehodt/Downloads/SYFRA560%20Legemeldt%20sykefravaer%20etter%20diagnose.%20Kvartal.pdf>. (Sisert: 23.02.18)
5. Norsk Legemiddelhåndbok. Terapikapitler, Psykotiske lidelser [updated 22.12.15].  
<http://legemiddelhandboka.no/Terapi/8371>. (Sisert: 26.12.17)
6. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer. Utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. 2013  
<https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/326/Nasjonal-faglig-retningslinje-for-utredning-behandling-og-oppfolging-av-personer-med-psykoselidelser-IS-1957.pdf>. (Sisert: 07.04.18)
7. Stahl SM. Essential psychopharmacology : neuroscientific basis and practical applications. 2nd ed. ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
8. Norsk Legemiddelhåndbok. Terapikapitler, Bipolar lidelse [updated 16.11.17].  
<http://legemiddelhandboka.no/Terapi/8676>. (Sisert: 07.05.18)
9. Helsedirektoratet, Nasjonal fagleg retningslinje for utgreiing og behandling av bipolare lidingar. 2012 [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no). (Sisert: 11.01.18)
10. Sanchez-Martin A, Sanchez-Iglesias S, Garcia-Berrocal B, Lorenzo C, Gaedigk A, Isidoro-Garcia M. Pharmacogenetics to prevent maniac affective switching with treatment for bipolar disorder: CYP2D6. Pharmacogenomics. 2016;17(12):1291-3.
11. Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. Neuron. 2000;28(2):325-34.
12. Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. BMJ (Clinical research ed). 2007;335(7610):91-5.

13. Helsebiblioteket, Schizofreni. 2015  
<http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/psykisk-helse/schizofreni>. (Sitert: 10.04.18)
14. Johannessen JO. Schizofreni - Omfang og betydning.  
<https://tidsskriftet.no/2002/08/tema-schizofreni/schizofreni-omfang-og-betydning>. 2002. (Sitert: 10.04.18)
15. Norsk Helseinformatikk. Schizofreni - omfang og betydning. 2018  
<https://nhi.no/sykdommer/psykisk-helse/schizofreni/schizofreni-forekomst/?page=1>. (Sitert: 11.05.18)
16. Folkehelseinstituttet, Reseptregisteret 2017 [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no). (Sitert: 11.03.18)
17. Lingjærde O. Psykofarmaka : medikamentell behandling av psykiske lidelser. 5. utg. ed. Kristiansand: Høyskoleforl.; 2006.
18. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2003;27(7):1159-72.
19. Norsk Legemiddelhåndbok. Legemiddelkapitler, Antipsykotika [updated 11.09.17.:  
<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/52082>. (Sitert: 26.12.17)
20. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): Rationale and standardisation. *British Journal of Psychiatry*. 1989;155(7):59-65.
21. Briles JJ, Rosenberg DR, Brooks BA, Roberts MW, Diwadkar VA. Review of the Safety of Second-Generation Antipsychotics: Are They Really “Atypically” Safe for Youth and Adults? *The Primary Care Companion to CNS Disorders*. 2012;14(3):PCC.11r01298.
22. Rattehalli RD, Jayaram MB, Smith M. Risperidone versus placebo for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1):Cd006918.
23. Andreassen OA, Bentsen H. [Metabolic and cardiovascular adverse effects of modern antipsychotic agents]. *Tidsskriftet Den norske legeforening*. 2004;124(2):181-2.
24. Wenthur CJ, Lindsley CW. Classics in chemical neuroscience: clozapine. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4(7):1018-25.
25. Norsk Helseinformatikk. Antipsykotika. <https://nhi.no/sykdommer/psykisk-helse/legemidler/antipsykotika/>. (Sitert: 26.12.17)

