

Rasjonell bruk av farmakogenetiske tester til eldre



Espen Molden

Forskningsleder/professor

Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet sykehus/UiO

espen.molden@farmasi.uio.no



VIL HA SVAR: Ingvild Kjerkol i Ap stiller skriftlig spørsmål til

Foto: Per Corneliussen

Spør Høie om planer

Arbeiderpartiet vil ha svar om CYP fra regje

Siri Gulliksen Tømmerbakke

PUBLISERT Torsdag 07. mai 2020 - 14:00



METODEVURDERING: Bent Høie skriver i sitt svar at det er tjenesten selv som må vurdere hvilke nye metoder de ønsker å ta i bruk, inkludert nye diagnostiske verktøy som CYP-tester.

Foto: Eirin Larsen/SMK

Høie om CYP: – Jeg skal bidra til å få rammebetingelsene på plass

Helse- og omsorgsminister Bent Høie har stor tro på CYP-testing og lover å bidra til å få rammebetingelsene for økt bruk av CYP-testing på plass.

Boks 12 Farmakogenetikk – fra forskningsfront til fastlegeverktøy

Senter for psykofarmakologi ved Diakonhjemmet sykehus har i løpet av de siste 20 årene utviklet og innført farmakogenetiske analyser for presisjonsdosering av psykofarmaka. Årlig genotypes nå 10 000 prøver ved avdelingen, og antallet øker hvert år.

De genetiske undersøkelsene bidrar til økt treffsikkerhet i valg av legemiddel og dose til den enkelte pasient. Analysesvaret kan gjenbrukes gjennom hele livet og benyttes på tvers av ulike terapiområder. Informasjon fra en analyse utført i dag for persontilpasning av depresjonsbehandling, kan gjenbrukes dersom personen for eksempel får et hjerteinfarkt i framtiden og skal behandles med medikamenter som brytes ned av samme enzymsystem.

Den kliniske implementeringen er utfordrende. Senteret har vektlagt individuell fortolkning av prøvesvar, slik at den kliniske nytteverdien blir så stor som mulig. Samlokalisering av farmakogenetikk og legemiddelanalyser, i et sterkt tverrfaglig miljø med nærhet til de kliniske avdelingene, har vært viktig for å oppnå både forskningsresultater og fagutvikling.

Senter for psykofarmakologi, farmakogenetiske analyser

FARMAKOGENETISKE ANALYSER

1 EDTA- eller Citrat-rør

Gener som analyseres

CYP-analyse ☒ CYP-screening (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6)

☐ Enkelt(e) analyse(r):

Depresjon ☐ **SSRI-panel** (citalopram (Cipramil), escitalopram (Ciprallex), fluoksetin (Fontex), fluvoksamin (Fevarin), paroksetin (Seroxat), sertraline (Zoloft)) SLC6A4, CYP2D6, CYP2C19

