

Bruk av farmakogenetiske tester i psykiatrien

Tore Haslemo^{1,2} og Vigdis Solhaug¹

1. Senter for psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus

2. Institutt for naturvitenskapelige helsefag, Oslomet – storbyuniversitetet

E-post: Tore.Haslemo@diakonpsyk.no

SAMMENDRAG

Nærmere en halv million pasienter får forskrevet antidepressiver eller antipsykotika i Norge, og det er store forskjeller i dosebehov mellom pasientene for å oppnå ønsket konsentrasjon i blodet. *CYP2C19*- og *CYP2D6*-genvarianter er vist å være knyttet til eksponering, bivirkninger og effekt av mange legemidler, og disse to enzymene er involvert i metabolismen av nesten alle antidepressiver og mange antipsykotika.

Valg av legemiddel og startdose basert på genotype er etablert for flere sentrale psykofarmaka. Dette kan bidra til bedre persontilpasset behandling. I Norge har bruken av farmakogenetiske tester i psykiatrien vært tilgjengelig i mer enn 20 år, og bruken er økende. Utfordringen i dag er å gjøre farmakogenetiske resultater tilgjengelig for helsevesenet over tid og å tilby helsepersonell tilstrekkelig informasjon og veiledning i tolkning av betydningen for legemiddelbehandlingen til den enkelte pasient.

Det foreligger veldokumenterte internasjonale doseringsanbefalinger for flere psykofarmaka basert på *CYP2C19*- og *CYP2D6*-genotype. På sikt bør slik informasjon inkluderes i preparatomtalene. Farmakogenetiske prøvesvar av kritisk betydning (PM og UM) kan nå registreres manuelt i kjernejournal, men for å sikre tilgjengelighet og klinisk nytte bør prøvesvar integreres i journal og kobles mot systemer for beslutningsstøtte.

HOVEDBUDSKAP

Majoriteten av antidepressiver og mange antipsykotika metaboliseres via de genetisk polymorfe enzymene *CYP2C19* og/eller *CYP2D6*.

Det er etablert internasjonale doseringsanbefalinger basert på genotype for flere psykofarmaka.

Farmakogenetisk informasjon av kritisk betydning (PM og UM) kan registreres i pasientens kjernejournal for livslang gjenbruk.

INNLEDNING

Effekten av mange psykofarmaka er omdiskutert, og inntil en tredjedel av pasientene som får antidepressiver avslutter et behandlingsforsøk, hovedsakelig på grunn av bivirkninger eller manglende effekt (1). Med en farmakogenetisk analyse kan man identifisere en del av disse pasientene før oppstart av behandlingen og forhindre tilfeller av terapivikt og bivirkninger. Det foregår nå en endring fra å bruke disse testene til å forklare legemiddelrelaterte problemer etter de har oppstått, til å bruke informasjonen som ledd i å persontilpasse behandlingen før oppstart. Hvordan kan vi fremover øke nytten av slike tester i legemiddelbehandling av pasienter i psykiatrien?