26. Statens Legemiddelverk. SPC, Haldol.  
[https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-04204.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-04204.pdf).  
(Sisert: 14.01.18)
27. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2013;382(9896):951-62.
28. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug metabolism reviews*. 2009;41(2):89-295.
29. Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clinical pharmacokinetics*. 2002;41(7):453-70.
30. Statens Legemiddelverk. SPC, Trilafon.  
[https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07128.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07128.pdf).  
(Sisert: 14.01.18)
31. Statens Legemiddelverk. SPC, Cisordinol.  
[https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06777.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06777.pdf).  
(Sisert: 14.01.18)
32. Gregoor JG, van der Weide K, van der Weide J, van Megen HJ, Egberts AC, Heerdink ER. The association between CYP2D6 genotype and switching antipsychotic medication to clozapine. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(11):1927-32.
33. Statens Legemiddelverk. SPC, Leponex.  
[https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07578.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07578.pdf).  
(Sisert: 14.01.18)
34. Høiseth G, Bentsen H. Bruk av antipsykotiske depotinjeksjoner. *Tidsskriftet Den norske legeforening*. 2012. <http://tidsskriftet.no/2012/02/legemidler-i-praksis/bruk-av-antipsykotiske-depotinjeksjoner>. (Sisert: 11.01.18)
35. Statens Legemiddelverk. SPC, Risperdal.  
[https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-08037.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-08037.pdf).  
(Sisert: 14.01.18)
36. Fang J, Bourin M, Baker GB. Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 1999;359(2):147-51.

37. Dean L. Risperidone Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, Malheiro A, Rubinstein W, editors. Medical Genetics Summaries. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
38. Puangpetch A, Vanwong N, Nuntamool N, Hongkaew Y, Chamnanphon M, Sukasem C. CYP2D6 polymorphisms and their influence on risperidone treatment. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2016;9:131-47.
39. Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clinical pharmacokinetics*. 2007;46(5):359-88.
40. de Leon J, Wynn G, Sandson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. *Psychosomatics*. 2010;51(1):80-8.
41. Hendset M, Haslemo T, Rudberg I, Refsum H, Molden E. The complexity of active metabolites in therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39(4):121-7.
42. Statens Legemiddelverk. SPC, Zyprexa. [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000115/WC500055207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000115/WC500055207.pdf). (Sisert: 14.01.18)
43. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Therapeutic drug monitoring*. 2003;25(1):46-53.
44. Andersen SR, H.; Tanum, L. Bruk av psykofarmaka - bør serumkonsentrasjonen kontrolleres? 2004.
45. Spigset O. Cytokrom P-450-systemet 2001. <http://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2001--3296-8.pdf>. (Sisert: 22.12.17)
46. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS drugs*. 2013;27(12):1021-48.
47. Bigos KL, Pollock BG, Coley KC, Miller DD, Marder SR, Aravagiri M, et al. Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(2):157-65.
48. Helsebiblioteket. Up To Date. Selected adverse effects of antipsychotic medications for schizophrenia. 2018. <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PSYCH%2F82533>. (Sisert: 08.05.18)

49. Rowland M, Tozer TN, Derendorf H, Hochhaus G. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics : concepts and applications. Section 1: Therapeutic Relevance. P 4-10. 4th ed. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
50. Tracy TS, Chaudhry AS, Prasad B, Thummel KE, Schuetz EG, Zhong XB, et al. Interindividual Variability in Cytochrome P450-Mediated Drug Metabolism. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. 2016;44(3):343-51.
51. Wilkinson GR. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. New England Journal of Medicine. 2005;352(21):2211-21.
52. Rowland M, Tozer TN, Derendorf H, Hochhaus G. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics : concepts and applications. Section 12: Variability. P 333-55. 4th ed. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
53. van der Weide J, Hinrichs JW. The influence of cytochrome P450 pharmacogenetics on disposition of common antidepressant and antipsychotic medications. The Clinical biochemist Reviews. 2006;27(1):17-25.
54. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. American family physician. 2007;76(3):391-6.
55. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. Journal of internal medicine. 2001;250(3):186-200.
56. Brunton LL, Goodman LS, Gilman A. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
57. Slørdal LS, O. Grunnleggende farmakokinetikk - eliminasjon. 2005.
58. Rang HP, Dale MM. Rang and Dale's pharmacology. 7th ed. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2012.
59. Slørdal LS, O. Grunnleggende farmakokinetikk - absorpsjon 2005.  
<http://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2005--886-7.pdf>. (Sisert: 22.12.17)
60. Rowland M, Tozer TN, Derendorf H, Hochhaus G. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics : concepts and applications. Section 5: Elimination. P 111-57. 4th ed. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
61. Rowland M, Tozer TN, Derendorf H, Hochhaus G. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics : concepts and applications. Section 20: Metabolites and Drug Response. P 603-31. 4th ed. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2011.

62. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2007;81(3):429-44.
63. Hem E. Prodrugs eller prodruger? *Tidsskriftet Den norske legeforening*. 2016. <http://tidsskriftet.no/2016/11/sprakspalten/prodrugs-eller-prodruger>. (Sitert: 13.01.18)
64. Bakken GV, Molden E, Hermann M. Impact of genetic variability in CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on serum concentrations of quetiapine and N-desalkylquetiapine in psychiatric patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2015;37(2):256-61.
65. Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clinical pharmacokinetics*. 1995;29(3):192-209.
66. Rowland M, Tozer TN, Derendorf H, Hochhaus G. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics : concepts and applications*. Section 13: Genetics. 4th ed. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 357-63; 2011.
67. Rang HP, MM. D. Rang and Dale's pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2012.
68. Bozina N, Bradamante V, Lovric M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2009;60(2):217-42.
69. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annual review of medicine*. 2006;57:119-37.
70. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends in pharmacological sciences*. 2004;25(4):193-200.
71. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacology & therapeutics*. 2007;116(3):496-526.
72. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2004;369(1):23-37.



73. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & therapeutics*. 2013;138(1):103-41.
74. Owen RP, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenetics and genomics*. 2009;19(7):559-62.
75. Hiemke C, Shams M. Phenotyping and genotyping of drug metabolism to guide pharmacotherapy in psychiatry. *Current drug delivery*. 2013;10(1):46-53.
76. Ingelman-Sundberg M, Sim SC. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy; emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;396(1):90-4.
77. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Molecular diagnosis & therapy*. 2013;17(3):165-84.
78. Bentsen H. Farmakologiske undersøkelser ved bruk av antipsykotika. 2016.
79. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(6):195-235.
80. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *The Korean journal of internal medicine*. 2009;24(1):1-10.
81. Hendset M, Hermann M. [Why measure drug metabolites?]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2007;127(13):1786-8.
82. Spigset O. Farmakokinetikk og doseringsprinsipper (G2): Norsk legemiddelhandbok; 2015. <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/88526>. (Sisert: 22.03.18)
83. Johannessen SI, Landmark CJ. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(6):929-39.
84. Grundmann MK, I.; Urinovska, R. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs 2014. <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/acph.2014.64.issue-4/acph-2014-0036/acph-2014-0036.pdf>.
85. Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52 Suppl 1:45s-54s.
86. PharmVar - Pharmacogene Variation Consortium [updated 30.04.18]. <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>. (Sisert: 13.05.18)

87. Scordo MG, Spina E, Facciola G, Avenoso A, Johansson I, Dahl ML. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology*. 1999;147(3):300-5.
88. Llerena A, Berecz R, Dorado P, de la Rubia A. QTc interval, CYP2D6 and CYP2C9 genotypes and risperidone plasma concentrations. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2004;18(2):189-93.
89. Molden E, Waade RB, Hoff M, Haslemo T. Impact of Ageing on Serum Concentrations of Risperidone and Its Active Metabolite in Patients with Known CYP2D6 Genotype. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2016;119(5):470-5.
90. Lisbeth P, Vincent H, Kristof M, Bernard S, Manuel M, Hugo N. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol. *European journal of clinical pharmacology*. 2016;72(2):175-84.
91. Spina E, de Leon J. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2015;122(1):5-28.
92. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *The New England journal of medicine*. 2005;353(12):1209-23.
93. Wyller TL, K. Dosering av legemidler til gamle. *Tidsskriftet Den norske legeforening*. 2001.
94. Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Walch T, Zernig G, et al. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2005;19(4):395-401.
95. Castberg I, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O. Effects of age and gender on the serum levels of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2017;136(5):455-64.
96. Ogden CL, Fryar CD, Carroll MD, Flegal KM. Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960-2002. *Advance data*. 2004(347):1-17.
97. Andreassen OAS, V. M. Farmakogenetikk og skreddersydd behandling ved schizofreni. *Tidsskriftet Den norske legeforening*. 2006.
98. Aitchison KJ, Munro J, Wright P, Smith S, Makoff AJ, Sachse C, et al. Failure to respond to treatment with typical antipsychotics is not associated with CYP2D6