Psykose

Epilepsi

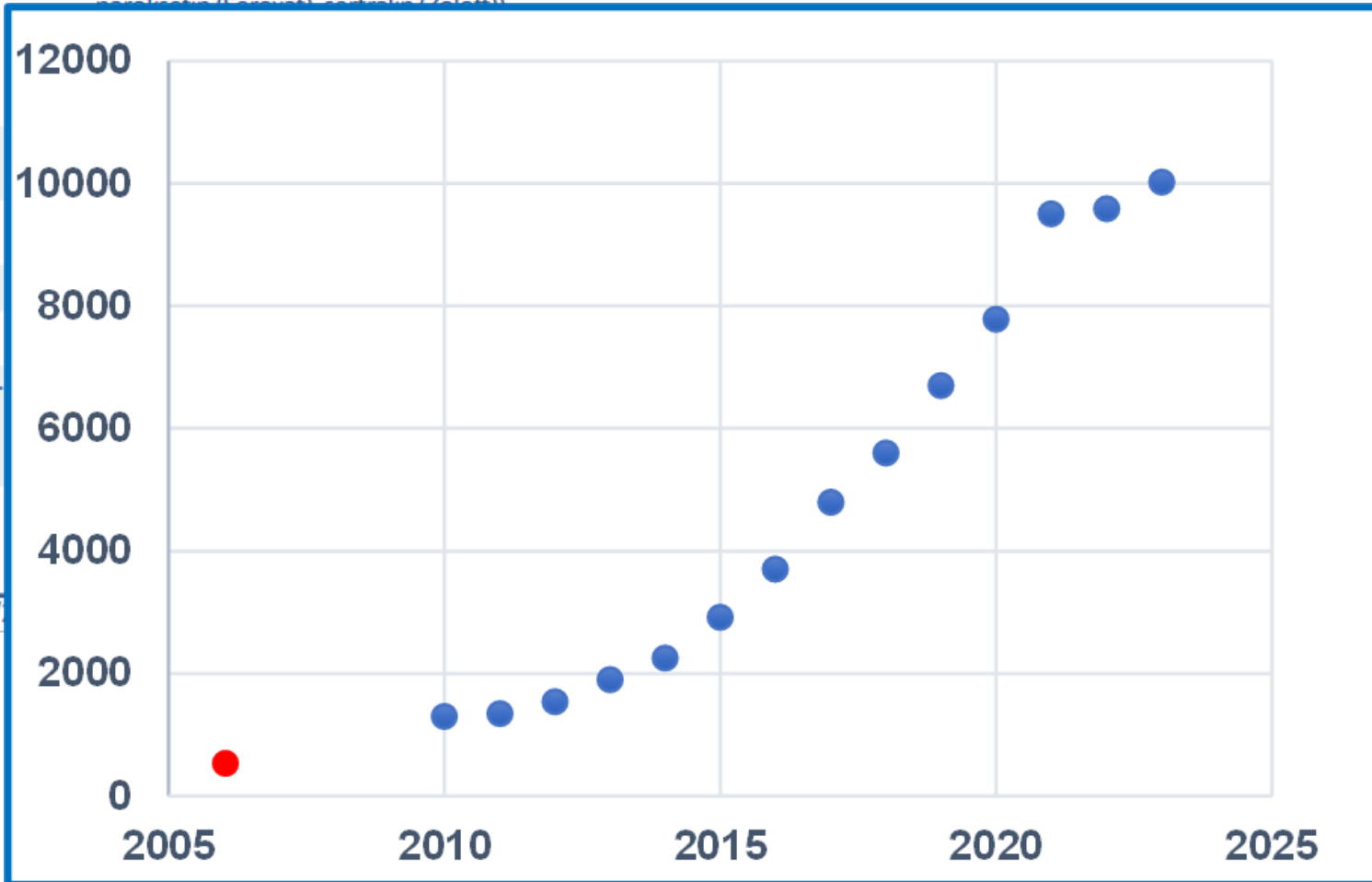
ADHD

Smerte

Hjerte/kar

Andre

Versjon: 06/



C19

C19

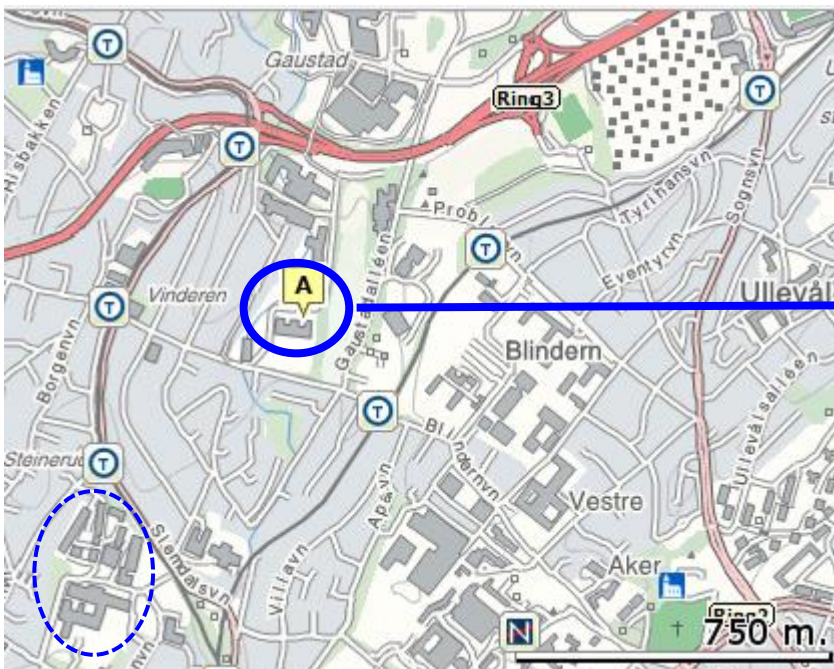
M1, COMT

C1
A5, SLCO1B1

kologi.no

Bruk farmakogenetiske analyser eldre vs. yngre?

Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet



[Anno 1926]



[Anno 2012]

Lab (serumkons./genetikk)

~60 000 pasientprøver/år

FoU

**Undervisning
Rådgivning/tolkning**

Farmakologisk variasjon – årsaker

- Kosthold, livsstil (røyking m.m.)
- *Alder*, kjønn
- Inflammasjon, kritisk sykdom
- Organfunksjon ('*drug/disease interactions*')

- *Interaksjoner* ('*drug/drug interactions*')

- Arv ('*gene/drug interactions*')

Samspill mellom faktorer kan være avgjørende

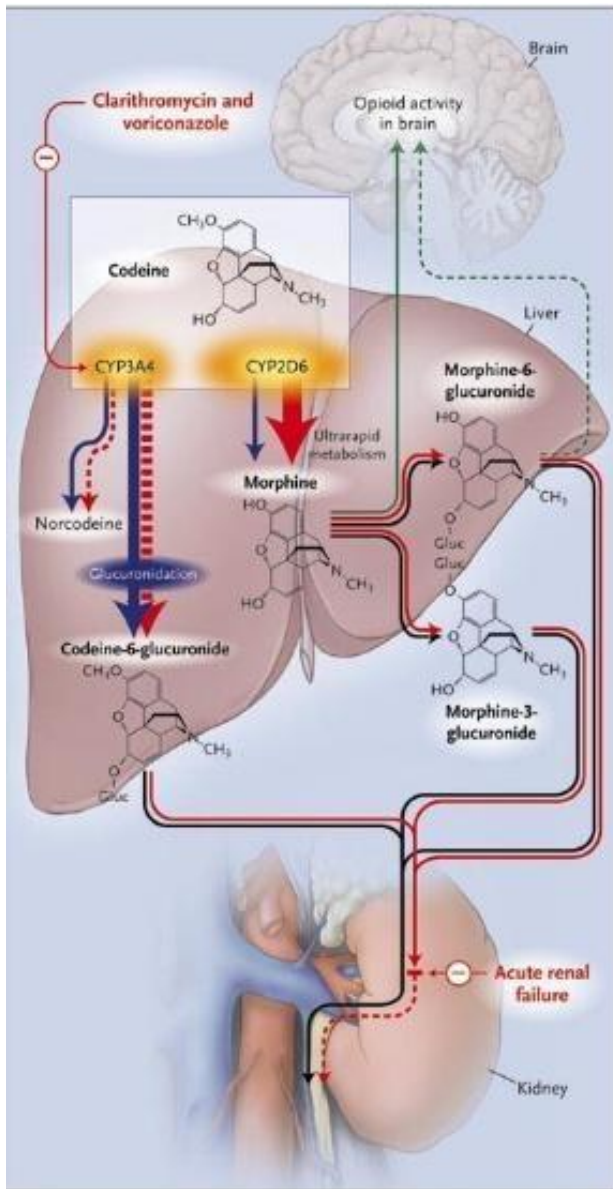
Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism

Yvan Gasche, M.D., Youssef Daali, Pharm.D., Ph.D., Marc Fathi, Ph.D., Alberto Chiappe, Silvia Cottini, M.D., Pierre Dayer, M.D., and Jules Desmeules, M.D.

