

Alert levels



KKGT Discussiedag

12 april 2011

Dr. Jan van der Weide, Klinisch Chemicus

Drs. Jochem G. Gregoor, AGIKO

Variability in drug response

- “more than 90% of the currently used drugs is effective in only 30-50% of the patients”

(Collins – The Independent 8 dec 2003)



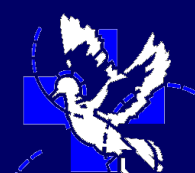
'Most drugs don't work'

Effective (%).....

- Alzheimer 30
- Depression (SSRI) 62
- Asthma 60
- Diabetes mellitus 57
- Incontinence 40
- Migraine (acute) 52
- Migraine (profyl.) 50
- Cradiac dysrhythmia 60
- Tumors 25
- Schizophrenia 60
- Reumatoid arthritis 50
- Reumat. art. (Cox-2) 80
- Hepatitis C 47



The Independent, 8 dec 2003

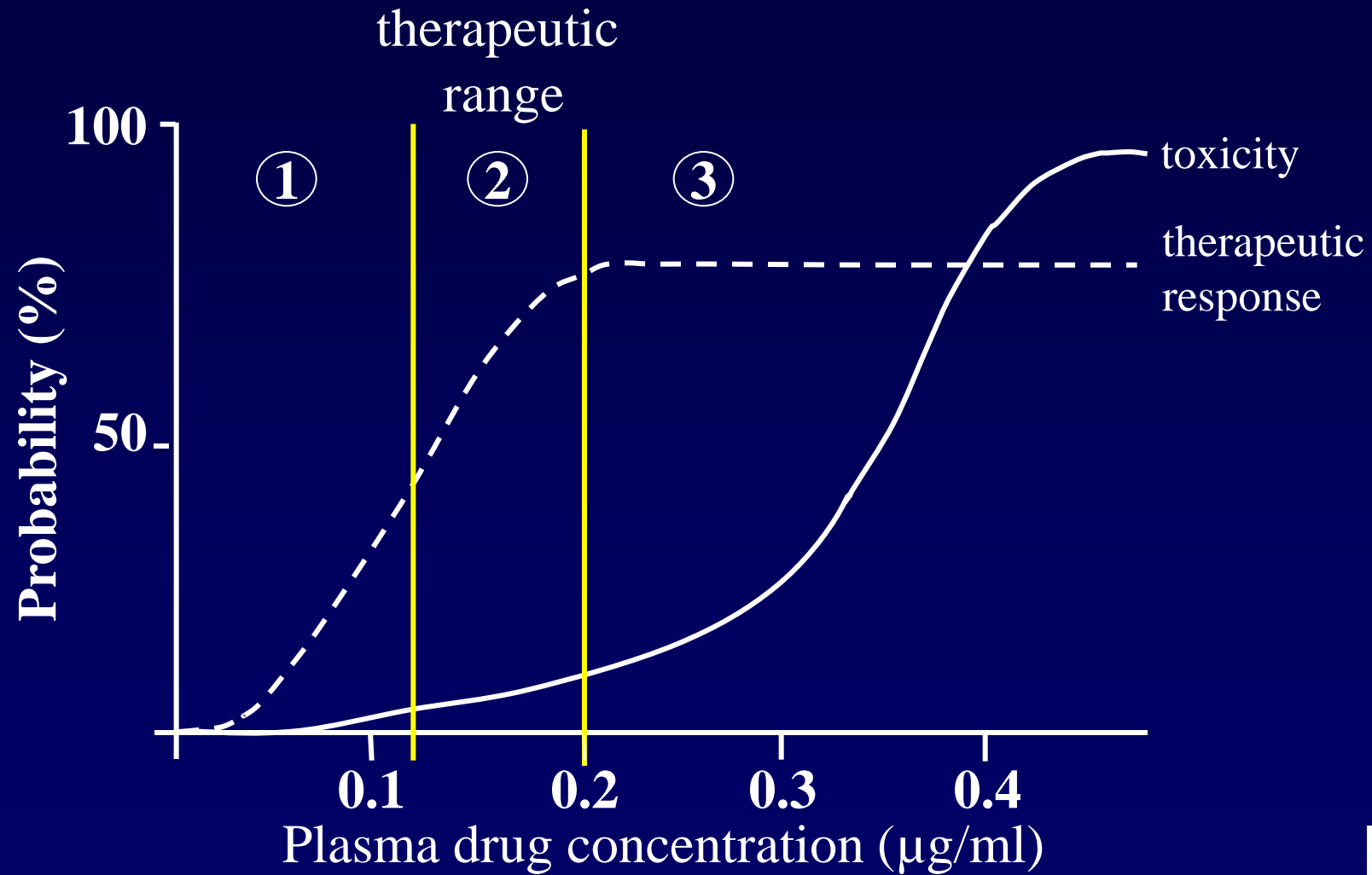


Psychofarmaca en metabolisme

- Soms komt de dosering niet zo nauw:
 - Antibioticum
 - Aspirine
- Soms luistert de dosering erg nauw:
 - **Psychofarmaca**
 - jarenlange behandeling
 - smal therapeutisch venster,
soms met toxische grens net daarboven



