

Farmakodinámia és Farmakokinetika a pszichiátriai gyakorlatban

Gyógyszerhatást befolyásoló tényezők

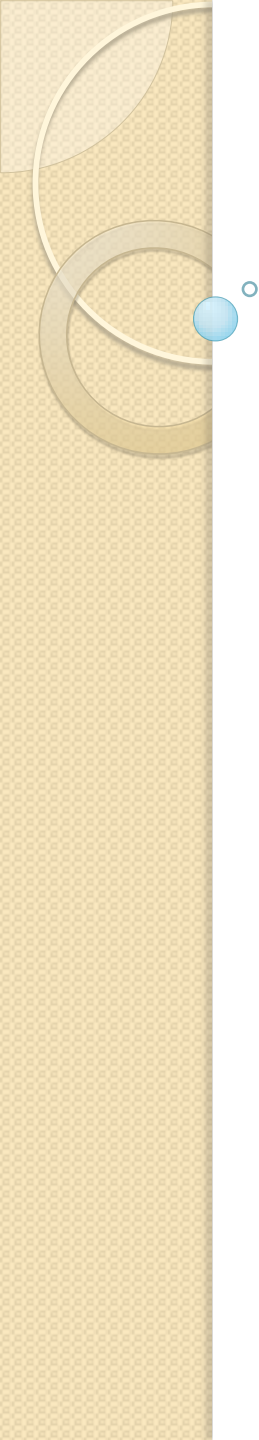
Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

Csukly Gábor

Vázlat

1. Farmakodinámia
2. Farmakokinetika
3. Farmakogenetika
4. Pszichiátriai farmakológia
gyakorlati megfontolásai
 - a) Antipszichotikumok
 - b) Antidepresszánsok
 - c) Hangulatstabilizálók
 - d) Anxiolitikumok
5. Klinikai vizsgálat
 - Clozapine farmakogenetikája: vérszint előrejelzése CYP-status alapján

Antipszichotikumok példáján
bemutatva



I. Farmakodinámia - Antipszichotikumok

Típusosak

- Haloperidol
- Zuclopenthixol

Atípusosak

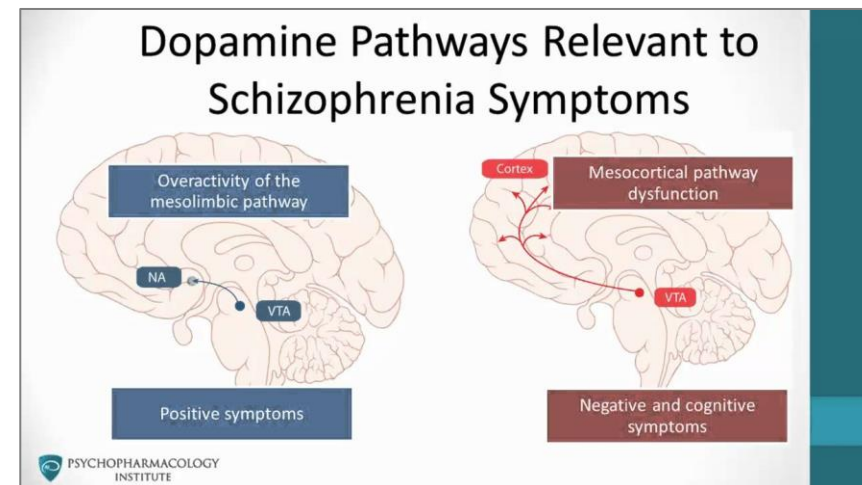
- Clozapine
- Olanzapine
- Quetiapine
- Risperidone
- Aripiprazole
- Amisulpiride

Dopamin hipotézis

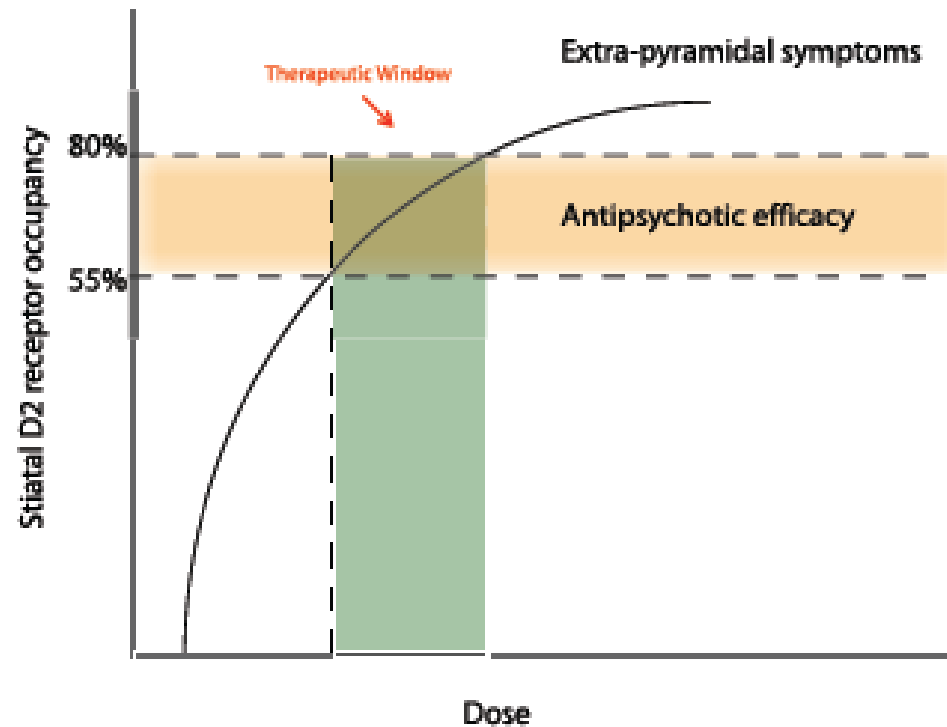
A szkizofrénia dopamin hipotézise szerint a betegség tüneteit a dopamin jelátviteli mechanizmus zavara okozza

- Kokain és amfetamin emelik a dopamin szintet az agyban és pszichózis szerű tüneteket okoznak (Curran et al., 2004), melyek antipszichotikumokkal enyhíthetőek
- A legtöbb antipszichotikus hatású szer erősen kötődik a D_2 receptorokhoz és blokkolja azokat
- Atípusos antipszichotikumok: erősebben kötődnek pl. $5HT_{2A}$ Receptorhoz, de D_2 antagonizmus is szükséges az antipszichotikus hatáshoz
- „Atípusos” antipszichotikumok: relatíve gyenge affinitás a D_2 receptorhoz, ill. gyors disszociáció a receptorról (Kapur & Seeman Am J Psychiatry, 2001; 158:360-369)

Casey. J Clin Psychiatry 2004;65 (Suppl 9):25-28



Receptor-telítettség és a „terápiás ablak”



A dopamin hipotézis kritikája: „magic bullet vs magic shotgun”

Az elmúlt évtizedben végzett számos vizsgálat eredményeképpen ma már tudjuk, hogy a pszichózis kialakulása nem egyszerűsíthető le csak a dopaminnal kapcsolatos változásokra:

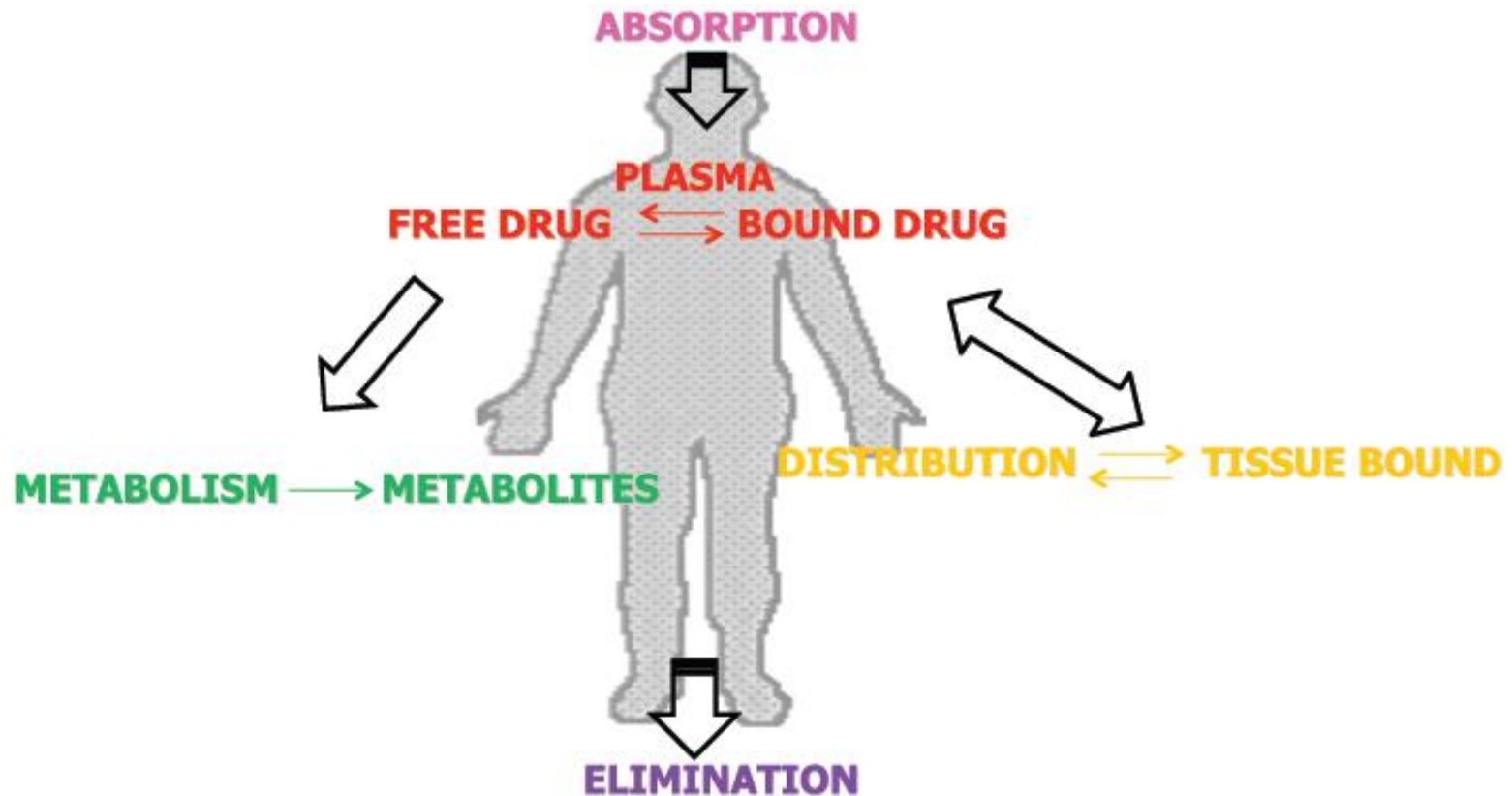
- Az atípusos antipszichotikumok gyengébben kötődnek a dopamin receptorokhoz, mégis hasonlóan hatásosak, mint a típusos szerek (Kapur et al., 2000; Seeman et al., 1997)
- PET vizsgálatokkal sikerült kimutatni, hogy vannak olyan betegek, akik 90%-os dopamin blokádnál sem javulnak jelentősen az antipszichotikus terápiától
- Több vizsgálat is kimutatta, hogy a glutamátnak / NMDA receptoroknak is szerepe van a szkizofrénia patomechanizmusában (Javitt, 2004), ezek nyomán ma több ígéretes, glutamát anyagcserére ható szer is fejlesztés alatt áll
- A dopamin blokádnál szinte azonnal létrejön, ezzel szemben az antipszichotikus hatás teljes kifejlődésére általában heteket kell várni