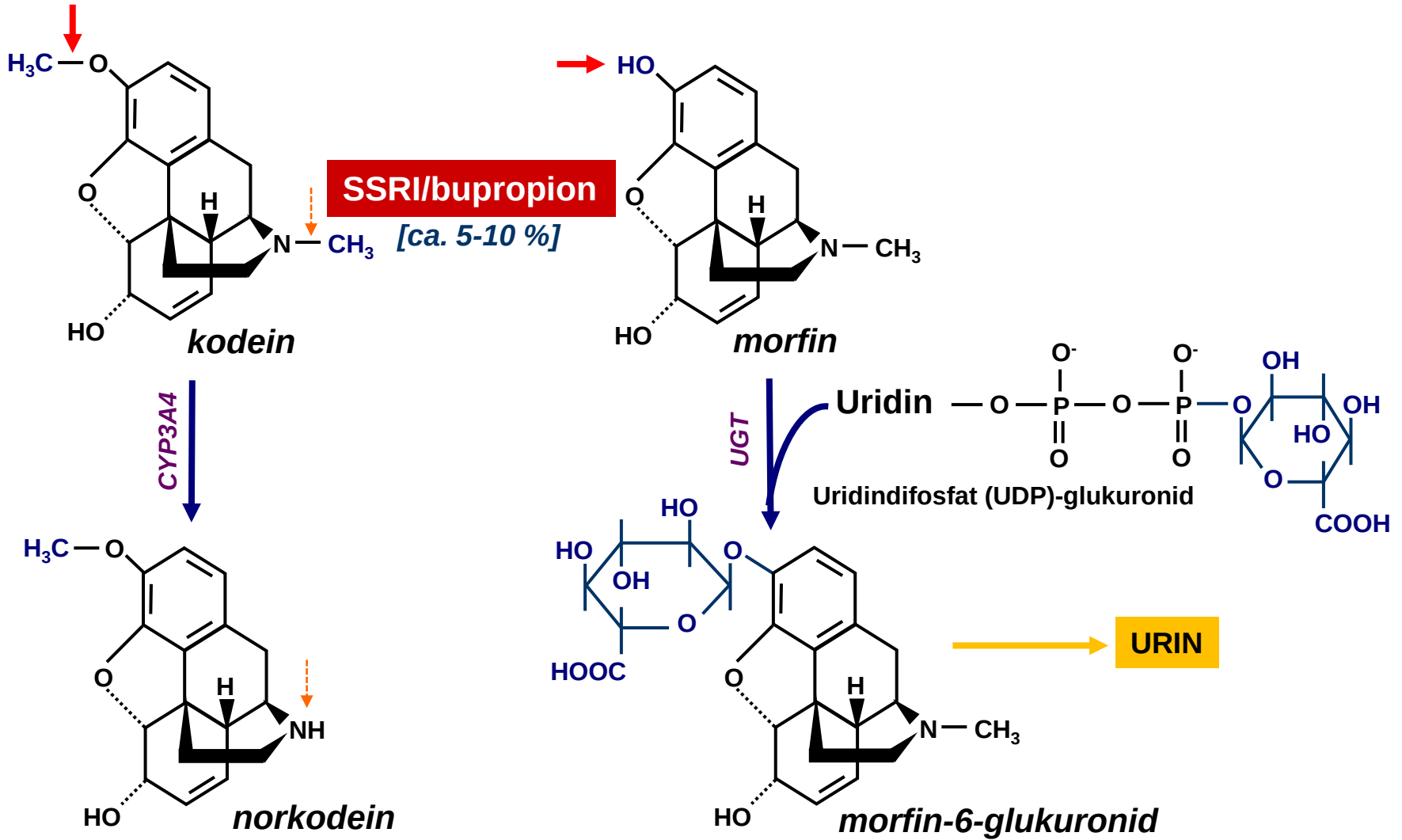
SUMMARY

Life-threatening opioid intoxication developed in a patient after he was given small doses of codeine for the treatment of a cough associated with bilateral pneumonia. Codeine is bioactivated by CYP2D6 into morphine, which then undergoes further glucuronidation. CYP2D6 genotyping showed that the patient had three or more functional alleles, a finding consistent with ultrarapid metabolism of codeine. We attribute the toxicity to this genotype, in combination with inhibition of CYP3A4 activity by other medications and a transient reduction in renal function.

- Respirasjonsdepresjon etter vanlig dose kodein
- CYP2D6 UM [*økt morfin fra kodein*]
- CYP3A4-hemmer: Klacid
[*mer kodein via CYP2D6 (-> morfin) enn CYP3A4*]
- Akutt nyresvikt
[*akkumulering av aktiv morfinmetabolitt*]



Kodein-metabolisme og CYP2D6-variasjon



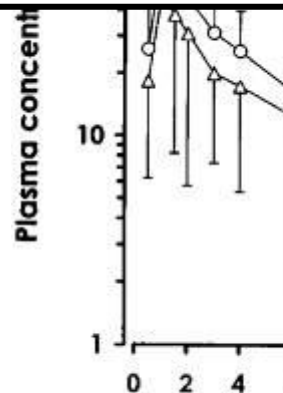
CYP2D6-hemming: *metoprolol* (Selo Zok) + *antidepressiva*

1000

Cardiovasc Drugs Ther. 2004 Jul;18(4):329-30.

Severe sinus bradycardia after initiation of bupropion therapy: a probable drug-drug interaction with metoprolol.

McCollum DL¹, Greene JL, McGuire DK.



Interaction of metoprolol and fluoxetine

SIR,—Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are a new class of drug, whose adverse effects and interactions have not been fully identified. A 54-year-old man developed angina 4 years after coronary artery bypass grafting and was prescribed metoprolol 100 mg daily. His angina improved and his pulse rate at rest was 64/min. A month later, he was prescribed fluoxetine 20 mg daily for depression. Within 2 days, he complained of profound lethargy, and had a bradycardia of 36/min. Fluoxetine was discontinued, and his heart rate returned to its previous rate over the next 5 days. An interaction with metoprolol was suspected, so metoprolol was withdrawn and substituted with the water soluble β -blocker sotalol 80 mg twice daily. A week later, fluoxetine was reintroduced and there was no recurrence of the bradycardia.

ntex)
nindre
il; x 2)

2011; 131:1777-9

nt Use

Lancet. 1993 Apr 10;341(8850):967-8.