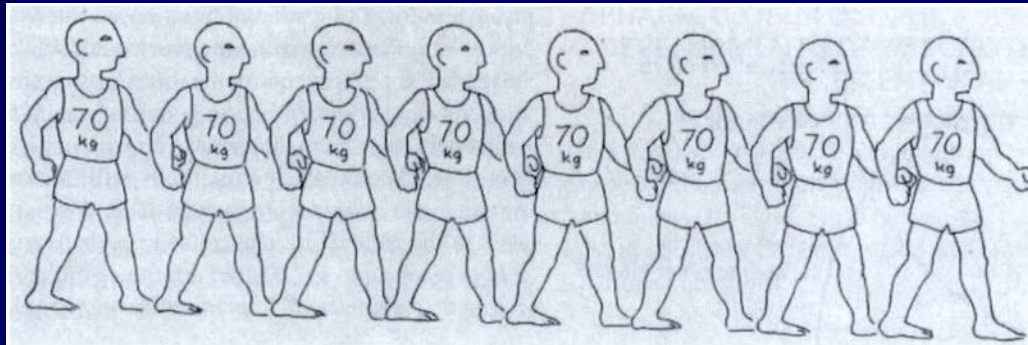
Therapeutic window



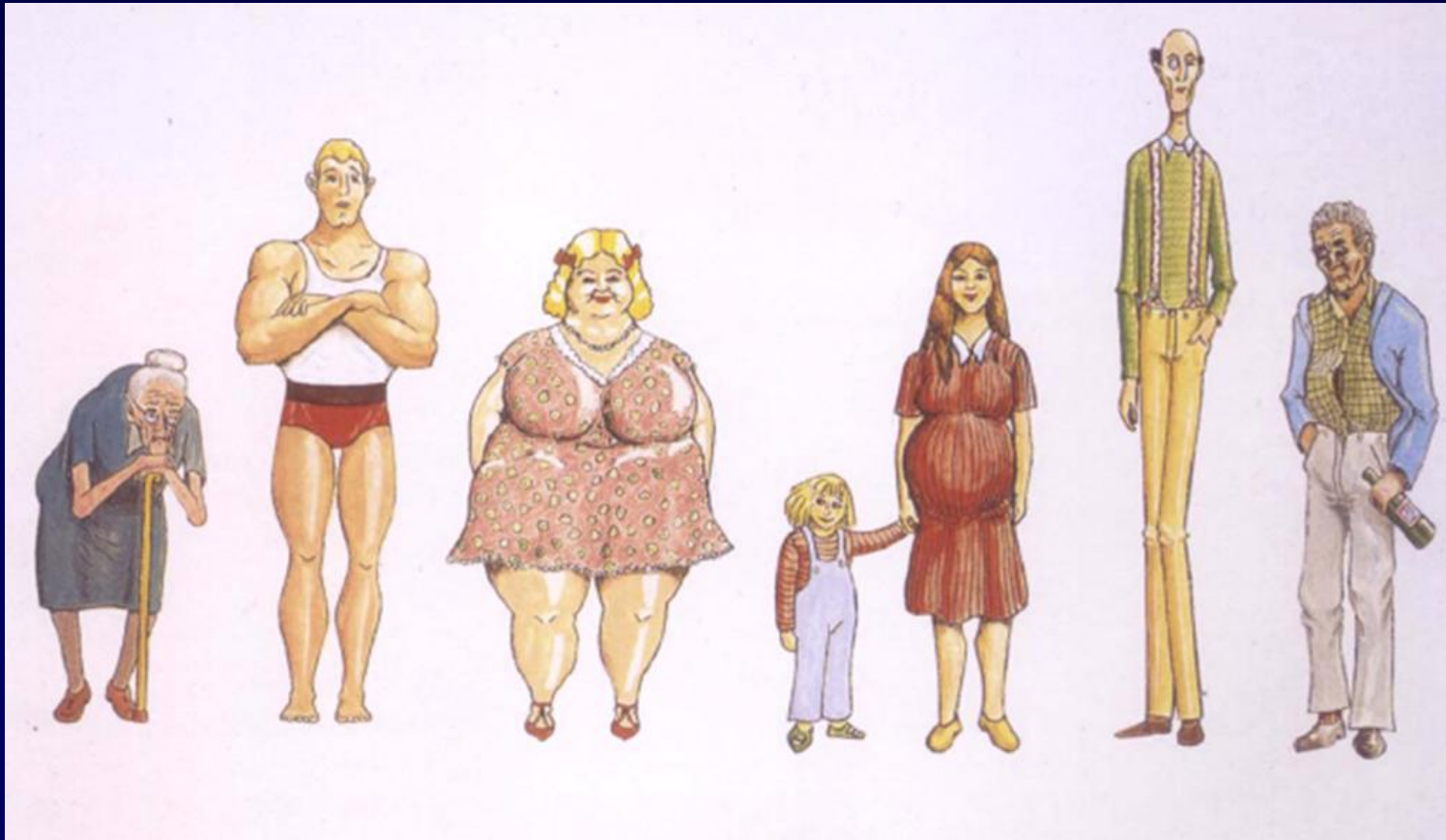
Fenotypering

- Fenotypering voor het metabolisme van psychofarmaca resulteert in:
 - Trage metaboliseerders (PM)
 - Intermediate metaboliseerders (IM)