AP-ok receptor affinitás profilja

Neuro-transzmitter rendszer	Receptor								(Blokkolás) Hatás/Mellékhatás
		Aripiprazole	Risperidone	Quetiapine	Olanzapine	Clozapine	Haloperidol	Amisulpiride	
Szerotonerg	5-HT1A	<u>1 (par. ag.)</u>	3	3	4	3	5	5	anxiolitikus, anti-EPS, antidepresszáns, akatízia
	5-HT2A	1	1	3	1	2	2	5	anti-EPS, antipszichotikus
	5-HT2C	3	2	4	2	2	5	4	étvágy növelő (hízás)
Dopaminerg	D2	<u>1 (par. ag.)</u>	2	3	2	3	1	2	antipszichotikus, antimániás, EPS/akatízia, tardív diszkinézia, prolaktin szint emelése
Adrenerg	α -2A	2	3	4	3	3	4	5	antidepresszáns, vérnyomás emelő
	α -1A	2	2	2	3	1	2	4	vérnyomás csökkentő, szédülés, ájulás
Muszkarinerg (kolinerg)	M1	4	5	3	2	2	5	5	anti-EPS, szájszárazság, akatízia, memória, kogníció
	M2-M4	4	5	4	2	2	5	5	szorulás, homályos látás, vizelet retenció, pulzuszám emelkedés, vérnyomás emelkedés
Hisztaminerg	H1	2	2	1	1	1	4	5	anxiolitikus/altató hatás, hízás

Receptor affinitás	$K_i \sim 10^x$	x = 1	1	nagyon erős
		x = 2	10	erős
		x = 3	100	közepes
		x = 4	1000	gyenge
		x = 5	10000	nagyon gyenge

2. Farmakokinetika- Gyógyszerek sorsa a szervezetben - **ADME**



Abszorpció - alapfogalmak

- Csúcskoncentráció (c_{max}): a gyógyszer beadását követően a plazmában mérhető maximális koncentráció
- „Peak time” (t_{max}): a csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő
- Féléletidő ($t_{fél}$): az az időtartam, ami alatt a gyógyszerkoncentráció az adott helyen felére csökken
- Steady state: ismételt gyógyszerbeadást követően fellépő egyensúlyi koncentráció (általában $4-5 \times t_{fél}$)
- Völgykoncentráció: ismételt gyógyszerbeadást követően a legalacsonyabb koncentráció, közvetlenül a következő gyógyszerbeadást követően mérhető
- Fehérjekötés: a gyógyszerek plazmafehérjékhez kötődésének mértéke

Gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságai

AP	Dózis (mg/nap)	Peak time (h)	T_{fél} (h)	T_{steady state} (h)
clozapine	200-900	1-4	12	60 (2.5 nap)
haloperidol	6-20	2-6 (im: 20 perc)	24 (21)	120 (5 nap)
olanzapine	10-20	6	30	150 (~6 nap)
quetiapine	300-750	2	6-7 (XR: 24)	30 (~1 nap)
risperidone	2-8	1-2	3	15 (~1/2 nap)

Gyógyszerek metabolizációja I.

- I. fázis reakciók
 - Aktív/poláros/funkcionális csoportok képzése
 - Legfontosabb CYP
- II. fázis reakciók
 - Konjugáció, vízoldékony molekulák kapcsolódása
 - Glükuronidálás (UGT), szulfatálás (SULT), metiláció (pl. COMT)

Gyógyszerek metabolizációja II.

- *Lebontás fázisai: I. és II. fázis*
- *CYP: citokróm P450 enzimrendszer*
- *CYP genetikai polimorfizmus: citokróm P450 enzimeket kódoló gének természetes génszerkezeti variánsai* (Genetikai polimorfizmuson azt értjük, hogy természetesen előforduló génszerkezeti variánsok vannak jelen a populáció legalább 1 százalékában. A polimorfizmus a gyógyszerek farmakokinetikájának és farmakodinamikájának módosításán keresztül befolyásolja a gyógyszerhatást)
- *Szubsztrát: meghatározott CYP enzim által metabolizált hatóanyag*
- *Induktor: CYP enzim működését fokozó anyag/gyógyszer*
- *Inhibitor: CYP enzim működését gátló anyag/gyógyszer*

Egyes AP-okat metabolizáló CYP enzimek

Antipszichotikum	Elsődleges CYP enzim	További CYP enzimek
amisulprid	nincs	nincs
klozapin	CYP 3A4, CYP 1A2	CYP 2C19, CYP 2D6
haloperidol	CYP 3A4	(CYP 2D6)
olanzapin	CYP 1A2	UGT 1A4 (CYP 2D6, CYP 3A4)
paliperidon	nincs	nincs
quetiapin	CYP 3A4	((CYP 2D6))
risperidon	CYP 2D6	(CYP 3A4)

Enzimindukció, enzimgátlás

CYP 1A2



CYP 1A2



CYP 3A4



CYP 1A2



CYP 3A4

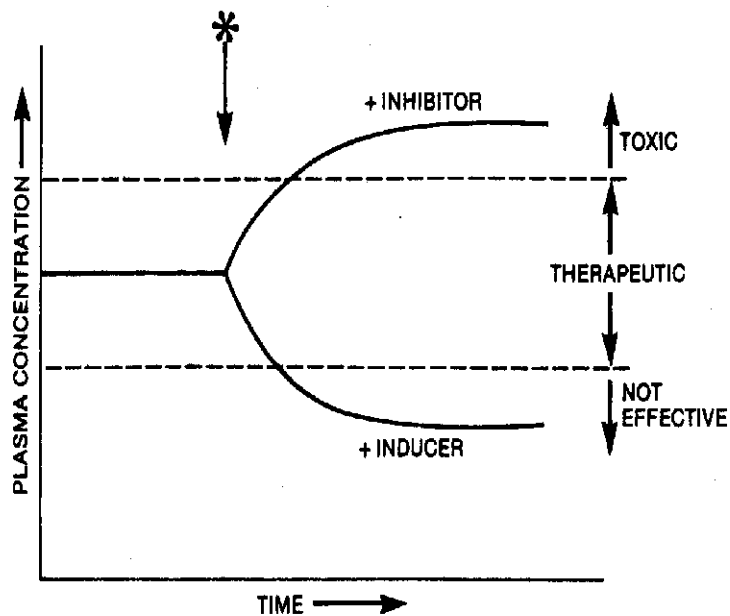


CYP 1A2

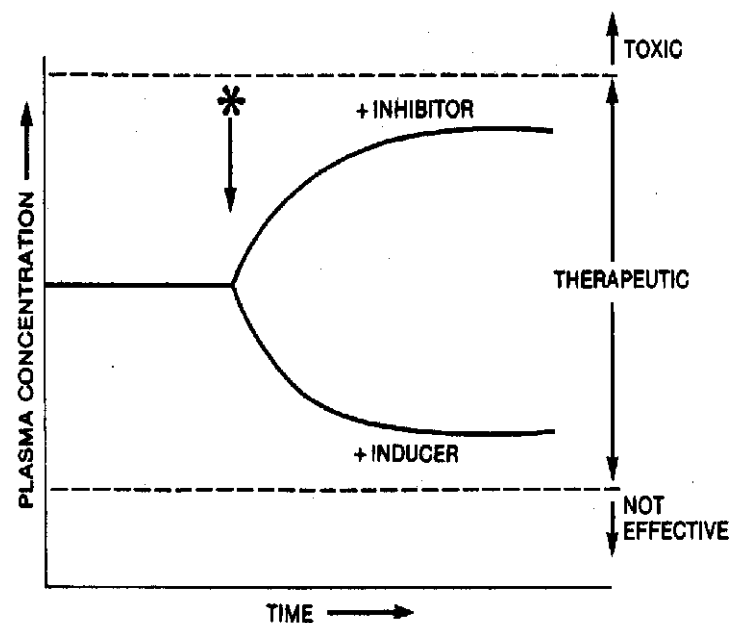
Fluvoxamine **CYP 1A2**

Terápiás index

„Szűk”



„Széles”



Pl.: Lítium intoxikáció: gasztrointesztinális és neurológiai tünetek



3. Farmakogenetika

Farmakogenetika célkitűzése

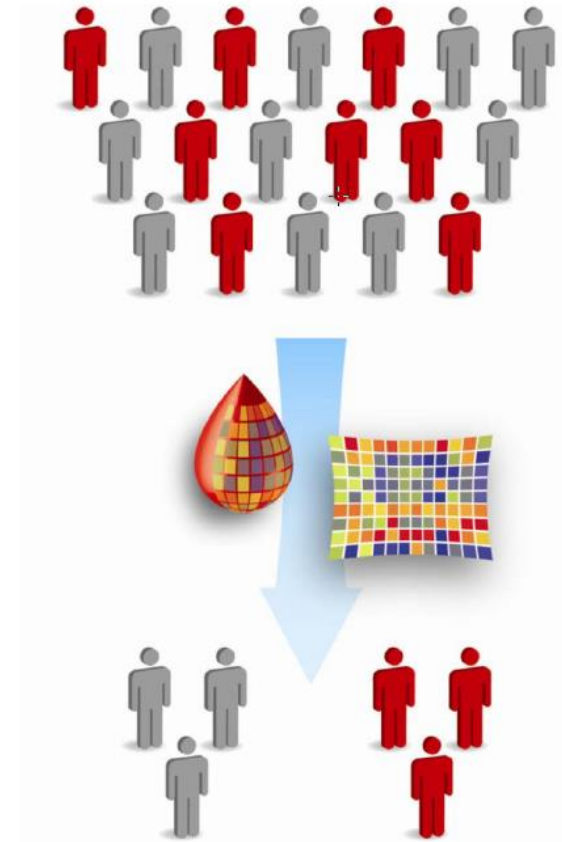
- Genetikai variabilitás



- Gyógyszerek hatásának / mellékhatásának különbözősége

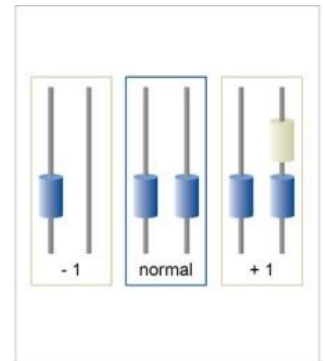
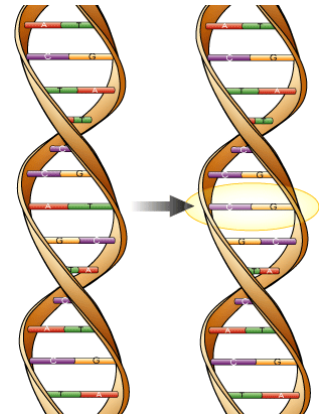


- Elvi lehetőség, hogy előre kiválasszuk azt a gyógyszerelést, ami megfelelő a betegnek:
Személyre szabott terápiát alkalmazzunk: a leghatásosabb terápiát választani és minimalizálni a lehetséges mellékhatásokat



Melyek azok a genetikai eltérések, melyek a variabilitást okozzák?

- SNP = 'single nucleotid polimorphism' = pontmutáció
- CNV = 'copy number variation' = hosszabb szakaszok érintettek (mikroduplikáció, mikrodeléció)
- Pontosabban hol is lehetnek az eltérések?
 1. Fehérjéket kódoló génszakaszokon (exonok)
 2. Fehérjéket kódoló génszakaszok környezetében elhelyezkedő DNS szekvenciák (promoter régiók)



Végeredmény: Kódolt fehérje funkcióbeli eltérése
- fokozódás, csökkenés, funkció kiesés

Hogyan befolyásolja genotípus a gyógyszerek hatását?

Gyógyszer Molekulák (pl.: Antipszichotikumok)

Enzimek
(Gyógyszer metabolizmusa)

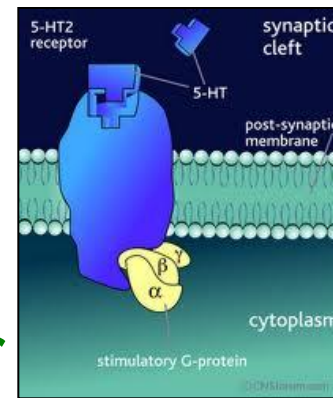
Gyógyszer plazma koncentráció

Hatás (vagy hatástalanság)

Mellékhatás: (pl.: EPS)

Receptor

Second Messenger Molekulák



Fehérje molekulák, melyek **Gének** termékei

Valójában egyéb fehérjék is befolyásolhatják a hatást-mellékhatást, pl. : transzkripciót szabályozó proteinek.