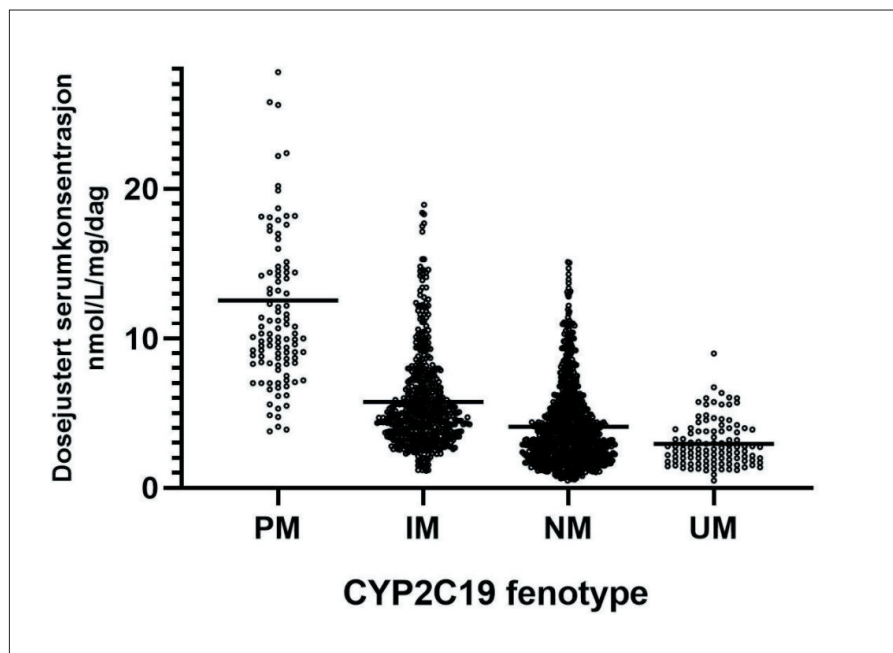
Psykiatrien er blant fagfeltene der farmakogenetiske analyser i størst grad har blitt tatt i bruk klinisk. Dette skyldes i stor grad at genetisk betinget variasjon i transportører og enzymer har avgjørende betydning for effekt og dosebehov av mange psykofarmaka. Kombinert med mangel på objektive behandlingsmål og langsomt innsettende effekt har det vært utfordrende å bruke disse legemidlene optimalt. Med sprikende behandlingsretningslinjer, betydelig bivirkningsbelastning og subjektiv vurdering av effekt er det vanskelig å vurdere hva som er hensiktsmessig legemiddelbehandling for pasienter i psykiatrien. Historisk har dette ført til at legemiddelvalg og dosering av psykofarmaka har bestått av prøving og feiling.

Begrep som *persontilpasset medisin* og *gentesting* har i økende grad blitt tatt i bruk de siste årene, og mange knytter begrepene til terapiområder som kreft og transplantasjonsmedisin. Historisk var likevel forskning på psykofarmaka viktig for utviklingen av fagfeltet, og det er førti år siden svenske forskere viste at variasjon i dosebehovet av trisykliske antidepressiver (TCA) var forårsaket av genetiske forskjeller (2). Gentestene vi omtaler i denne artikkelen har vært tilgjengelige som kliniske rutineanalyser i Norge i om lag 20 år. Stadig økende kunnskap fra forskning, klinisk erfaring, økende tilgjengelighet og lavere pris har samlet ført til økt bruk av genetisk testing i psykiatrien i mange land, inkludert Norge.

Blod-hjerne-barrieren (BBB) hindrer effektivt passasje av de fleste eksogene molekyler inn til sentralnervesystemet. Kriteriene for å krysse BBB er snevre, og molekylvekt (< 450 Da) og lipofilisitet er de viktigste faktorene (3). Dette fører til at mange psykofarmaka deler felles trekk i struktur og egenskaper og er følgelig også substrater for de samme metaboliserende enzymene. Nesten samtlige antidepressiver og mange antipsykotika metaboliseres via cytokrom P450-enzymene *CYP2C19* og *CYP2D6*. Enzymaktiviteten varierer betydelig mellom individer og for *CYP2C19* og *CYP2D6* forklarer arvelige, genetiske forskjeller mye av variasjonen.