- ultrarapid hydroxylation. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;48(3):388-94.
99. Schillevoort I, de Boer A, van der Weide J, Steijns LS, Roos RA, Jansen PA, et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes and cytochrome P450 2D6 genotype: a case-control study. *Pharmacogenetics*. 2002;12(3):235-40.
  100. Kakihara S, Yoshimura R, Shinkai K, Matsumoto C, Goto M, Kaji K, et al. Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6. *International clinical psychopharmacology*. 2005;20(2):71-8.
  101. Jovanovic N, Bozina N, Lovric M, Medved V, Jakovljevic M, Peles AM. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naive patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *European journal of clinical pharmacology*. 2010;66(11):1109-17.
  102. Almoguera B, Riveiro-Alvarez R, Lopez-Castroman J, Dorado P, Vaquero-Lorenzo C, Fernandez-Piqueras J, et al. CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better response to risperidone treatment. *Pharmacogenetics and genomics*. 2013;23(11):627-30.
  103. Bijl MJ, Visser LE, Hofman A, Vulto AG, van Gelder T, Stricker BH, et al. Influence of the CYP2D6\*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(4):558-64.
  104. Jukic MM, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients. *The American journal of psychiatry*. 2018:appiajp201717050550.
  105. Bitter I, Feher L, Tenyi T, Czobor P. Treatment adherence and insight in schizophrenia. *Psychiatria Hungarica : A Magyar Pszichiatriai Tarsasag tudományos folyoirata*. 2015;30(1):18-26.
  106. NICE clinical guideline. Psychosis and schizophrenia in children and young people. NICE clinical guideline.: London: National Institute for Health and Clinical Excellence.; 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG155>. (Sitert: 29.04.18)

## Vedlegg

### Vedlegg 1: Serumkonsentrasjonsanalyse utført ved SFP

Serumkonsentrasjon av risperidon, 9-hydroksyrisperidon, haloperidol, perfenazin, zuklopentiksol og olanzapin ble bestemt med validerte analysemetoder ved SFP. Avdelingen er akkreditert etter ISO 15189-standard, og alt analysearbeid har blitt gjort av metodespesialister som del av rutinemessig terapeutisk legemiddelmonitorering. Under følger en kortfattet metodebeskrivelse for analysene som ble gjennomført.

**Prøveopparbeidelsen** ble gjort ved proteinfelling (for å fjerne proteiner slik at de ikke tetter systemet). Prøvematerialet var 500 µl serum som ble tilsatt 1000 µl felleløsning, en miks av acetonitril, metanol og internstandard (IS korrigerer for feil underveis i prøveopparbeidelsen). Hver prøve ristes i 15 sekunder, korkes og settes i fryser i 10 minutter ved -20°C. Prøvene vortexes deretter i 5 sekunder og sentrifugeres i 10 minutter ved 2°C og 4000 rpm (rotasjoner per minutt). Etter sentrifugering settes prøvene tilbake på is og omtrent 650 µl av supernatanten pipetteres over i vialer og plasseres i autosamplere (5°C).