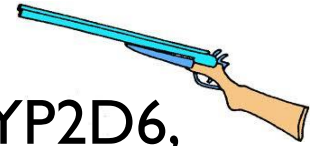
Genotípus - Fenotípus

Miért vagy éppen miért nem manifesztálódik a genotípus különbözősége?

- Gén szakasz (promoter régió, exon) >
 1. fehérje **struktúra** változik (/nem változik)>
 2. fehérje **funkcionalitás** változik (/nem változik) >
 3. fenotípusos változás (gyógyszer szint változása/ gyógyszer **hatás** változása / mellékhatások megjelenése)
- Egy gén polimorfizmusa sokszor nem vezet szignifikáns fenotípusos különbséghez
- Általában több gén együttes hatása alakítja ki a fenotípusbeli különbségeket

Antipszichotikumok

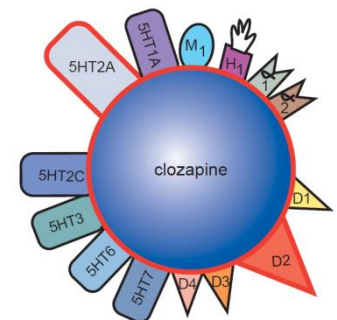
- Receptorok (farmakodinámia): D_{1-4} ; $5HT_{2A}$; $5HT_{2C}$; M_1 ; H_1 ; α_1 ; α_2
- Metabolizáló enzimek (farmakokinetika): CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4



A. **Hatásosság** és

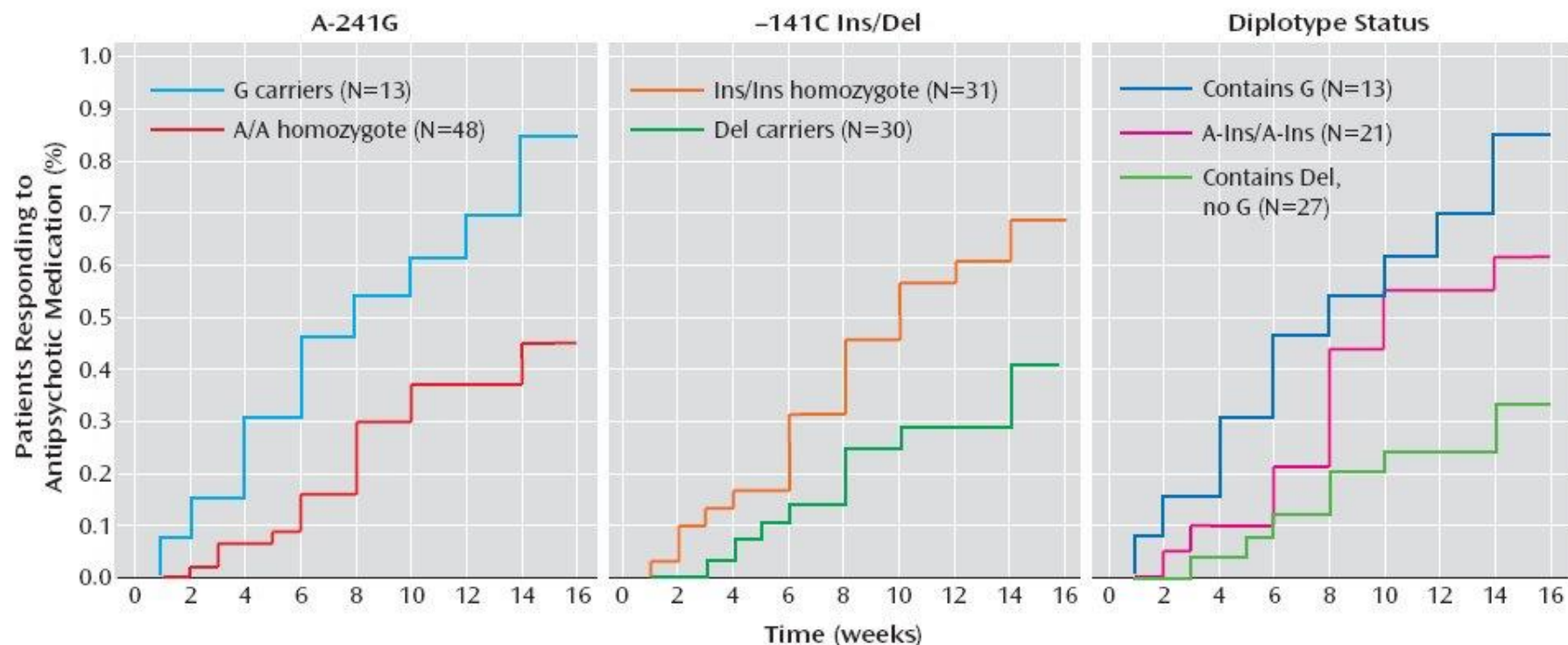
B. **Mellékhatások:**

1. **EPS és Tardív diszkinézia**
2. **Metabolikus zavarok:** súly gyarapodás, has körfogat növekedése, cukorbetegség, hipertónia, vérlipid szint emelkedése
3. QT idő megnyúlás
4. MNS
5. Szedáció ...



AP hatásosság és DRD2 receptor SNP-k

FIGURE 1. Time to Sustained Antipsychotic Medication Response in 61 First-Episode Schizophrenia Patients as a Function of DRD2 Promoter Region Single Nucleotide Polymorphisms^a



^a Note that time of response is marked from the beginning of the period of sustained response.

Lencz T, Robinson DG, Xu K, Ekholm J, Sevy S, Gunduz-Bruce H, Woerner MG, Kane JM, Goldman D, Malhotra AK., 2006. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am.J.Psychiatry* 163, 529-531.

Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK (2010): D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 167:763-772.

Tardív diszkinézia

- Típusos antipszichotikumok dopamine **D3 receptorokon érvényesülő** gátló hatását követően dopamine hiperszenzitivitás alakul ki a striatum területén
- Egy **SNP a D3 receptort kódoló génen** (gly9ser módosulás) növeli a dopamine affinitást, azaz növeli a hiperszenzitivitás esélyét és így a TD kialakulásának kockázatát > több vizsgálat megerősíti
- Környezeti hajlamosító tényezők: **kor, női nem, afroamerikai etnicitás, dohányzás, antipszichotikum terápia hossza, organikus agykárosodás**

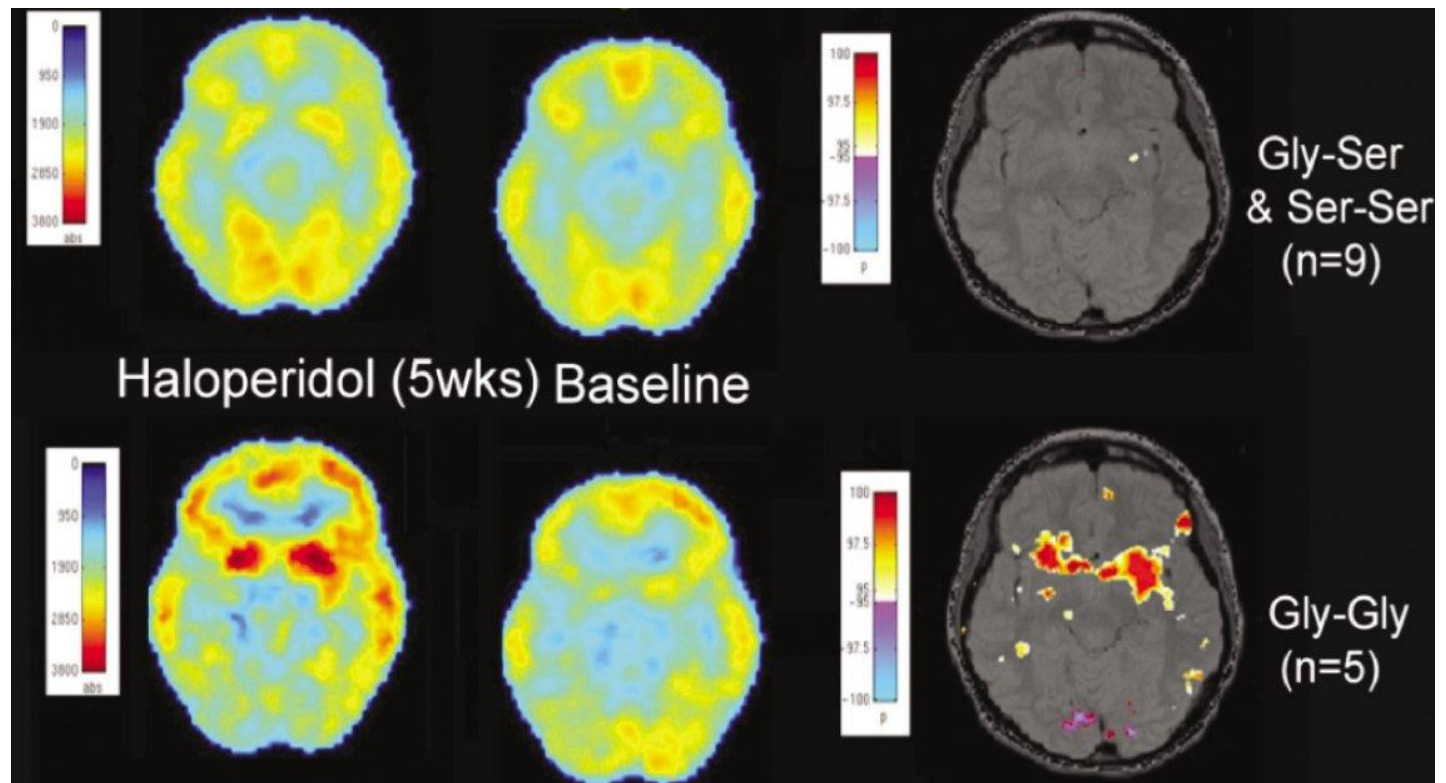
Basile VS, Masellis M, Potkin SG, Kennedy JL., 2002. Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Hum.Mol.Genet.* 11, 2517-2530.

Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R, et al (2002): Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 27:105-119.

Bakker PR, van Harten PN, van OJ (2006): Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and the Ser9Gly polymorphism in the DRD3 gene: a meta analysis. *Schizophr Res* 83:185-192.