5-10 % er født uten CYP2D6-metabolisme

CYP-genetikk – medfødt treg eller ultrarask metabolisme

- 1 allel fra mor og 1 allel fra far

- CYP2D6

- 5-10% homozygot tregre omsettere ('poor metabolizers', PMs)

- 1-2 % ultrarask omsettere ('ultrarapid metabolizers', UMs)

- Hjertemedisiner + psykofarmaka,

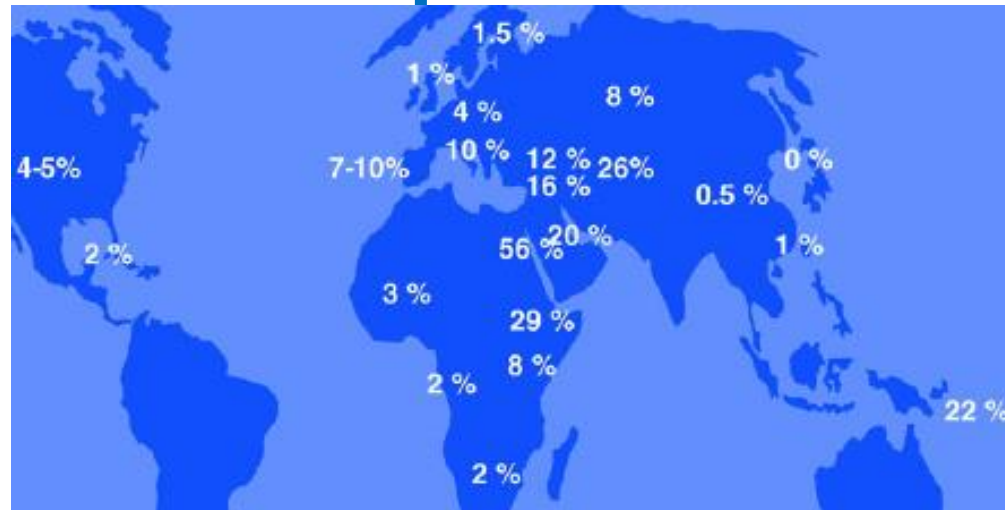
- kodein*, tramadol*, tamoksifen*++

- CYP2C19

- 3-5% PMs (15-20% blant øst-asiatere)

- 3-5% UMs

- Antidepressiva (bl.a. Cipralex),
klopidogrel* (Plavix) ++



*prodrugs

CYP2D6/CYP2C19 metaboliserer >70 psykofarmaka/CNS-legemidler

Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study

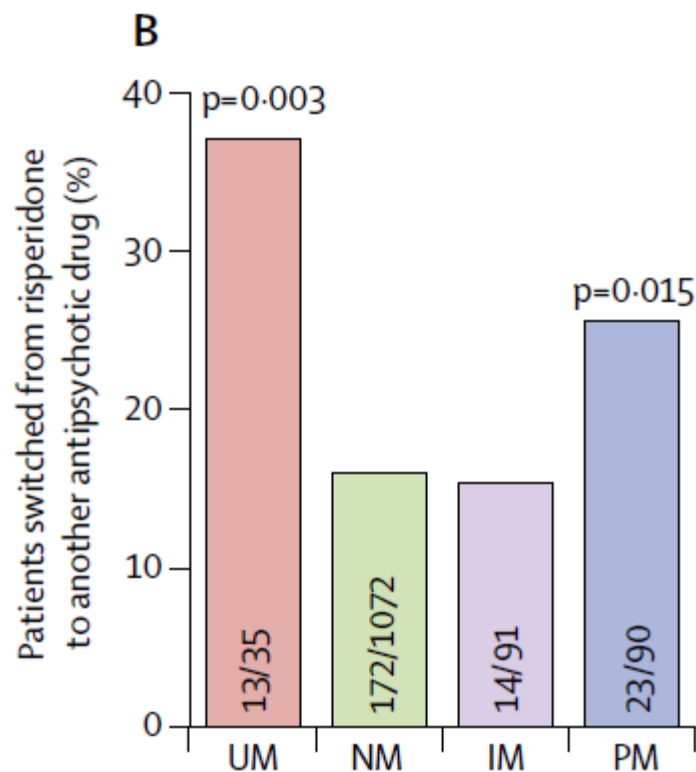
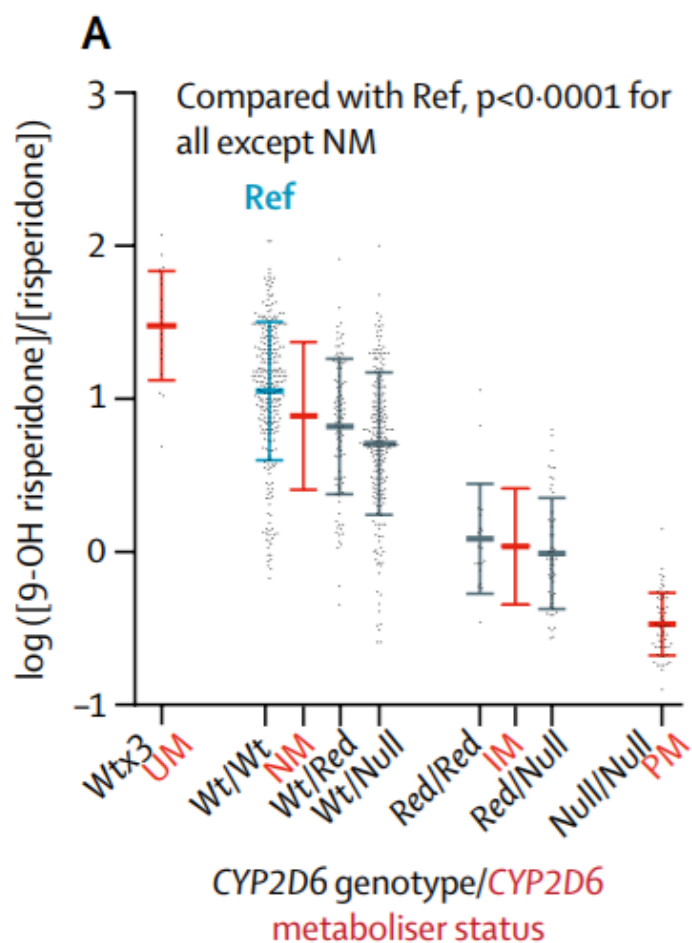
Marin M Jukic, Robert L Smith, Tore Hasleemo, Espen Molden*, Magnus Ingelman-Sundberg*