Genvarianter (polymorfismer) kan medføre alt fra fullstendig tap av enzymaktivitet, nedsatt enzymaktivitet til økt enzymaktivitet. Basert på genotype deles en populasjon tradisjonelt i følgende fire metabolske fenotyper for *CYP2C19* og *CYP2D6*: *Normal metabolizers* (NM), det vil si personer med to funksjonelle (normale) genkopier, *intermediate metabolizers* (IM), det vil si personer med en normal og en ikke-funksjonell genkopi eller to genkopier med nedsatt funksjon, *poor metabolizers* (PM), det vil si personer med to ikke-funksjonelle genkopier og *ultrarapid metabolizers* (UM) som har > 2 funksjonelle genkopier av *CYP2D6* eller er bærere av en genvariant som koder for økt enzymaktivitet (variantallelet *CYP2C19 *17*) (4). Klassifisering av genotypen *CYP2C19*1/*17* har imidlertid variert i litteraturen (5), og en femte fenotype *rapid metabolizers* (RM) for genotypen *CYP2C19*1/*17* har blitt foreslått (6). Fordelingen av de ulike fenotypene varierer betydelig mellom grupper med ulikt geografisk opphav, men omtrent 10–20 % av kaukasiere har enten økt eller ingen enzymaktivitet for hvert av de to enzymene *CYP2C19* og *CYP2D6* (7). Ulike fenotyper har vært knyttet til terapivikt og økt bivirkningsforekomst i pasienter behandlet med antidepressiver og antipsykotika (8, 9).

Internasjonale retningslinjer for valg og dosering av legemidler basert på farmakogenetisk informasjon oppdateres etter hvert som ny kunnskap publiseres. Det er nasjonalt og internasjonalt betydelige forskjeller i



Figur 1. Individuelle dosejusterte serumkonsentrasjoner av escitalopram hos pasienter med PM, IM, NM og UM CYP2C19-fenotype. Linjene markerer gjennomsnittsverdien i hver gruppe. Egne data, tilpasset fra *Am J Psychiatry* 2018; 175: 463–70.

hvilke gener/enzymer og genvarianter som inkluderes i laboratorienes testpaneler. Dette kan også variere avhengig av hvilke pasientgrupper eller enkeltlegemidler testene rekvireres for. Samtlige retningslinjer og tilbydere av gentester inkluderer genotyping av CYP2C19 og CYP2D6, og det er bred enighet om at CYP2C19- og CYP2D6-genotype kan påvirke utfallet av legemiddelbehandling i psykiatrien (10).

Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over hvordan farmakogenetisk testing kan bidra til bedre bruk av antidepressiver og antipsykotika, og hvordan retningslinjer og støttesystemer kan sikre økt nytte av slike tester i helsevesenet til pasientens beste.

METODE/KUNNSKAPSRUNNLAG

Denne artikkelen baserer seg på ikke-systematiske litteratursøk (PubMed), gjennomgang av internasjonale konsortier og kunnskapsoppsummeringer tilgjengeliggjort på www.pharmgkb.org, samt forfatterens egen forskning og erfaring fra farmakogenetisk testing innen psykiatrisk legemiddelbehandling.

CYP-METABOLISME AV PSYKOFARMAKA

Det er i dag markedsført 20 ulike antipsykotika og 20 ulike antidepressiver i Norge, og samlet mottok om lag 460 000 pasienter resept på disse legemidlene i 2018, jamfør Reseptregisteret. For antidepressiver metaboliserer CYP2C19 og CYP2D6 samtlige selektive serotoninreopptakshemmere, alle serotonin-

og noradrenalinreopptakshemmere og samtlige trisykliske antidepressiver (11). Disse gruppene utgjør førstevalg i behandling av ulike typer depresjon og angstlidelser. Escitalopram (Ciprallex[®]) er det klart mest brukte antidepressive legemidlet i Norge, med nesten 110 000 brukere i 2018 (12). Escitalopram metaboliseres primært via CYP2C19, men også delvis via CYP2D6. Basert på data fra mer enn to tusen norske pasienter ble det i 2018 publisert en studie som viste sammenheng mellom CYP2C19-genotype, serumkonsentrasjoner og terapivikt. Pasienter som var CYP2C19 PM, hadde i gjennomsnitt fire ganger høyere serumkonsentrasjon enn pasienter som var CYP2C19 NM. Figur 1 presenterer en forenklet versjon av dataene fra studien. Andelen av pasienter med terapivikt eller bivirkninger i de ulike CYP2C19-fenotypene, målt som bytte til et annet antidepressiv innen 12 måneder etter siste konsentrasjonsmåling, var signifikant høyere blant PM og UM. Disse to gruppene byttet til et annet antidepressiv 2–3 ganger hyppigere enn pasienter med funksjonelle kopier av genet (NM) (13).