**UPLC-MS/MS-analyse** - separasjon av analytter ble gjennomført med Aquity Ultra-high Performance Liquid Chromatography (UPLC) væskechromatograf (Waters, USA) koblet til tandem massespektrometrisk (MS/MS) detektor. Analysekolonnen var BEH RP-shield C18-kolonne (1x100 mm, 1,7 µm; Waters, USA). Mobilfase besto av ammoniumacetatbuffer (pH 4,8), 200 µl /min. Gradienteluering for risperidon og olanzapin var 18-45 % acetonitril, mens for haloperidol, perfenazin og zuklopentiksol trenger man en høyere gradienteluering, fordi disse analyttene fester seg bedre til kolonnen, og kommer derfor senere ut. Da brukes det 32,5-50 % acetonitril. Total analysetid var 5 minutter. Alle reagenser var levert av Sigma-Aldrich og Fisher Scientific.

Deteksjon ble gjort med Micromass Quattro Premier (Waters, USA) tandem massespektrometer (MS). Denne var stilt inn med multiplere reaksjonsmonitorering/multiple reaction monitoring (MRM) i ESI-positiv modus. Retensjonstider, kalibreringskurver og masseoverganger for analyttene er oppgitt i tabell x. Intra- og interdagsvariasjon for alle analytter var <15%.

**Tabell 2:** Viser retensjonstid, masseovergang (m/z) og kalibreringskurve for analyttene som er inkludert i studien; risperidon, 9-hydroksyrisperidon, haloperidol, perfenazin, zuklopentiksøl og olanzapin.

<b>Analytt</b>	<b>Retensjonstid</b>	<b>Masseovergang (m/z)</b>	<b>Kalibreringskurve/ måleområde</b>
Risperidon	1,6 min	m/z 411→191	1-100 nmol/L
Paliperidon 9- hydroksyrisperidon	1,4 min	m/z 427→207	5-150 nmol/L
Haloperidol	1,35 min	m/z 376→165	1-40 nmol/L
Perfenazin	2,5 min	m/z 404→171	0,5-15 nmol/L
Zuklopentiksøl	2,7 min	m/z 401→271	2-60 nmol/L
Olanzapin	1,5 min	m/z 313→256	10-400 mol/L

## Vedlegg 2: Farmakogenetiske analyser utført ved SFP

Isolering av DNA og farmakogenetisk analyse av kandidatgen *CYP2D6* ble utført av metodespesialister ved SFP. Under følger en kortfattet metodebeskrivelse for analysene som ble gjennomført.

DNA ble ekstrahert fra blod ved å bruke MagNA Pure LC DNA Isolation Kit I (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) på MagNA Pure LC 2.0 instrument (Roche). Dette er et automatisert system som består av instrument, data, programvare og kit med reagens. Fremgangsmåten for isolering ble utført i henhold til DNA blood cells performance-protokoll som beskrevet av produsenten (Roche Diagnostics GmbH). Prinsippet går ut på at DNA binder seg til silica-overflaten på magnetiske glasspartikler i nærvær av isopropanol og høy saltkonsentrasjon. DNAet kan separeres fra løsningen ved hjelp av en magnet. Polysakkarider og proteiner bindes ikke, men ødelegges og vaskes ut gjennom flere trinn. Rene DNA-molekyler frigjøres fra de magnetiske glasspartiklene vha. lav saltkonsentrasjon og høy temperatur.

*CYP2D6*-genotyping ble utført ved bruk av Taqman-basert real-time «Polymerase Chain Reaction» (sanntids-PCR) på Quantstudio 12 K Flex (Life technologies, Carlsbad, USA), for amplifisering (oppkopiering) av *CYP2D6*-fragmentet. *CYP2D6*\*3, \*4, \*6, \*9, \*10 og \*41 ble deretter identifisert ved hjelp av mutasjonsspesifikke Taqman®-prober (Assay Reagents Allelic Discrimination Biosystems, Foster City, CA, USA). Tilstedeværelse av *CYP2D6*-delesjon (*CYP2D6*\*5) og oppkopiering av *CYP2D6* ble identifisert ved hjelp av kopi-tallsanalyse. Fravær av muterte (ikke-funksjonelle) alleler ble tolket som det funksjonelle villtype-allelet (*CYP2D6*\*1).