Summary

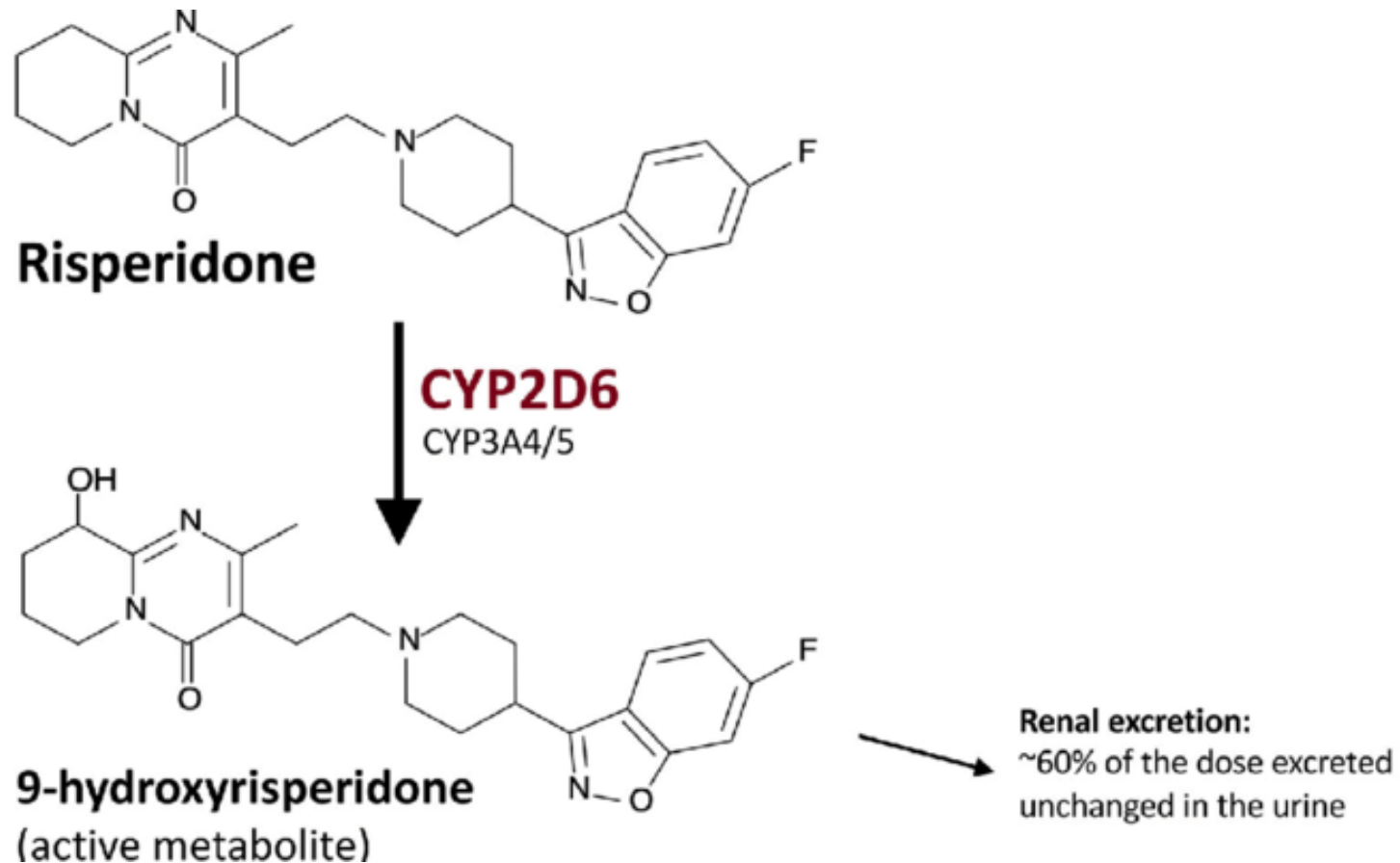
Lancet Psychiatry 2019;
6: 418–26
Published Online
April 15, 2019

Background The polymorphic CYP2D6 enzyme metabolises the antipsychotic drugs risperidone and aripiprazole to their active metabolites, 9OH-risperidone and dehydroaripiprazole. The aim of this study was to quantify the effect of CYP2D6 genetic variability on risperidone and aripiprazole exposure and treatment in a large patient population.

n=1288



CYP2D6-genotype risperidon/paliperidon



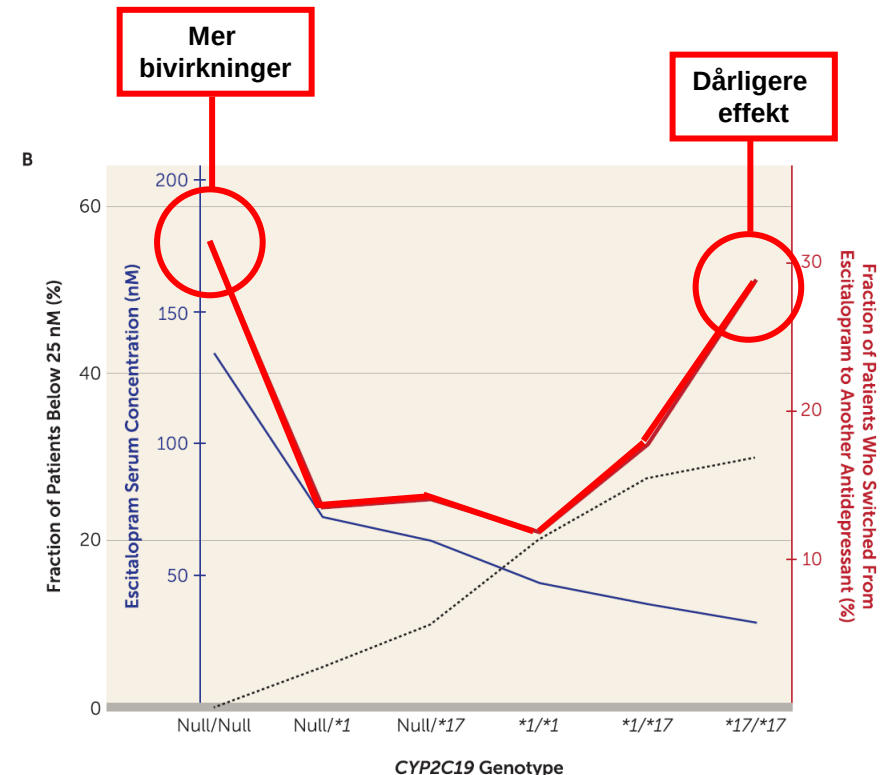
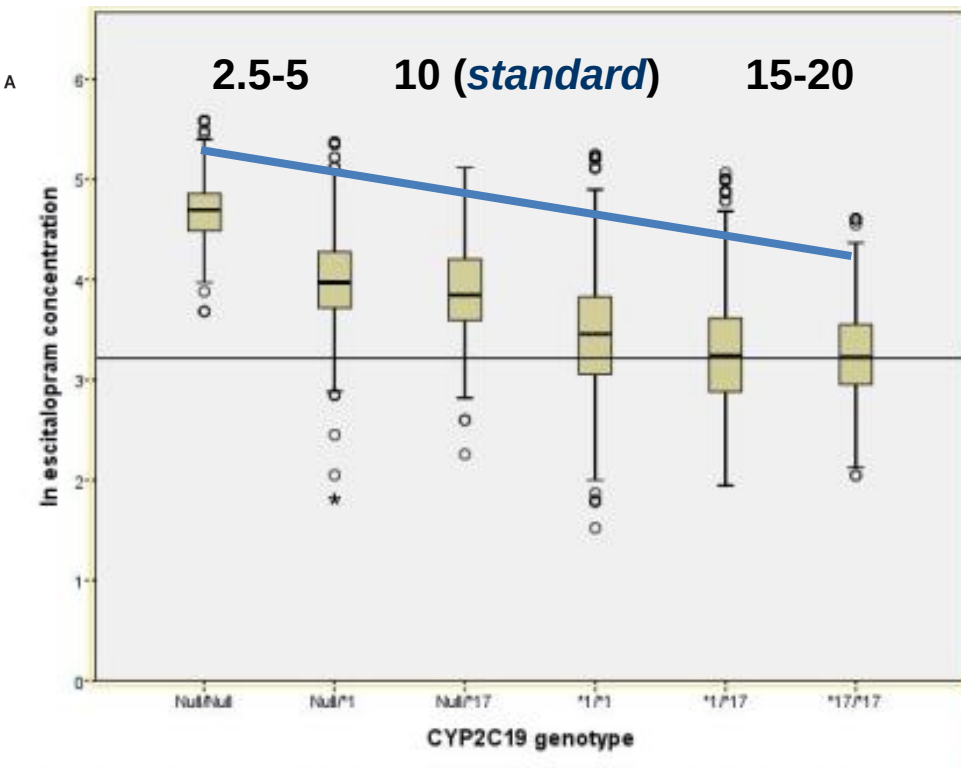
Zhang et al. Pharmacotherapy 2020 Jul;40(7):632-647

