

Description of image



Ellen Marie Egebæk Flatebø

Karin Holmberg Dahle

Publisert: 5.9.2023

CYP2D6-polymorfismer og valg av smertestillende legemidler

RELIS får ofte spørsmål om hvilke smertestillende legemidler som bør velges til pasienter som har ulike varianter av genet som koder for cytokrom P450 (CYP) 2D6-aktivitet.

POLYMORFISMER AV CYP2D6-GENET

CYP2D6-enzymet er involvert i omdanningen av nærmere en fjerdedel av alle legemidlene som er i bruk (1a), og det er således et av de sentrale CYP-enzymene. Det finnes mange varianter (polymorfismer) av CYP2D6-allelet i befolkningen, og de ulike polymorfismene koder for varierende grad av enzymaktivitet. Den endelige fenotypen vil avhenge av om man er homo- eller heterozygot for de enkelte allelvariantene. I tillegg kan man ha flere enn to kopier av genet for CYP2D6, hvilket også er av betydning for fenotypen. For CYP2D6 kan man ha forventet «manglende», «reduisert», «normal» eller «økt» enzymaktivitet basert på genotypen (1a).

Ved spørsmål til RELIS om genotype-fenotypesammenheng generelt og eventuell klinisk konsekvens for legemiddelbruk, øker det presisjonen hvis spørsmålsstiller oppgir eksakt kombinasjon av alleler hos pasienten slik det rapporteres fra laboratoriet (merkes *_*_i svarrapporten). *1 betegnes *villtype* og man har da ikke påvist noen polymorfisme og forventer normal enzymaktivitet. For CYP2D6, i motsetning til de andre CYP-enzymene, er det som nevnt også av betydning om man har flere genkopier (1).

ANDRE POLYMORFISMER

I noen tilfeller får ikke pasienter forventet smertestillende effekt til tross for at det ikke er avdekket noen endret CYP2D6-aktivitet og compliance antas å være som forventet. Den eventuelle kliniske betydning av genetiske polymorfismer på reseptornivå er i liten grad kartlagt (1a). Terapisvikt, i tillegg til individuelle forskjeller i øvrig farmakokinetikk, kan blant annet forklares med at det også finnes andre genetiske polymorfismer som kan ha betydning.

PRODRUGS, AKTIV MODERSUBSTANS OG AKTIV METABOLITT

Noen legemidler er såkalte *prodrugs*, det vil si at modersubstansen er farmakologisk inaktiv og må metaboliseres til aktiv form i kroppen for å gi effekt. En slik aktivering skjer ofte ved hjelp av ulike CYP-enzymene. De fleste legemidler har imidlertid *aktiv modersubstans* og inaktiveres når de metaboliseres (2). Som en mellomting mellom disse kategoriene finnes legemidler der metabolitten kan være mer eller mindre farmakologisk aktiv. Betydningen av de ulike CYP2D6-polymorfismene er ulik avhengig av hvorvidt legemidlet er et prodrug, har aktiv modersubstans og til en viss grad har aktiv metabolitt:

Ved inntak av legemidler som er prodrugs, vil pasienter med forventet manglende aktivitet av det aktiverende CYP-enzymet ikke få omdannet modersubstansen til aktiv metabolitt. Vi forventer da en klinisk terapivikt. Har man derimot økt enzymaktivitet utover det normale, kan man danne mer aktiv metabolitt

enn doseringsanbefalingen tar høyde for. Det kan arte seg klinisk som en overdosering (1b).

Det motsatte vil gjelde for legemidler som har aktiv modersubstans. Pasienter som har manglende metaboliserende enzym vil kunne få symptomer som ved overdosering og økt bivirkningsforekomst fordi inaktiveringen ikke foregår som forventet (1b).

SMERTESTILLENDE LEGEMIDLER HVOR CYP2D6 ER RELEVANT

Ved utredning av hvilke smertestillende legemidler der CYP2D6-polymorfismer er av betydning, har vi blant annet brukt nettressursen *cypinfo.no*, som er et nytt fortolkningsverktøy for klinikere. Dette verktøyet er utarbeidet ved Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus i samarbeid med de farmakologiske avdelingene ved St. Olavs hospital og Vestre Viken HF, og utarbeidelsen har fått støtte av ulike fond i Den norske legeforening. Her kan man legge inn påviste genvarianter for en pasient (anonymt). Deretter genereres en rapport som viser hvordan pasientens genotype kan påvirke effekten av aktuelle legemidler, og det gis forslag til hvordan behandlingen kan tilpasses for å veie opp for dette (3a).