PET vizsgálat: DRD3 genotípusok

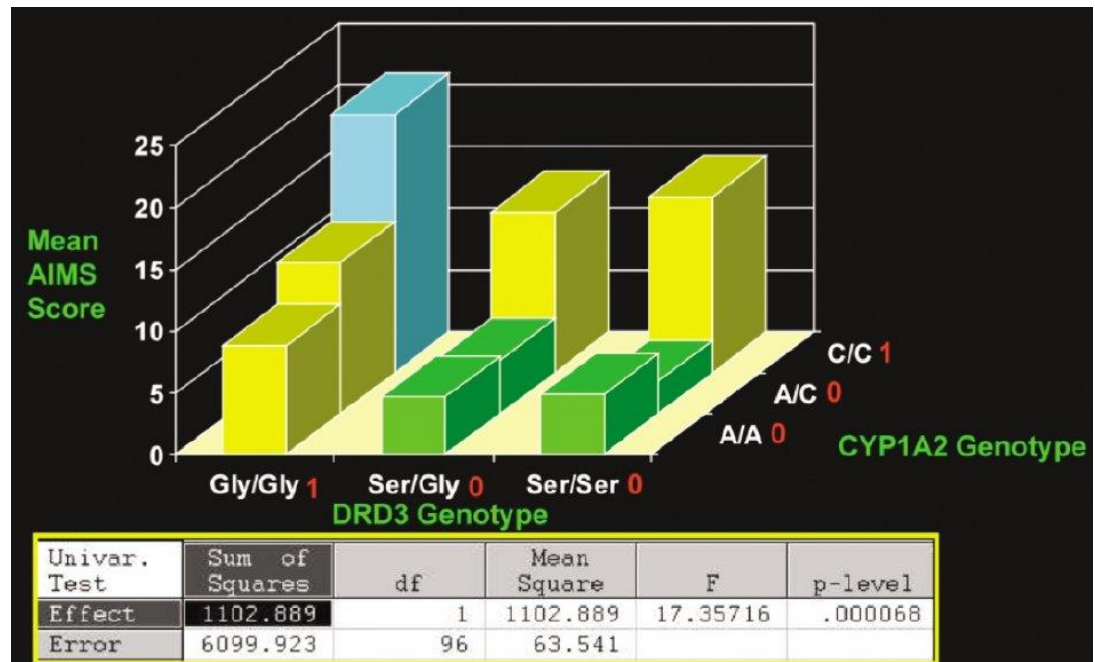
5 héttel Haloperidol adását követően nagyobb FDG-vel mérhető aktivitást találtak a BG-ok területén a Dopamine 3 receptor gly9gly homozigótáknál



Basile VS, Masellis M, Potkin SG, Kennedy JL., 2002. Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. Hum.Mol.Genet. 11, 2517-2530.

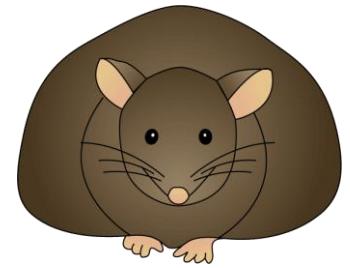
Additív hatás: DRD3 és CYP1A2

- A CYP1A2 enzim c/c allél és DRD3 receptor gly/gly kettősnek additív interakciós hatása van a TD súlyosságára és kialakulására ($p = 0.00007$) – AIMS pontszám – együttesen felelősek a variabilitás több, mint 50%-áért (Basile et al.)



Basile VS, Masellis M, Potkin SG, Kennedy JL., 2002. Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. Hum.Mol.Genet. 11, 2517-2530.

Súlynövekedés



- Ikervizsgálatok igazolták, hogy ennek a mellékhatásnak a kockázata örökölhető

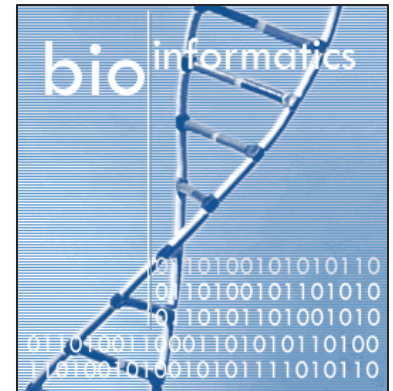
Clozapin:

- Szerotonin (5HT-2C) és hisztamin (H1) recetorok hatása ismert az étvágy szabályozásában (mediális hypothalamus) – gátlásuk étvágy növelő hatású
- 5HT_{2C} -759 C/T polimorfizmus (T allél – kisebb esély az elhízásra) – amerikai, spanyol és han kínai mintán többször is igazolták, német és nem han kínai mintán nem volt szignifikáns az összefüggés*



*Arranz MJ, de LJ (2007): Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 12:707-747.

Antipszichotikumok metabolikus hatásai (CATIE)*



- GWAS – Genome Wide Association Study
- 738 szkizofrén beteg
- 492.000 SNP vizsgálata
- Mik azok a genetikai faktorok, melyek befolyásolhatják az antipszichotikumok metabolikus hatásait?
- Pontmutáció a MEIS2 génen erősen befolyásolja a risperidone hatását elhízásra (csípő körfogatot mértek) ($q=0.004$, $p=1.28 \times 10^{-8}$)
- Ez a génszakasz egy transzkripciót szabályozó fehérjét (homeobox protein) kódol. Számos szövetben előfordul, többek között a pancreas-ban, inzulin és emésztő fehérjék termelődését is szabályozza.

*Adkins DE, Aberg K, McClay JL, Bukszar J, Zhao Z, Jia P, et al (2011): Genomewide pharmacogenomic study of metabolic side effects to antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 16:321-332.

Konklúzió

- Az elmúlt évtized során számos ígéretes eredményt publikáltak mind a farmakodinámiát, mind a farmakokinetikát érintő farmakogenetikai eltéréseket illetően, néhány a leginkább időtálló eredmények közül*:
 - DRD2 polimorfizmus (Taq I and -141-C Ins/Del) : hatásosság
 - DRD3 polimorfizmus (Ser9Gly): Tardív Diszkinézia
 - 5-HT-2C polimorfizmus (-759-T/C): Súlygyarapodás
- **DE:**
 - Sokszor nem sikerül megismételni az eredményeket, azok csak kisebb populációban bizonyulnak megbízhatónak
 - Meta-analízisek: kis vagy mérsékelt hatáserekségek – a genetikai háttér összetettebb, további vizsgálatok szükségesek

Még várunk kell arra, hogy ezek az eredmények a mindennapi gyakorlatban is alkalmazhatóak legyenek

Hogyan érdemes olvasni az irodalmat

- Ebben a témában érdekesebb összefoglalókra és meta-analízisekre koncentrálni
- Általában érdemes megvárni, amíg megerősítik az eredményeket



4. Gyakorlati Megfontolások

Mikor indokolt a váltás egy másik antipszichotikumra?

- 2-6 hete megfelelő dózisban adott AP mellett nem észlelhető javulás a pozitív tünetekben
 - Perzisztáló negatív, kognitív tünetek – esetenként több hónap szükséges a terápiás hatás kialakulásához
 - Clozapine – akár 3-6 hónap
- Nem tolerálható mellékhatások léptek fel
- Hosszú távú kezelés során jó terápiás együttműködés mellett gyakori relapszusok

Antipszichotikumok váltásakor jelentkező „rebound” szindrómák

Váltás során felmerülő potenciális problémák közül a sikeres átállítás fő akadályát a megvonási szindrómák képezik. Ezeket a betegek gyakran az új szerrel hozzák kapcsolatba, és emiatt azt a kezelőorvos nemritkán leállítja, vagy a betegek a gyógyszer szedését abbahagyják.

„Rebound” szindróma	Tünetek	Megjegyzés
Kolinerg rebound	Hányinger, hányás, izzadás, nyugtalanság, inszomnia 	Antikolinerg aktivitású antipszichotikum illetve antiparkinson szer túl gyors elhagyásakor. Megelőzés: lassú keresztitrlás, váltás alatt az antiparkinson szer adásának folytatása
Szerotonin rebound	Agitáció, izzadás, hiperreflexia, inkoordináció, mioklónus, hidegrázás, tremor 	Az 5HT antagonist antipszichotikumok hirtelen elhagyásakor alakulhat ki. (Klozapin)
Aktivációs szindrómák	(Pseudo)akátíziához hasonló nyugtalanság, ingerlékenység, szorongás 	Kialakulhat, ha az új antipszichotikum kevésbé szedatív és antikolinerg hatású, mint a korábbi; illetve ha az új szer parciális dopamin agonista vagy féléletideje hosszabb

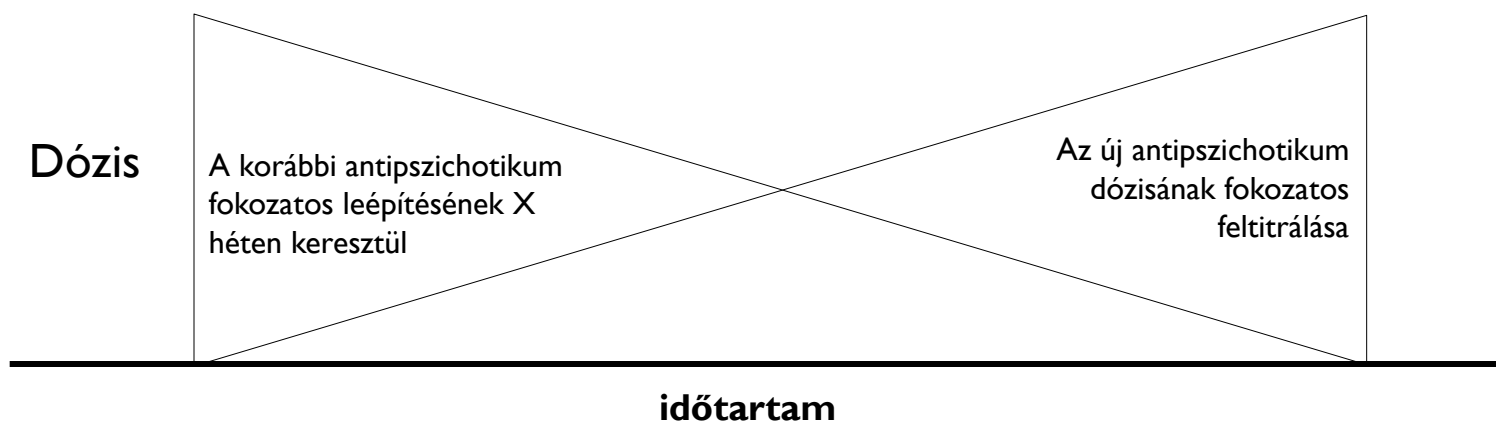
Antipszichotikumok váltási stratégiái

Hirtelen váltás: pl. clozapine-ról váltás más antipszichotikumra agranulocitózis miatt

Dózis	A korábbi antipszichotikum azonnali elhagyása	Az új antipszichotikum céldózisának azonnali bevezetése
időtartam		

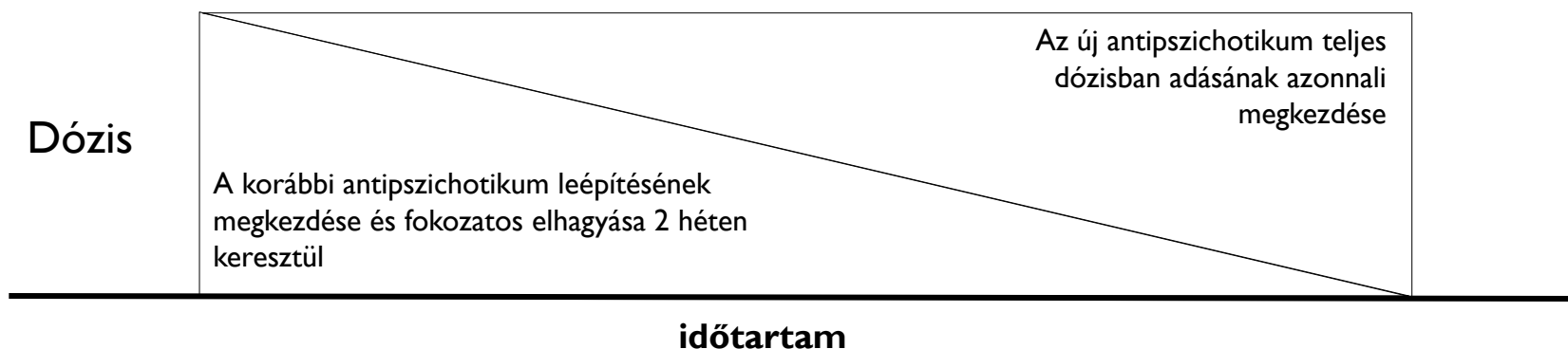
Antipszichotikumok váltási stratégiái

Váltás keresztittrálással: A leggyakrabban ajánlott váltási technika, a relapszusok kialakulása szempontjából biztonságos, de a gyógyszer-interakciók kialakulásának lehetősége fenn áll.