Pasient 86 år: CYP2D6 PM og nyresvikt...?

CYP2C19-genetikk: betydning sviktende utfall escitalopram

- Eldre >65 år: Startdose er 5 mg daglig. Avhengig av individuell respons kan dosen økes til 10 mg daglig. Effekten er ikke undersøkt hos eldre med sosial fobi.
- Sakte metaboliserere av CYP2C19: En startdose på 5 mg daglig de første 2 behandlingsukene anbefales. Avhengig av individuell respons kan dosen økes til 10 mg daglig.

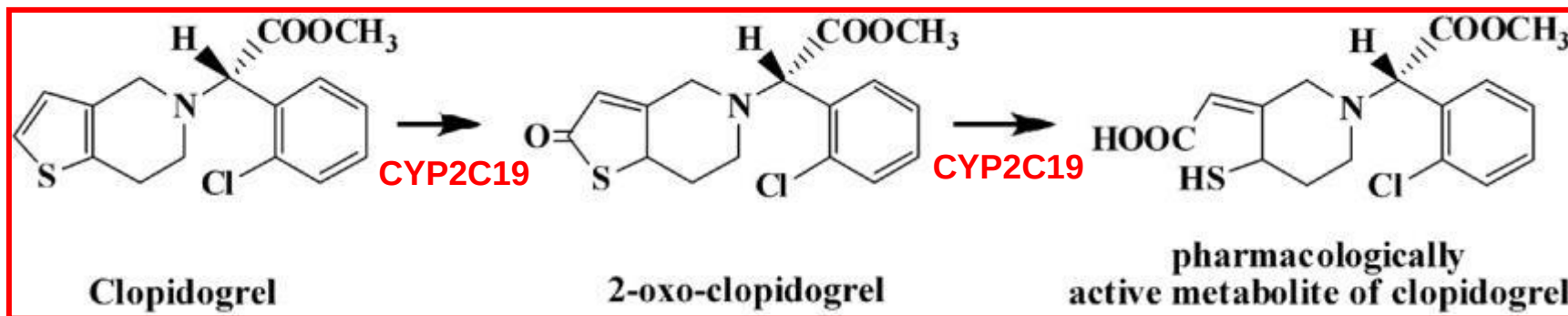
Marin M. Jukić, Ph.D., Tore Haslemo, Ph.D., Espen Molden, Ph.D., Magnus Ingelman-Sundberg, Ph.D.



Gjenbruk av CYP-svar

- Alvorlig depresjon 2020 (escitalopram), hjerneslag 2030 (klopidogrel)

- **Genotyping 2020: CYP2C19 sakte omsetter (PM)**



NICE National Institute for Health and Care Excellence

Search NICE...

Sign in

Guidance Standards and indicators Life sciences British National Formulary (BNF) British National Formulary for Children (BNFC) Clinical Knowledge Summaries (CKS) About

Home > NICE Guidance > Conditions and diseases > Cardiovascular conditions > Stroke and transient ischaemic attack

CYP2C19 genotype testing to guide clopidogrel use after ischaemic stroke or transient ischaemic attack