Et annet, og svært detaljert og omfattende, oppslagsverk for informasjon om farmakogenetikk med blant annet hvordan gener er involvert i metabolisme av ulike legemidler er Pharmacogenomics Knowledge Base (www.pharmgkb.org). Dette nettstedet er også brukt som referanse for en del av informasjonen i *cypinfo.no*, og kan anbefales for de som ønsker å fordype seg ytterligere i farmakogenetikk (4a).

Kodein

Kodein er et prodrug, og den analgetiske effekten skyldes i hovedsak omdanning via CYP2D6 til den aktive metabolitten morfin. I tillegg omdannes noe via andre metabolismeveier som har begrenset betydning for den analgetiske effekten. Pasienter med *manglende* CYP2D6-aktivitet vil derfor få betydelig redusert dannelse av morfin, og dermed redusert smertestillende effekt og økt risiko for bivirkninger. Det er anbefalt at disse pasientene behandles med et annet legemiddel som ikke omdannes via CYP2D6, som for eksempel morfin eller ikke-opioide analgetika (3b).

Pasienter med *redusert* CYP2D6-enzymaktivitet vil også få noe redusert dannelse av den aktive metabolitten morfin. Det er usikkert i hvor stor grad dette vil påvirke den smertelindrende effekten, og derfor anbefales standard dosering som et utgangspunkt til disse pasientene (3b).

Enkelte pasienter med *økt* CYP2D6-enzymaktivitet omdanner kodein svært raskt til aktiv metabolitt (morfin), og risikerer derfor betydelig forsterket effekt og overdosesymptomer. Disse pasientene bør unngå bruk av kodein, og behandles med alternativer som morfin eller ikke-opioide analgetika (3b).

Tramadol

Tramadol er, som kodein, også et prodrug. Tramadol omdannes i stor grad via CYP2D6 til en aktiv metabolitt, O-desmetyltramadol (ODMT). Tramadol er også aktivt i seg selv, men ODMT er viktigst for den analgetiske effekten til tramadol (3b,5).

Pasienter med *manglende* enzymaktivitet vil ha betydelig redusert dannelse av ODMT, og dermed få redusert smertestillende effekt, i tillegg til økt risiko for bivirkninger. Når mindre tramadol omdannes til den aktive metabolitten ODMT vil nivået av modersubstansen tramadol øke. Modersubstansen har en viss hemmende effekt på reopptaket av serotonin og noradrenalin, noe som både kan medvirke til (noe) analgetisk effekt, og gi risiko for bivirkninger som serotonergt syndrom (3b,5,6). Det er sett at pasienter med *manglende* enzymaktivitet har noe høyere konsentrasjon av tramadol (modersubstansen) (6). Pasienter med *manglende* enzymaktivitet bør derfor unngå bruk av tramadol, og heller behandles med et legemiddel som ikke metaboliseres via CYP2D6, som for eksempel morfin eller ikke-opioide analgetika (3b).

Redusert enzymaktivitet kan gi noe redusert dannelse av aktiv metabolitt. Det er usikkert i hvor stor grad dette vil påvirke smertelindrende effekt. Standard dosering anbefales (3b).

Ved *økt* CYP2D6-aktivitet kan man få overdosesymptomer, og tilnærmingen blir tilsvarende som for kodein. Pasientene bør unngå bruk av tramadol, og behandles med alternativer som morfin eller ikke-opioide analgetika (3b).

Oksykodon

Også oksykodon omdannes til en viss grad via CYP2D6 til aktiv metabolitt, men størstedelen av metabolismen går via CYP3A4. Det er ikke vist at genotypen av CYP2D6 påvirker effekt eller risiko for bivirkninger. Oksykodon kan derfor være et alternativ for pasienter med manglende eller økt CYP2D6-aktivitet, og som ikke bør bruke kodein og tramadol (3b).