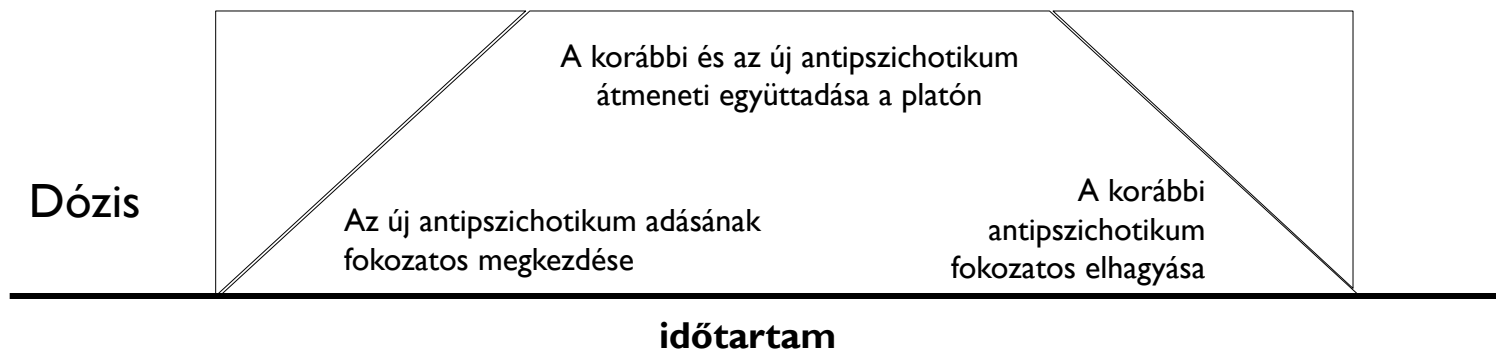
Antipszichotikumok váltási stratégiái

Váltás a korábbi antipszichotikum fokozatos leépítésével: retard készítményekre történő váltás esetén



Antipszichotikumok váltási stratégiái

Váltás kereszttitrálással a platón: pl. aripiprazol-ra történő váltás esetén javasolt technika



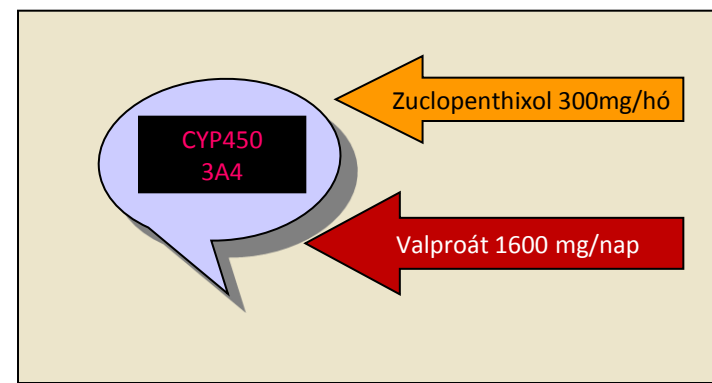
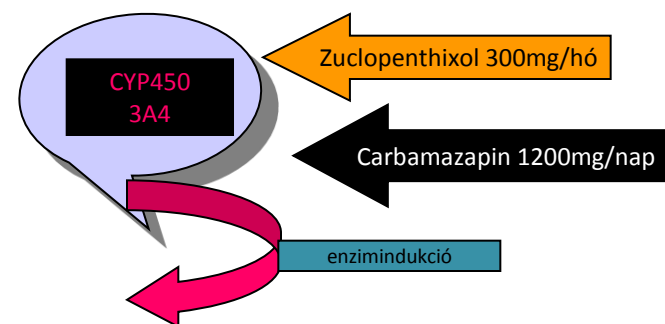
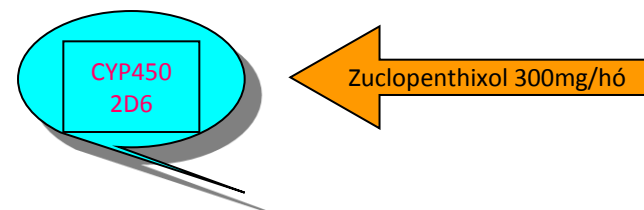
Példa a gyógyszerkölcsonhatások felismerésének fontosságára

- 45 éves beteg - szkizoaffektív pszichózis
- Terápia (14 nap):
zuclopenthixol 300 mg/hó+ 1200 mg/nap
carbamazepin
- Stabil állapot, EPS nincs
- Allergiás exanthema miatt carbamazepinről
átállítás valproátra (1600 mg/nap),
zuclopenthixol dózisa változatlan
- 3 hét után kifejezett extrapiramidális
tünetek léptek fel

Mi történhetett?

Példa a gyógyszerkölcsonhatások felismerésének fontosságára

- 45 éves beteg - szkizoaffektív pszichózis
- Terápia (14 nap):
zuclopenthixol 300 mg/hó + 1200 mg/nap carbamazepin
- Stabil állapot, EPS nincs
- Allergiás exanthema miatt carbamazepinről átállítás valproátra (1600 mg/nap), zuclopenthixol dózisa változatlan
- 3 hét után kifejezett extrapiramidális tünetek léptek fel



Példa a gyógyszerkölcsonhatások felismerésének fontosságára

- 33 éves nőbeteg - szkizoaffektív pszichózis
- Terápia :
Clozapine 100-100-200mg, Valproat
2x400mg
- Stabil állapot, EPS nincs, mellékhatások
nem jelentősek
- Depressziós tünetek miatt fluvoxamine
kerül beállításra
- Néhány nap után a betegnél deliráns
tudatzavar és görcsök lépnek fel

Mi történhetett?

Terhesség és Antipszichotikumok

- Mérlegelni a kockázatokat és törekedni a legkisebb hatékony dózisa
- Egyértelműen nem magzatkárosító egyik AP sem!
- DE! Diabetes kockázata növekszik!
- DE! nincsenek nagy prospektív vizsgálatok
- Érdemes olyan AP-t választani, amivel már nagy mennyiségű safety adat áll rendelkezésre: Olanzapine, Clozapine, Quetiapine, Risperidone

Kor hatása az AP kezelésre: Pszichózis Demenciában és Szkizofréniában

	Alzheimer D. (BPSD)	Szkizofrénia időskorban
Bizarr doxasmák	Ritka	Gyakori
Félreismerések	Gyakori	Ritka
Leggyakoribb hallucináció	Vizuális	Auditoros
Öngyilkossági gondolatok	Ritka	Gyakori
Pszichózis az anamnézisben	Ritka	Gyakori
Végleges remisszió	Előfordul	Nem jellemző
Hosszútávú AP kezelés	Nem jell.	Általában
Optimális AP dózis / nap fiatal sch. beteghez képest	15-25%	40-60%

Antidepresszáns kezelés terhességben és idős korban

- Enyhe depressziós epizód: (kognitív) pszichoterápia
- Közepesúlyos és súlyos epizód: SSRI-k (alapvetően alacsony kockázat), pl.: sertralin, escitalopram és bupropion (mi volt hatékony korábban/családban?)
 - ~~Paroxetin~~ – néhány (ritka!) esetben magzati károsodást okozott
- Idős korban első körben inkább SSRI-k, mint kettős hatású szerek

Fázisprofilaktimok

- **Lithium** (Glutamát) – vérszint (szűk terápiás index), pajzsmirigy hormon szint kontroll! – első trimeszterben adva (kis mértékben) növeli a kardiális malformációk kialakulását!
- **Carbamazepine** (Na csatorna blokád) – CYP3A4 induktor, potenciálisan veszélyes a magzatra
- **Valproat** (GABA +) – magzatkárosító (fogamzásképes nőknek nem javasolt adni, csak kivételes esetekben)
- **Lamotrigine** (NA csatorna, Glutamát) – inkább depresszió túlsúly esetén választandó, lassú feltitrálás (Lyell szindróma veszélye!!!) – terhességben biztonságos
- **Fázisprofilaktikus hatású antipszichotikumok:** aripiprazole, olanzapine, quetiapine

Benzodiazpinek

- Alprazolam (Xanax)
- Clonazepam (Rivotril)
- Seduxen (Diazepam)
- Rilex (Lorazepam)

1. Csak rövid ideig (hetek, esetleg hónapok) adjuk, kontrollálva

2. Idős korban kis dózisban illetve közvetlen veszélyeztető állapotban



Köszönöm a megtisztelő figyelmet!

5. Clozapine farmakogenetikája: vérszint előrejelzése CYP-status alapján

Csukly Gábor*, Bitter István*, Bulucz Judit*, Filipovits Dóra*, Menus Ádám*,
Temesvári Manna**, Tolna Judit*, Tóth Katalin**, Monostory Katalin**

*Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

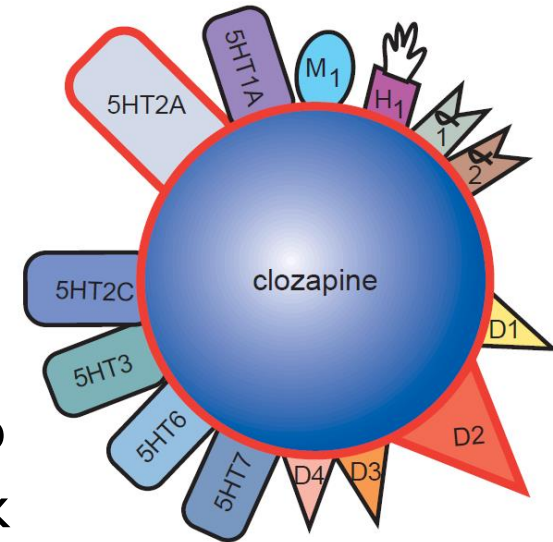
**MTA Természettudományi Kutatócsoport

2016

Clozapine: Hatásmechanizmus

- Számos receptoron fejti ki hatását
 - Összetett, nem pontosan ismert hatásmechanizmus
 - Mellékhatások veszélye
- Eddigi tudásunk szerint legfontosabb targetek: D2 és 5-HT-2A receptorok

Az 5-HT-2A receptort kódoló gén polimorfizmusai alapján magas százalékban előre jelezhető a hatékonyság*



*Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, *et al* (2000): Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 355:1615-1616.

Clozapine – Az atípusos antipszichotikum

- Extrém ritkák az extrapyramidális mellékhatások
- Eddig nem sikerült hatékonyabb antipszichotikumot felfedezni
- Szuicid kockázatot csökkenti szkizofréniában (Egyetlen FDA által jóváhagyott szer a megelőzésben)
- *Terápia rezisztens szkizofréria esetén alkalmazandó AP
- Agranulocitózis veszélye
- Görcskészség növekedése (epilepsziás rohamok) és delirium veszélye
- Metabolikus szindróma: elhízás, II. DM, dyslipidaemia



Plazmakoncentráció- Mellékhatások



- **Akutan jelentkező mellékhatások:** szedáció, hiperszaliváció, szexuális mellékhatások, éjszakai bevizelés, szorulás, koncentrációs nehézségek, tachycardia és hypotensio, verejtékezés, homályos látás



Plazmaszint monitorozás!

- **Krónikus mellékhatás:** **Metabolikus szindróma:** elhízás, dyslipidaemia, vércukor szint emelkedése, majd DM kialakulása, hypertonia -> kardiovaszkuláris rizikó jelentős növekedése

*Yusufi B, Mukherjee S, Flanagan R, Paton C, Dunn G, Page E, *et al* (2007): Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasma concentration. *Int Clin Psychopharmacol* 22:238-243.

Vizsgálat: A Clozapine plazma szintjének előrejelzése

Háttér

A Clozapine plazma szintje korrelációt mutat a mellékhatások megjelenésével *

Célkitűzés

Farmakogenetikai módszerekkel jelezni a vérszinteket és a lehetséges mellékhatások kockázatát még az első dózis beadása előtt

*Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al (2011): AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 44:195-235.

Az eddigi pszichofarmakogenetikai vizsgálatok eredményei nem hozták a várt eredményeket

A probléma:

Gyenge korreláció a plazmaszintek és a CYP genotípusok között (pl.: 2D6, 3A4, 1A2).