For antipsykotika er det spesielt første-generasjonspreparatene som metaboliseres via CYP2D6, samt risperidon og aripiprazol, som er hyppig brukte andregenerasjonspreparater. Selv om flere studier har vist mer bivirkninger for pasienter som er CYP2D6 PM (14, 15), har betydningen av CYP2D6-genotype for aripiprazol og risperidon vært omdiskutert. For disse legemidlene er det vist at CYP2D6 PM hadde 40–60 % høyere

serumkonsentrasjon. For risperidon ble det vist at sannsynlighet for bytte til annet antipsykotisk legemiddel innen 12 måneder var økt 2,9 og 1,9 ganger i henholdsvis CYP2D6 UM og CYP2D6 PM sammenliknet med CYP2D6 NM (16). Grunnen til at serumkonsentrasjonen øker mindre for aripiprazol og risperidon enn andre legemidler metabolisert via CYP2D6, er at disse legemidlene har farmakologisk aktive metabolitter produsert av CYP2D6 og at terapeutisk serumkonsentrasjon baserer seg på å summere metabolitten og modersubstansen.

DOSERINGSANBEFALINGER FOR ULIKE GEN-LEGEMIDDELKOMBINASJONER

Det jobbes internasjonalt med å etablere behandlingsanbefalinger basert på informasjon fra farmakogenetiske analyser, gitt som enkle behandlingsråd til klinikere for ulike legemiddel-genkombinasjoner. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) utarbeider globale evidensbaserte behandlingsanbefalinger for legemiddel-genkombinasjoner. Disse publiseres i fagfelleverderte tidsskrifter, samtidig som det tilgjengeliggjøres og oppdateres på nettsiden www.pharmgkb.org. Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) er en forskerdrivet, ikke-kommersiell nettressurs med formål om å samle farmakogenetisk informasjon. Her finner man konkrete råd for håndtering av en gitt kombinasjon av legemiddel og genotype, eller generell informasjon om genvarianter, metabolismeveier eller enkeltlegemidler. Det brukes standardisert terminologi, og kunnskapsgrunnlaget graderes etter evidens. Flere antidepressiver og antipsykotika har egne CPIC-anbefalinger (tabell 1), eller tilsvarende behandlingsanbefalinger fra Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) som følger samme mal og som også publiseres på www.pharmgkb.org. Målsettingen er implementering av farmakogenetiske testresultater i klinisk praksis, for å gi en bedre og mer personilpasset behandling av den enkelte pasient. Det finnes per i dag ingen norske retningslinjer for klinisk bruk av farmakogenetisk testing for individuell tilpassing av legemiddelbehandling i psykiatrien. Siden det eksisterer anerkjente og veldokumenterte internasjonale anbefalinger, kan og bør man benytte disse som grunnlag for implementering av farmakogenetiske analyser også i Norge. I tabell 2 vises det hvordan en tabell fra en CPIC-anbefaling kan se ut, her med escitalopram som eksempel (17).

MANGLENDE DOSEINGSANBEFALING I PREPARATOMTALER

Legemiddelmyndighetene publiserer også relevant informasjon om betydningen av farmakogenetikk for ulike legemidler, men sjelden med konkrete tiltak for håndtering av en gitt gen-legemiddelkombinasjon. Dette blir spesielt tydelig for psykofarmaka som

Tabell 1. Oversikt over antidepressiver og antipsykotika som har farmakogenetisk basert doseringsanbefaling fra CPIC eller DPWG. Publisert på www.pharmgkb.org.