Øvrige opioider metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4 og kan derfor brukes (7).

Amitriptylin

Amitriptylin er et trisyklisk antidepressivt middel (TCA) som brukes ved enkelte smertetilstander, særlig nevrologiske smerter og migrene. Den smertelindrende effekten er ikke direkte relatert til den antidepressive effekten da den oppnås raskere og ved lavere doser (8).

Amitriptylin metaboliseres til den aktive metabolitten nortriptylin i hovedsak via CYP2C19, og med mindre bidrag fra andre CYP-enzymmer. Imidlertid metaboliseres både moderstoff (amitriptylin) og aktiv metabolitt (nortriptylin) via CYP2D6 til inaktive metabolitter, og dermed er CYP2D6 det viktigste enzymet for totalkonsentrasjonen av aktivt legemiddel (moderstoff + aktiv metabolitt) (4b,6,9).

Pasienter med nevrologisk smerte og spenningshodepine bruker vanligvis lavere doser enn man gjør ved behandling av depresjon. Ved manglende eller redusert enzymaktivitet i CYP2D6 hos disse pasientene er det derfor lavere risiko for konsentrasjonsavhengige bivirkninger. Det vil trolig likevel ikke være nødvendig å endre dosen, men man må være ekstra oppmerksom på eventuelle bivirkninger (3c).

Pasienter med *manglende* enzymaktivitet har økt risiko for bivirkninger, og alternativt legemiddel bør vurderes. Hvis man likevel velger å starte behandling med amitriptylin bør man vurdere redusert startdose (anslagsvis 50 % lavere dose) og monitorere nøye for effekt og bivirkninger. Det anbefales bruk av serumkonsentrasjonsmålinger for å veilede dosejusteringer (3c).

Pasienter som har *redusert* metabolisme via CYP2D6 får økt totalkonsentrasjon (modersubstans og aktiv metabolitt), og økt risiko for bivirkninger. Ved redusert metabolisme via CYP2C19 kan pasienten for øvrig få opphopning av modersubstansen. Hvis man velger å starte behandling hos disse pasientene bør man vurdere å gi redusert startdose (anslagsvis 25 % dosereduksjon). I tillegg bør man monitorere nøye for effekt og bivirkninger. Det anbefales også for disse pasientene at man bruker serumkonsentrasjonsmålinger for å veilede dosejusteringer (3c).

Motsatt vil pasienter som har *økt* enzymfunksjon i CYP2C19 og/eller CYP2D6 få redusert serumkonsentrasjon, samt mulig opphopning av potensielt kardiotoksiske metabolitter. Dette gir økt risiko for terapivikt og potensielt økt risiko for kardiotoksiske bivirkninger. Det anbefales å vurdere et alternativt legemiddel til disse pasientene (3c).

Nortriptylin

Nortriptylin er, som amitriptylin, gjenstand for metabolisme av (i hovedsak) CYP2D6. I tillegg bidrar CYP3A4 noe (10). Anbefalinger for pasienter med endret CYP2D6 aktivitet (både manglende, redusert og økt), og som skal behandles med nortriptylin, er tilsvarende som for amitriptylin (3c).

Venlafaksin

Venlafaksin er en serotonin-noradrenalin reopptakshemmer (SNRI). I likhet med amitriptylin har venlafaksin vist å ha analgetisk effekt uavhengig av den antidepressive effekten, men SNRI har større selektivitet for serotonin og noradrenalin enn TCA. SNRI blir særlig brukt ved nevrologi (8).

Venlafaksin metaboliseres hovedsakelig via CYP2D6, og noe via CYP2C19, til den aktive metabolitten O-desmetylvenlafaksin (ODV). I tillegg metaboliseres venlafaksin til en mindre aktiv metabolitt (N-desmetylvenlafaksin) via CYP3A4 og CYP2C19, men denne metabolitten er ikke av klinisk signifikant betydning (4c,11).

Pasienter med *manglende* CYP2D6-aktivitet vil få en økt ratio mellom venlafaksin og ODV, men dette vil i liten grad påvirke totalkonsentrasjon av aktivt legemiddel. Endret metabolittmønster kan muligens føre til økt risiko for bivirkninger, og man bør derfor vurdere et alternativt legemiddel. Hvis man velger å starte behandling anbefales nøye monitorering av effekt og bivirkninger. Hvis pasienten får bivirkninger bør man vurdere å redusere dosen, gjerne med hjelp av serumkonsentrasjonsmålinger for å veilede dosejustering (3d).