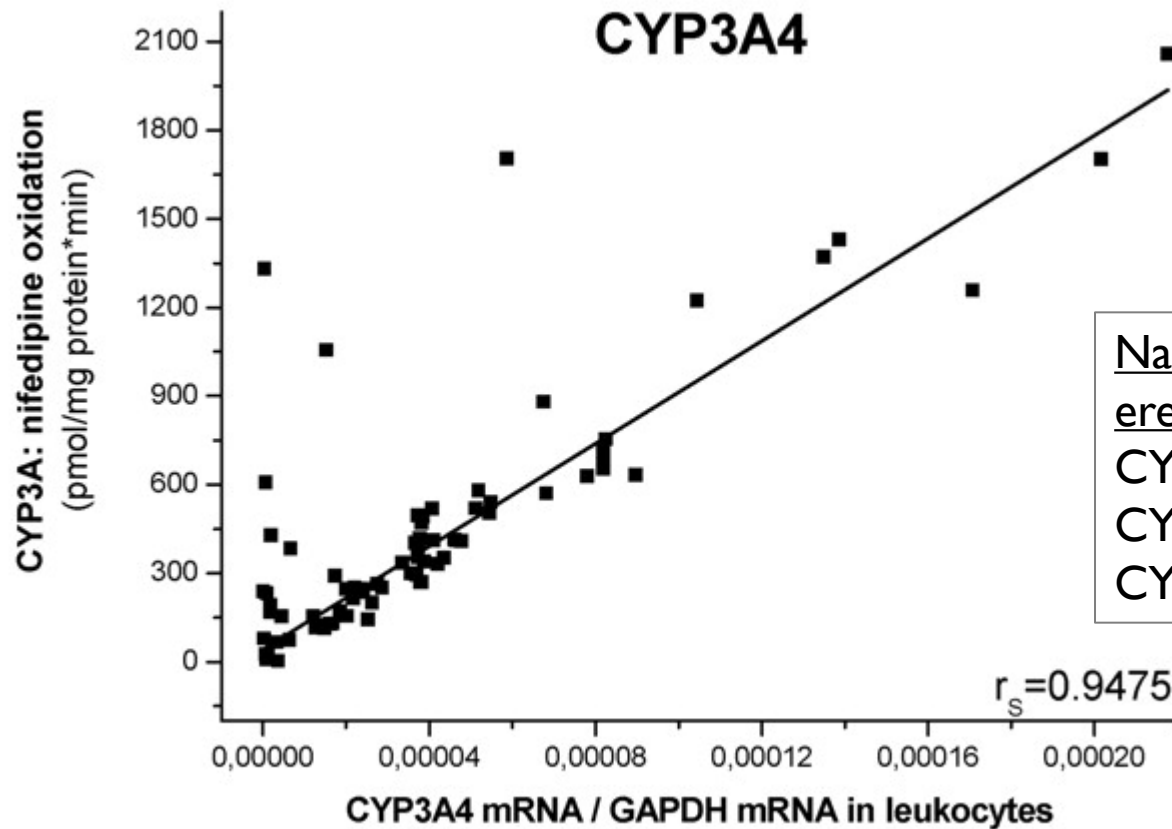
Mérni kell az enzimek gyógyszer metabolizáló aktivitását (fenotípust) is!

Klasszikus módszer : A páciensnek abba kell hagynia minden gyógyszer szedését. A vizsgálni kívánt enzim egy ismert szubsztrátját kell beszednie. Gyűjtött vizeletből egy nap után meghatározható az enzimaktivitás. Clozapine esetén ez gyakorlatilag kivitelezhetetlen.

Új módszer

- A Semmelweis Egyetem Transzplantációs Klinikájának (Prof. Kóbori László) és az MTA Enzimológiai Intézetének (Monostory Katalin) közös munkája
- Májszövet mintákat és vért vettek máj donoroktól (n=146)
- A donorok hemodinamikailag stabilak voltak, normális májfunkciókkal
- Mérték az enzimaktivitást a májszövetben valamint meghatározták az egyes CYP enzimekhez tartozó mRNS szinteket (génexpressziót) májból vett mintán és fehérvérsejtekből is, és erős ($R \sim 0.9$) korrelációt találtak több CYP enzim esetén is (pl.: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19)
- **Egyszerű vérvétellel, biopszia nélkül meg lehet határozni a CYP enzimek aktivitását (mRNS mennyiséget) /fehérvérsejtekből/**

A fehérvérsejtekből nyerhető mRNS szint és a máj metabolizáló kapacitása közötti összefüggés

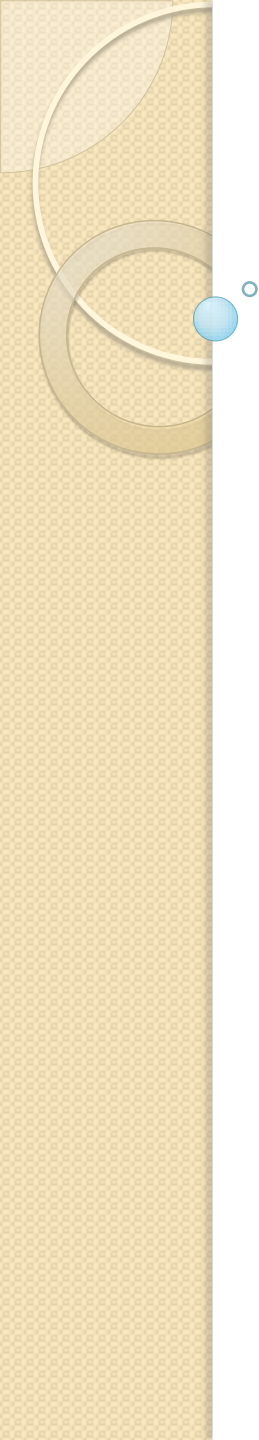


Nagyon hasonló
eredmények:
CYP1A2
CYP2C9
CYP2C19

~~CYP2D6~~

Intermedier (IM) és Gyenge (PM) Metabolizálók

- **Az adott CYP enzimek gyógyszermetabolizáló aktivitása közvetlenül a vérmintából mérhető**
- Minden enzim esetén 3 kategóriát állítottak fel úgy, hogy meghatározták a donorokban mért enzim aktivitás 3 kvartilisét és a kategória határokat az első és harmadik kvartilisnél húzták meg
- Az így meghatározott 3 kategória felel meg a gyenge, az intermedier és az extenzív metabolizálóknak



Vizsgálat clozapine-t szedő betegekkel

Változók

- Az alábbi változók hatásait vizsgáltuk a plazmakoncentrációra (irodalmi adatok alapján):
 1. CYP2D6 genotípus (EM/IM/PM?)
 2. CYP3A4/CYP3A5 genotípus (EM?)
 3. CYP3A4 fenotípus (mRNS szint -> transzkripció -> enzimaktivitás)
 4. CYP1A2 fenotípus (mRNS szint -> transzkripció -> enzimaktivitás)
- Ahol összefüggést találtunk, ott néztük a hatást a klinikai változókra is (pl.: vércukor szint, BMI)

Vizsgálat

- 80 beteg (55 IM / 25 PM)
- Életkor = 46 (SD=12) - IM: 43.6 (SD=10.7) PM: 51.5 (SD=12.8) / $p<0.05$ /
- Nők / Férfiak aránya = 37% férfi – IM: 43% PM: 23% /ns./
- Dohányzók = 39% – IM: 48% PM: 13% / $p<0.05$ /
- Átlagos Clozapine dózis = 228mg (SD = 145)
- Clozapine koncentráció = 311 ng/ml (SD=293)
(Ajánlott koncentráció* = 350–600 ng/ml)
- Egyik beteg sem szedett erős CYP3A4 serkentőt (pl.: Carbamazepine) /gátlót (pl.: Fluoxetin)
- Legalább 1 hétig stabil dózis

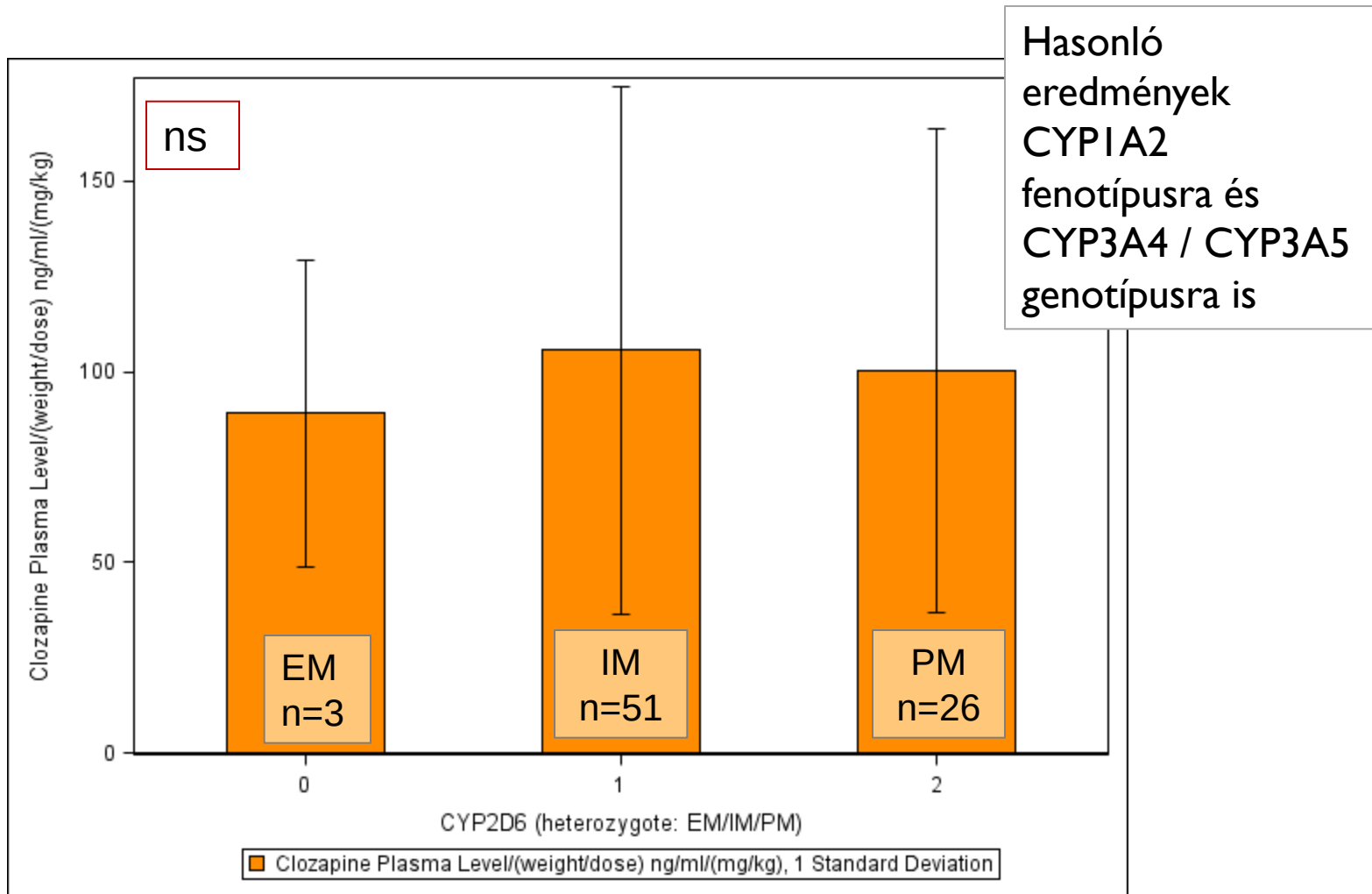
*Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al (2011): AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 44:195-235.