Legemiddel	Doseringsanbefaling basert på genotype av
Amitriptylin	CYP2C19, CYP2D6
Aripiprazol	CYP2D6
Citalopram	CYP2C19
Klomipramin	CYP2C19, CYP2D6
Doksepin	CYP2C19, CYP2D6
Escitalopram	CYP2C19
Fluvoksamin	CYP2D6
Haloperidol	CYP2D6
Nortriptylin	CYP2D6
Paroksetin	CYP2D6
Risperidon	CYP2D6
Sertralin	CYP2C19
Trimipramin	CYP2C19, CYP2D6
Venlafaksin	CYP2D6
Zuklopentiksol	CYP2D6

har vært lenge på markedet, og som fikk markedsføringstillatelse før slike forhold ble vektlagt. Amerikanske og europeiske legemiddelmyndigheter gir også ulike råd. For aripiprazol er det i den amerikanske preparatomtalen doseringsanbefaling basert på CYP2D6-genotype, dette omtales ikke i den norske/europeiske preparatomtalen (18, 19). Det har de siste årene kommet flere retningslinjer fra de europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) som setter krav til utførelse av farmakogenetiske studier der det må forventes at genetiske forhold har betydning for legemiddeldeksponeringen (20, 21). For slike legemidler settes det også krav til at preparatomtalen skal inneholde doseringsanbefalinger basert på genotype. Som eksempel kan nevnes et nytt antipsykotikum, brekspiprazol, som fikk markedsføringstillatelse i EU i november 2018. Brekspiprazol metaboliseres til inaktive metabolitter via CYP2D6 og CYP3A4, og pasienter som er CYP2D6 PM får om

Tabell 2. Doseringsanbefaling fra CPIC ved oppstart av escitalopram basert på CYP2C19-genotype. UM = Ultrarapid metabolizer, NM = Normal metabolizer, IM = Intermediate metabolizer, PM = Poor metabolizer. For ytterligere beskrivelser, og doseringsanbefaling for andre legemidler i tabell 1, se www.pharmgkb.org.

Fenotype	Konsekvens for escitalopram	Doseringsanbefaling/ behandlingsråd
UM	Økt metabolisme sammenliknet med NM, lavere serumkonsentrasjon og økt risiko for terapivikt.	Vurder et annet tilsvarende legemiddel som ikke metaboliseres via CYP2C19.
NM	Normal metabolisme.	Bruk anbefalt startdose.
IM	Redusert metabolisme sammenliknet med NM.	Bruk anbefalt startdose.
PM	Sterkt redusert metabolisme sammenliknet med NM, høyere serumkonsentrasjon og økt risiko for bivirkninger.	Reduser startdosen med 50 % eller vurder et annet tilsvarende legemiddel som ikke metaboliseres via CYP2C19.

lag 50 % høyere eksponering av moder-subtans. I preparatomtalen er dette oversatt til spesifikke doseringsanbefalinger, der det fremgår at pasienter som er CYP2D6 PM skal ha halvparten av anbefalt dose (18). Doseringsanbefalinger basert på CYP-genotype er tilgjengelig også for flere andre antipsykotika og antidepressiver, og de siste årene har det blitt publisert studier som viser kost/nytte-effekt og bedre pasientutfall ved bruk av genotyping som verktøy for individuell dosetilpasning av antidepressiver og antipsykotika (22, 23). Det er imidlertid et problem at preparatomtalene til eldre legemidler ikke oppdateres som følge av ny forskning. Det er dermed nødvendig at helsepersonell konsulterer andre kilder enn preparatomtalen for å få oppdatert kunnskap om praktisk anvendelse av farmakogenetikk.

HVORDAN DELE OG BRUKE TESTRESULTATER FRA FARMAKOGENETISKE ANALYSER?