Pasienter med *redusert* CYP2D6-aktivitet kan også få en økt ratio mellom venlafaksin og ODV, men dette vil i liten grad påvirke totalkonsentrasjon av aktivt legemiddel. Den kliniske betydningen av dette er usikker. Det er anbefalt å monitorere pasientene nøye for effekt og bivirkninger, og ved bivirkninger bør man vurdere dosereduksjon. Det anbefales bruk av serumkonsentrasjonsmålinger for å veilede dosejustering (3d).

Ved *økt* CYP2D6-aktivitet vil man få en redusert ratio mellom venlafaksin og ODV, og mulig noe redusert totalkonsentrasjon av aktivt legemiddel. Disse pasientene bør også monitoreres nøye for effekt og bivirkninger, og doseøkning kan vurderes ved terapivikt. Det anbefales bruk av

serumkonsentrasjonsmålinger for å veilede dosejustering. Ved eventuelt suboptimal respons bør man vurdere å bytte til et annet legemiddel (3d).

OPPSUMMERING

Pasienter med genetiske polymorfismer i genet som koder for CYP2D6 kan få endret effekt og/eller økt risiko for bivirkninger ved behandling med enkelte legemidler. Smertestillende behandling hvor dette er relevant inkluderer kodein, tramadol, amitriptylin/nortriptylin og venlafaksin, og vi gjennomgår disse virkestoffene, samt gir forslag til håndtering.

Det finnes en rekke andre analgetika som har andre metabolismeveier. Disse omtales ikke her. Et hjelpemiddel er fortolkningsverktøyet *cypinfo.no*, som omtaler hvilke hensyn som bør tas ut fra pasientens genotype.

Referanser

1. Oslo universitetssykehus. Avdeling for farmakologi- klinisk farmakologi. Anx.no a) CYP2D6. b) Om farmakogenetikk. (Sist oppdatert: a) 14. juli 2022. b) 25. juli 2023).
2. Rang HP, Ritter JM et al. Rang and Dale's Pharmacology 2024; 10th ed. 137-38, 144.
3. Oslo universitetssykehus. Avdeling for farmakologi- klinisk farmakologi. cypinfo.no. a) Om cypinfo. b) Opioider. c) Trisykliske antidepressiva. d) Andre antidepressiva (Lest: 14. august 2023).
4. Whirl-Carrillo, R. Huddart, et al. [https://www.pharmgkb.org/Clinical Pharmacology & Therapeutics](https://www.pharmgkb.org/Clinical%20Pharmacology%20&%20Therapeutics) (2021) online ahead of print. a) About pharmgkb. b) Amitriptyline and Nortriptyline Pathway, Pharmacokinetics. c) Venlafaxine Pathway, Pharmacokinetics (Lest: 22. august 2023).
5. RELIS database 2019; spm.nr. 11053, RELIS Sør-Øst. (relis.no)
6. Diakonhjemmet sykehus. Senter for psykofarmakologi. Farmakogenetiske analyser. Smerte. (Lest: 30. august 2023).
7. Hassamal S, Miotto K et al. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. *Am J Med.* 2018 Nov;131(11): 1382.e1-1382.e6. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.04.025
8. Norsk legemiddelhandbok. T20.2.3 Co-analgetika. <https://www.legemiddelhandboka.no/> (Sist oppdatert: 31. august 2023).
9. Clinical Pharmacology database. Amitriptyline pharmacokinetics. Elsevier, Inc. <https://www.clinicalkey.com/pharmacology/login> (Sist oppdatert: 2. oktober 2014).
10. Clinical Pharmacology database. Nortriptyline pharmacokinetics. Elsevier, Inc. <https://www.clinicalkey.com/pharmacology/login> (Sist oppdatert: 29. juli 2014).
11. Clinical Pharmacology database. Venlafaxine pharmacokinetics. Elsevier, Inc. <https://www.clinicalkey.com/pharmacology/login> (Sist oppdatert: 13. april 2020).