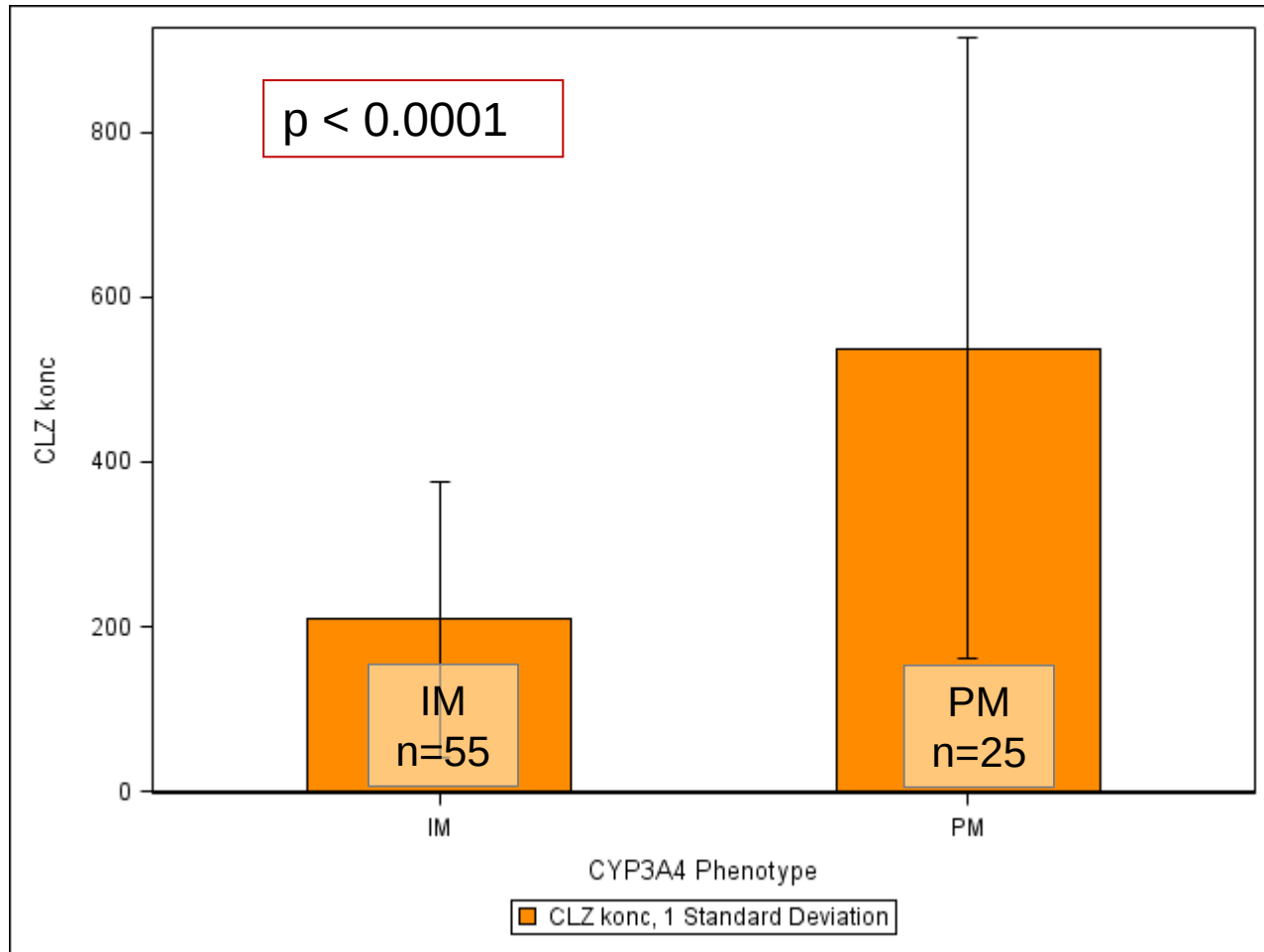
Eredmények I.

Farmakogenetikai változók hatása a clozapine plazmaszintre

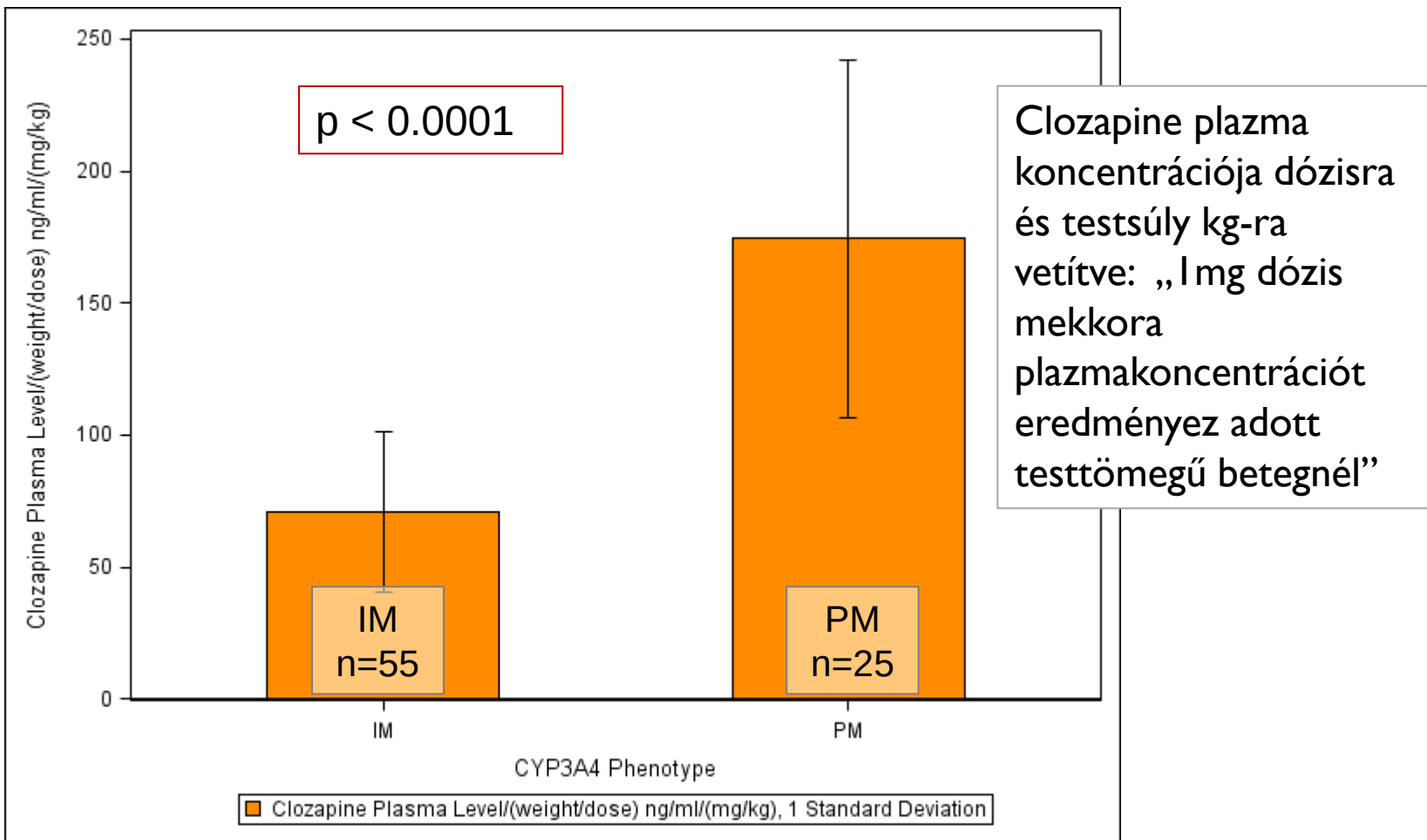
CYP2D6 genotípus hatása



Clozapine vérszint alakulása a CYP3A4 fenotípus függvényében



Clozapine vérszint alakulása a CYP3A4 fenotípus függvényében



CYP3A4 IM

CYP3A4 PM

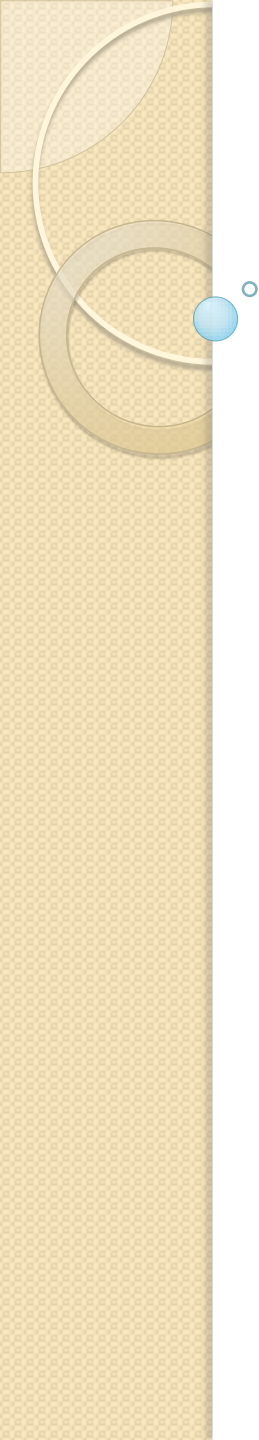
CYP3A5*1/*3

CYP3A5*1/*3

CYP2D6 duplication

Clozapine vérszint/(dózis/testsúly)
(ng/ml / (mg/kg))

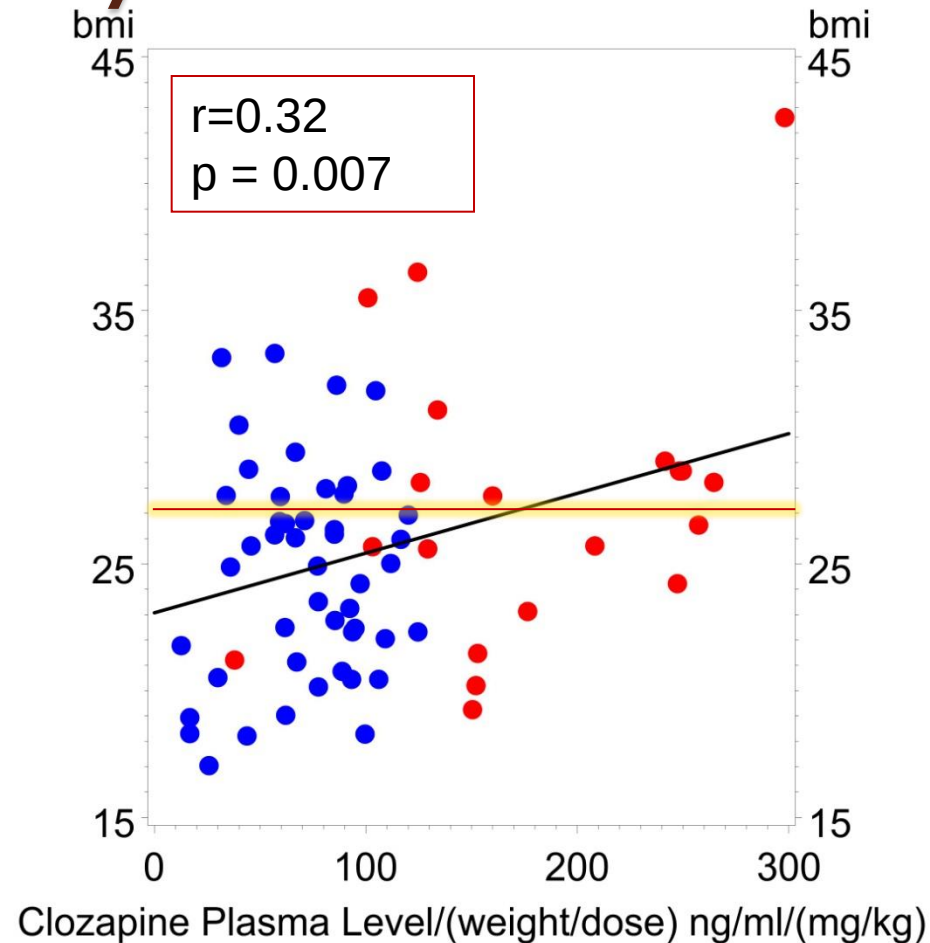
Betegek



Eredmények II.