Resultater fra farmakogenetisk testing er gyldig for resten av pasientens levetid, og en nøkkel for å sikre at dette kommer pasienten til gode er at testresultatene tilgjengeliggjøres for alle behandlere i helsevesenet. Psykiatriske pasienter har ofte et komplekst sykdomsforløp med gjentatt autoseponering av legemiddelbehandling, residiv og reinleggelse som ofte involverer oppstart med nye legemidler og kontakt med mange ulike behandlere. Samtidig vil mange pasienter få somatiske sykdommer, der de samme enzymene med respektive genotyper spiller en tilsvarende rolle for dosebehov og behandlingsrespons. I 2018 ble det mulig å registrere de mest kritiske CYP-genotypene (PM og UM) under kategorien «kritisk informasjon» i pasien-

tens kjernejournal, men dette må per i dag registreres manuelt av pasientens lege. Dette er et skritt på veien for å sikre livslang gjenbruk av farmakogenetiske analysesvar, men i fremtiden bør slik informasjon automatisk overføres og integreres i journal slik at alle pasientens behandlere har tilgang til informasjonen. Pasientens genotype bør også kobles opp mot legemiddellisten og integreres i interaksjonsdatabaser for å varsle gen-legemiddelinteraksjoner for leger og farmasøyer. Med dagens system, der informasjonen i liten grad deles mellom behandlere, rekvireres farmakogenetiske tester gjentatte ganger for samme pasient. Dette er unødvendig ressursbruk for helsevesenet.

FARMAKOGENETISK ANALYSE FØR ELLER ETTER OPPSTART?

Praksisen rundt bruk av farmakogenetisk testing i psykiatrien varierer betydelig mellom ulike institusjoner. Lenge var farmakogenetisk testing stort sett brukt til å forklare eller identifisere legemiddelrelaterte problemer som hadde oppstått, men trenden går i økende grad mot å bruke genotyping ved oppstart av behandling for å individtilpasse og forebygge bivirkninger eller mangelfull effekt før oppstart av legemiddelbehandling. Med bakgrunn i at alvorlig psykiatrisk sykdom ofte debuterer tidlig i livet, og at mange av disse pasientene vil bruke flere psykofarmaka, er dette en pasientgruppe som kan ha nytte av genetisk testing før oppstart av behandling. Genetisk variasjon forklarer bare deler av variasjonen i serumkonsentrasjon mellom pasientene, og måling av serumkonsentrasjon etter oppstart av legemiddelbehandling kan komplementere farmakogenetiske

analyser. Det er også viktig å huske på at miljøfaktorer og legemiddelbehandling kan overstyre pasientens genotype. Oppstart med en CYP2C19-hemmer kan for eksempel være kritisk hos en pasient som får høy dosering av escitalopram for å kompensere for genetisk økt CYP2C19-enzymaktivitet.

Farmakogenetisk testing vil aldri kunne forklare all variasjon i legemiddelrespons av psykofarmaka, men representerer et betydelig steg videre fra bruk av standarddosering. Det har blitt etterlyst evidens for nytteverdien av genetisk testing i klinisk praksis, og nylig ble det publisert en metaanalyse som viser gjennomgående økt symptombedring ved bruk av antidepressiver hos genotypede pasienter versus hos ikke-genotypede pasienter (24).

Denne artikkelen har hovedfokus på enzymene CYP2C19 og CYP2D6, ettersom genene som koder for disse enzymene er avgjørende for en persons metaboliserende evne av mange psykofarmaka. For psykofarmaka som ikke metaboliseres av CYP2C19 og CYP2D6, er ofte enzymene CYP1A2 og CYP3A involvert i metabolisme. Dette gjelder for eksempel antipsykotika som klopazapin, kvetiapin og olanzapin. Det er rapportert relevante genvarianter for både CYP1A2 og CYP3A, men genvariantene forklarer bare en liten del av variasjonen i dosebehov av legemidler vi ser mellom pasientene. Dette gjør nytteverdien begrenset, spesielt om resultatene skal brukes prospektivt til å bestemme startdose. Selv om individuell variasjon i metabolisme via disse enzymene også er stor, er derfor genotyping av CYP1A2 og CYP3A av begrenset relevans for de fleste legemidler. I stedet er andre forhold som komedikasjon (legemiddelinteraksjoner) og miljøfaktorer (for eksempel alder og sigarettøyking) primært styrende for den farmakologisk variasjonen.