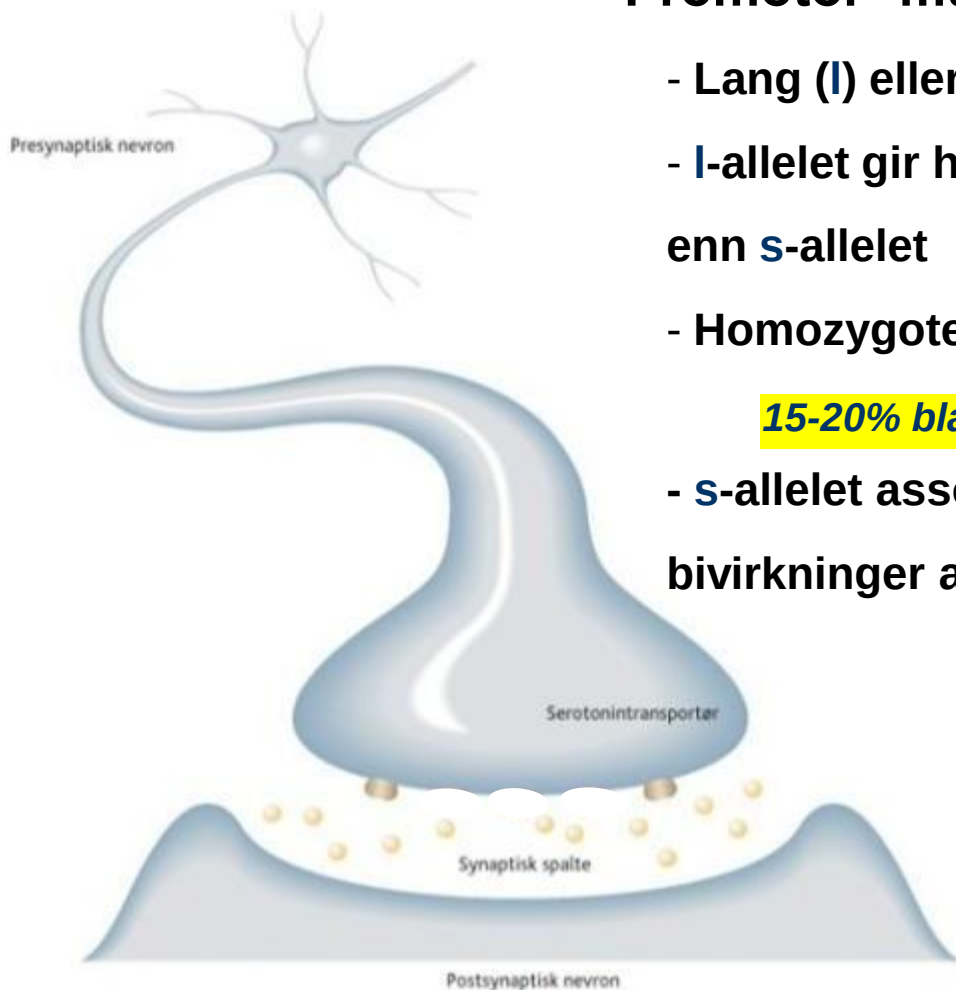
In development [GID-DG10054] Expected publication date: 10 July 2024 [Register as a stakeholder](#)

Farmakodynamikk – *genetikk SERT-transportør*

SSRI-panel = CYP + SERT

- 'Promotor'-mutasjon i serotonintransportørgenet

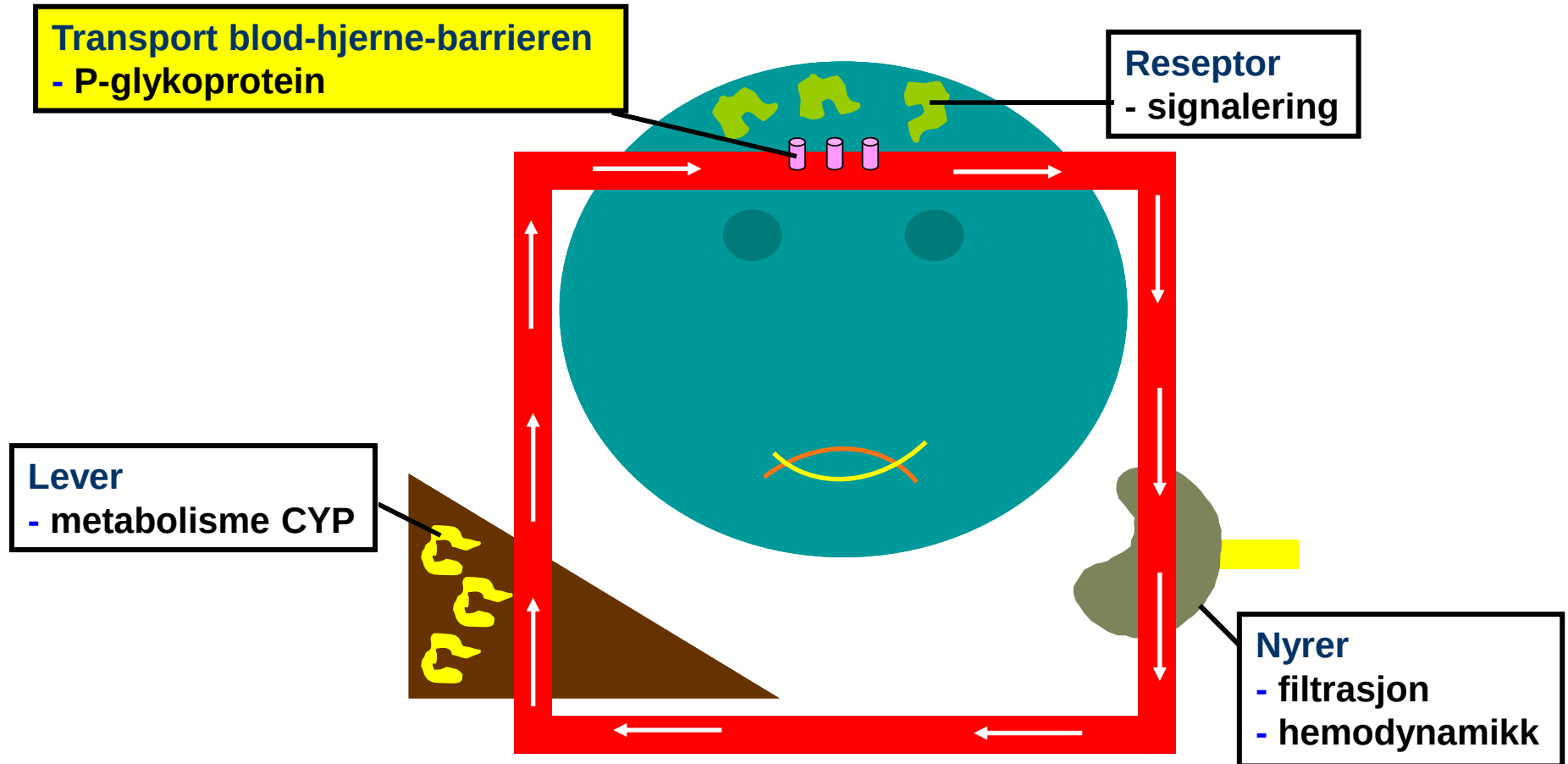
- Lang (**l**) eller kort (**s**) promotorvariant
- **l**-allelet gir høyere uttrykk/aktivitet av transportør enn **s**-allelet
- Homozygote bærere av **s**-allelet:
 - 15-20% blant kaukasere, 40-50% blant øst-asiatere**
- **s**-allelet assosiert med nedsatt effekt og mer bivirkninger av SSRI