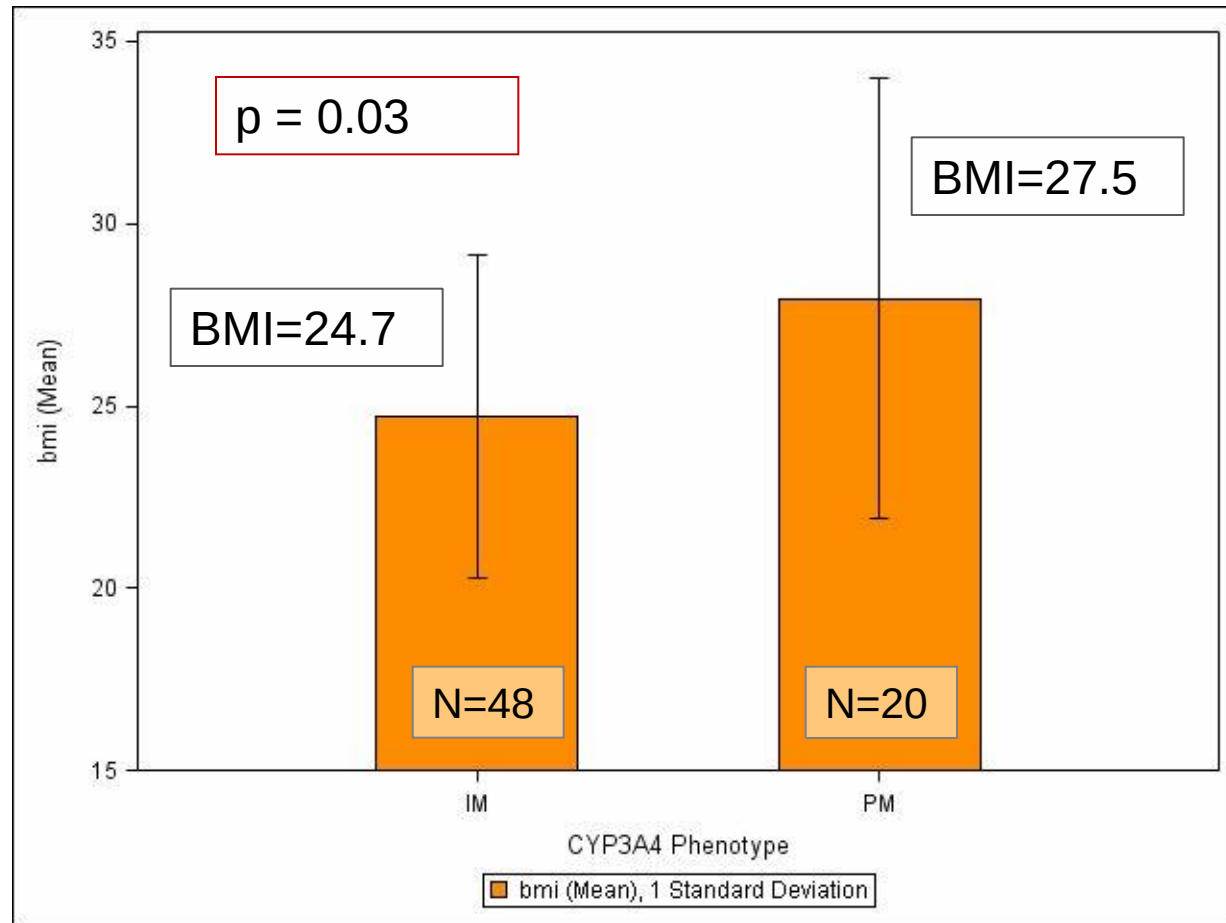
Clozapine vérszint és CYP3A4 fenotípus hatása a
klinikai változókra

BMI alakulása a Clozapine vérszint függvényében

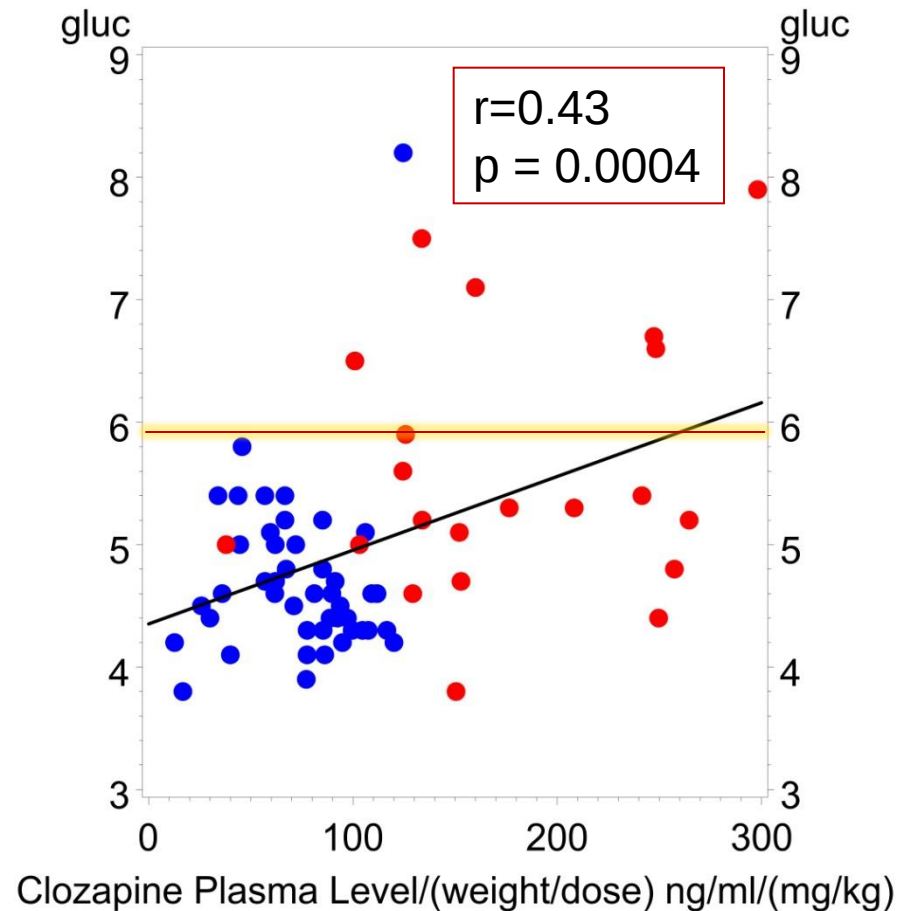


CYP3A4 Phenotype ••• IM ••• PM

CYP3A4 fenotípus hatása a BMI-re

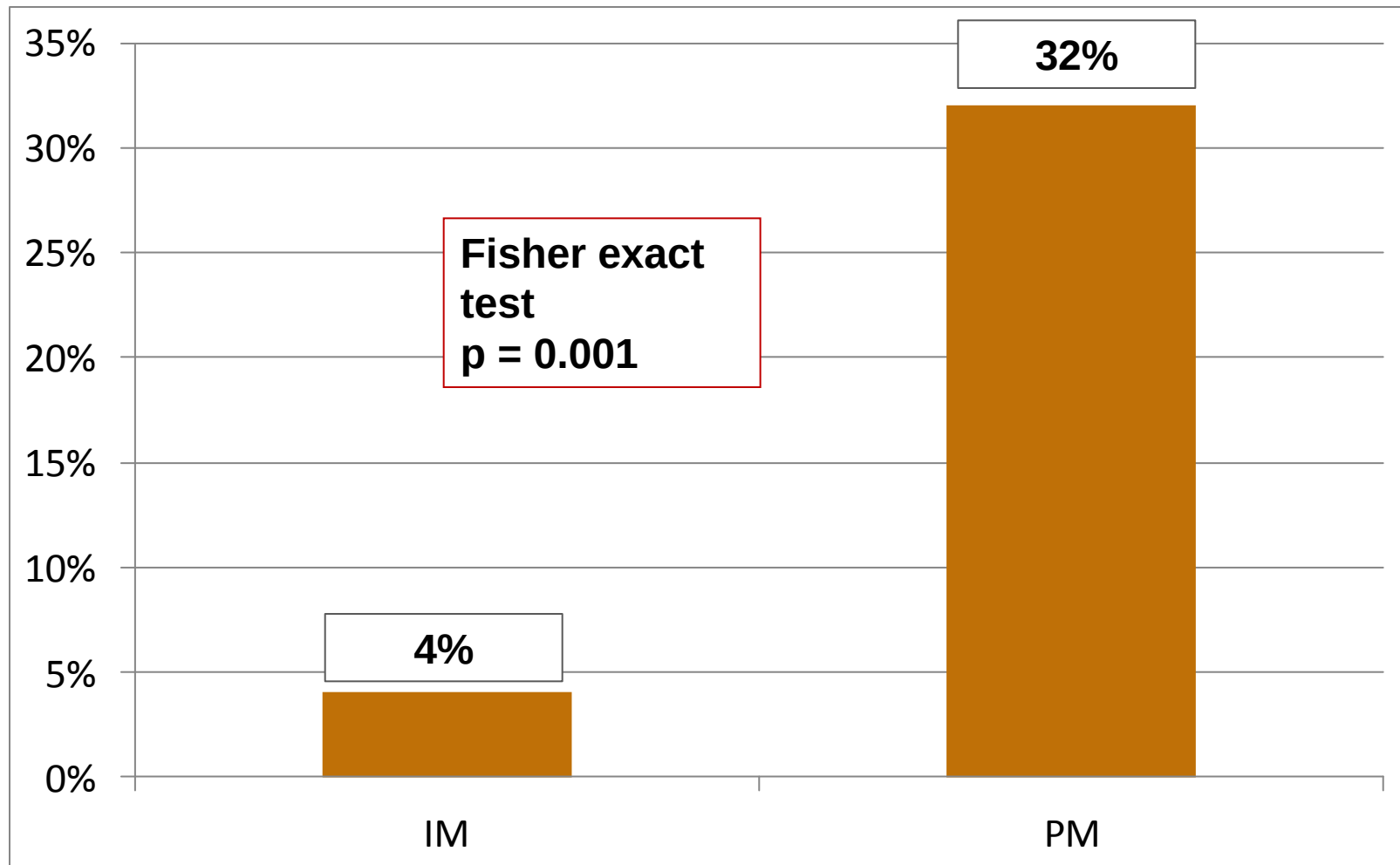


Éhgyomri vércukorszint alakulása a Clozapine koncentráció függvényében



CYP3A4 Phenotype • • • IM • • • PM

Kóros ($>5.5\text{mmol/l}$) vércukorszint %-os aránya a CYP3A4 fenotípus függvényében



Limitációk

Hiányosság: nem mértünk mRNS szintet a vizsgálat előtt (csak egyszeri mRNS mérés volt, egyidőben a plazma koncentráció méréssel)

- Ezért felmerül, hogy az adott szer (clozapine) visszahat a CYP3A4 expressziójára, ezzel növelve/csökkentve a plazma koncentrációt
 - Az elemzés nem mutatott ki összefüggést a dózis és az gén expresszió között ($p > 0.1$)
 - Aktuálisan folyó vizsgálat 2x méréssel (beállítás előtt illetve után 2 héttel)

Konklúziók

- A CYP3A4 fenotípus (IM/PM) erősen korrelált a clozapine koncentrációval, illetve a koncentrációkon keresztül az elhízással és a magas vércukorszintek kialakulásával
- Ha a további vizsgálatok megerősítik a mostani eredményeket, akkor olyan eszköz lehet a kezünkben, amivel előre megjósolhatjuk, hogy adott dózis mellett milyen lesz a beteg vérében a clozapine koncentrációja, még mielőtt az első dózist megkapta volna
- Előzetesen megjósolhatjuk a beteg kockázatát olyan mellékhatások kialakulására, mint a metabolikus szindróma



Köszönöm a megtisztelő figyelmet!