KONKLUSJON

Majoriteten av antidepressiver og antipsykotika metaboliseres via de genetisk polymorfe enzymene CYP2C19 og/eller CYP2D6, og genetisk variasjon i disse enzymene kan bidra til å predikere hvilke pasienter som har økt risiko for terapivikt og bivirkninger. Det finnes internasjonale doseringsanbefalinger basert på genotype for flere psykofarmaka. Denne informasjonen er foreløpig ikke inkludert i alle de aktuelle preparatomtalene. For å sikre best mulig klinisk nytte av farmakogenetiske analysesvar er det viktig å sikre tilgang til analysesvar for alle behandlere gjennom hele pasientens livsløp. I et kost-/nytte-perspektiv er dette en test som kun er nødvendig å gjøre en gang, med resultater som kan gjenbrukes resten av livet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Machado M, Iskudjian M, Ruiz I et al. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major

depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1825–37.

2. Sjoqvist F, Bertilsson L. Clinical pharmacology of antidepressant drugs: pharmacogenetics. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1984; 39: 359–72.

3. Alavijeh MS, Chishty M, Qaiser MZ et al. Drug metabolism and pharmacokinetics, the blood-brain barrier, and central nervous system drug discovery. *NeuroRx* 2005; 2: 554–71.

4. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci* 2020; 13: 116–24.

5. Bank PCD, Caudle KE, Swen JJ et al. Comparison of the Guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103: 599–618.

6. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med* 2017; 19: 215–23.

7. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 688–700.

8. Bijl MJ, Visser LE, Hofman A et al. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 558–64.

9. Kropp S, Lichtinghagen R, Winterstein K et al. Cytochrome P-450 2D6 and 2C19 polymorphisms and length of hospitalization in psychiatry. *Clin Lab* 2006; 52: 237–40.

10. Bousman CA, Hopwood M. Commercial pharmacogenetic-based decision-support tools in psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 585–90.

11. Crisafulli C, Fabbri C, Porcelli S et al. Pharmacogenetics of antidepressants. *Front Pharmacol* 2011; 2: 6.

12. Folkehelseinstituttet. www.reseptregisteret.no/ (Lest 25. mars 2020).

13. Jukic MM, Haslemo T, Molden E et al. Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 463–70.

14. de Leon J, Susce MT, Pan RM et al. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 15–27.

15. Rodriguez-Antona C, Gurwitz D, de Leon J et al. CYP2D6 genotyping for psychiatric patients treated with risperidone: considerations for cost-effectiveness studies. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 685–99.

16. Jukic MM, Smith RL, Haslemo T et al. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 418–26.

17. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98: 127–34.

18. EMA. Summary of product characteristics (SPC). (Lest 28. mars 2020). Tilgjengelig fra: www.ema.europa.eu.

19. Administration USFaD. SPC aripiprazole (Lest 25. mars 2020). Tilgjengelig fra: www.accessdata.fda.gov/drugatfd_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf.

20. EMA. Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products. Publisert: 12. desember 2011. www.ema.europa.eu (Lest 25. mars 2020).

21. EMA. Guideline on good pharmacogenomic practice. Publisert: 22 februar 2018. www.ema.europa.eu (Lest 25. mars 2020).

22. Herbild L, Andersen SE, Werge T et al. Does pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic

spectrum reduce treatment costs? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013; 113: 266–72.

23. Bousman CA, Jaksa P, Pantelis C. Systematic evaluation of commercial pharmacogenetic testing in psychiatry: a focus on CYP2D6 and CYP2C19 allele coverage and results reporting. *Pharmacogenet Genomics* 2017; 27: 387–93.

24. Fan M, Bousman CA. Commercial Pharmacogenetic Tests in Psychiatry: Do they Facilitate the Implementation of Pharmacogenetic Dosing Guidelines? *Pharmacopsychiatry* 2019.

Manuskriptet ble mottatt 2. april 2019 og godkjent 25. september 2020.