Klinisk 'erfaring' effekt antidepressiva

- 1/3 'god' effekt
- 1/3 'middels' effekt
- 1/3 'ingen' effekt

Fordeling av legemidler til hjernen



P-glykoprotein (ABCB1): *transport blod-hjerne-barrieren*

- P-glykoprotein pumper mer enn 100 legemidler
 - non-sedative antihistaminer er substrater i motsetning til sedative
 - MANGE psykofarmaka (+ *opioider*) er substrater
- P-glykoprotein i BHB redusert hos eldre... [særlig utpreget ved Alzheimer]
Bauer et al. Eur J Clinical Pharmacology 2009; 65: 941
- P-glykoprotein-hemmere
 - Cordarone (amiodaron), Multaq (dronedaron) og Isoptin (verapamil), kolkisin
 - Økt fordeling til hjernen av substrater

DRUG POINTS

Tetraparesis associated with colchicine is probably due to inhibition by verapamil of the P-glycoprotein efflux pump in the blood-brain barrier

BMJ 2005;331:613

Uwe Tröger, Hartmut Lins, Jean-M Scherrmann, Claus-Werner Wallesch, Stefanie M Bode-Böger

Farmakogenetisk variasjon...

Farmakogenetikk og P-glykoprotein-funksjon

- Foreløpig begrenset med konsistente funn

ORIGINAL ARTICLE

Opioid-induced respiratory depression: ABCB1 transporter pharmacogenetics

S Sadhasivam^{1,2}, V Chidambaran^{1,2}, X Zhang^{2,3}, J Meller^{2,4}, H Esslinger¹, K Zhang^{2,3}, LJ Martin^{2,3} and J McAuliffe^{1,2}

Opioid-related respiratory depression (RD) is a serious clinical problem as it causes multiple deaths and anoxic brain injuries. Morphine is subject to efflux via P-glycoprotein transporter encoded by *ABCB1*, also known as *MDR1*. *ABCB1* polymorphisms may affect blood–brain barrier transport of morphine and therefore individual response to its central analgesic and adverse effects. This study aimed to determine specific associations between common *ABCB1* genetic variants and clinically important outcomes including RD and RD resulting in prolonged stay in hospital with intravenous morphine in a homogenous pediatric surgical pain population of 263 children undergoing tonsillectomy. Children with GG and GA genotypes of *ABCB1* polymorphism *rs9282564* had higher risks of RD resulting in prolonged hospital stays; adding one copy of the minor allele (G) increased the odds of prolonged hospital stay due to postoperative RD by 4.7-fold (95% confidence interval: 2.1–10.8, $P=0.0002$).

The Pharmacogenomics Journal (2015) **15**, 119–126; doi:10.1038/tpj.2014.56; published online 14 October 2014

- ***ABCB1* 61A>G (rs9282564)**

- Frekvens variantallel (G) ca. 10-15 %
- G-bærere trolig økt distribusjon av opioider til CNS

Bruk farmakogenetiske analyser

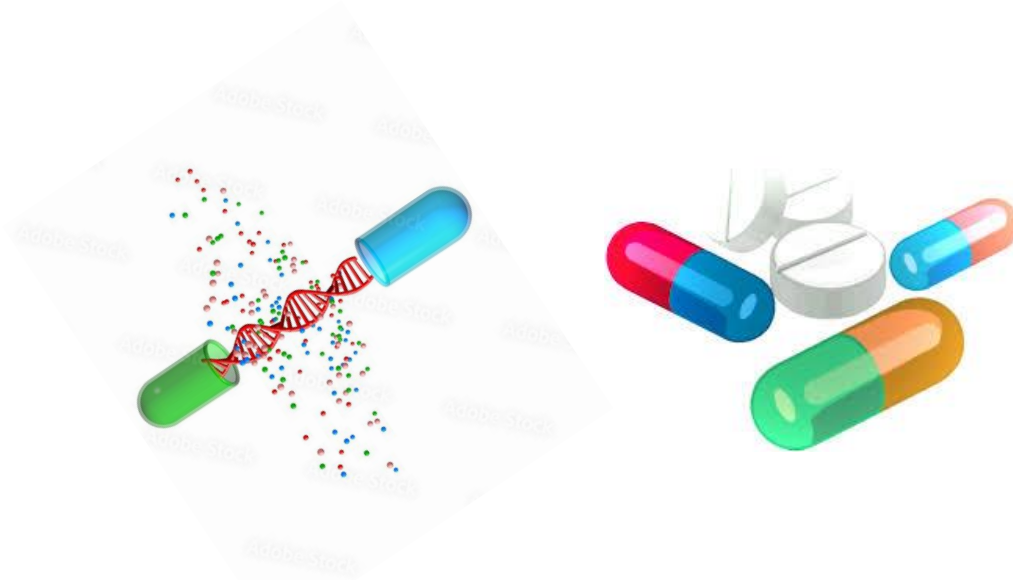
- **Reaktivt** (løse/oppklare problemer; bivirkninger, manglende effekt)
- **Prospektivt** (forebygge problemer)
 - Langvarig psykofarmakologisk behandling
 - Hjertesvikt
 - 'livsviktige' prodrugs (klopidogrel og tamoksifen)
- **Utfordringer/suksesskriterier**
 - Beslutningsstøtte (*varslingssystemer*)
 - Lagring/gjenbruk av prøvesvar (*Kjernejournal initiert av Diakonhjemmet*)
 - Krav til lab; komplette paneler, rask svartid, god svartolkning, service
 - Krav til rekvirent...



Rasjonelt å bruke FG-analyser hos eldre

- Reduserte kompensasjonsmekanismer, ekstra store effekter
- Flere gen/legemiddel-interaksjoner enn yngre

-
- 'Må gjøres' ved antipsykotikabruk
 - God indikasjoner til 'yngre' er enda bedre hos 'eldre'...



Ikke dyrt