 - Normale metaboliseerders (EM)
 - Snelle metaboliseerders (UM)
- Norm dosering (volgens *Farmacotherapeutisch Kompas*):
 - Verschil in bloedspiegel
 - Verschil in klinisch effect
 - Toxiciteit / therapeutisch falen

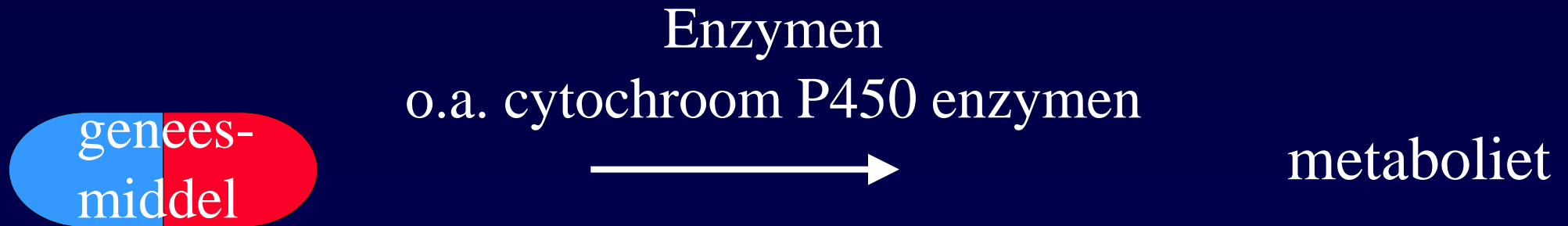




Variability in humans



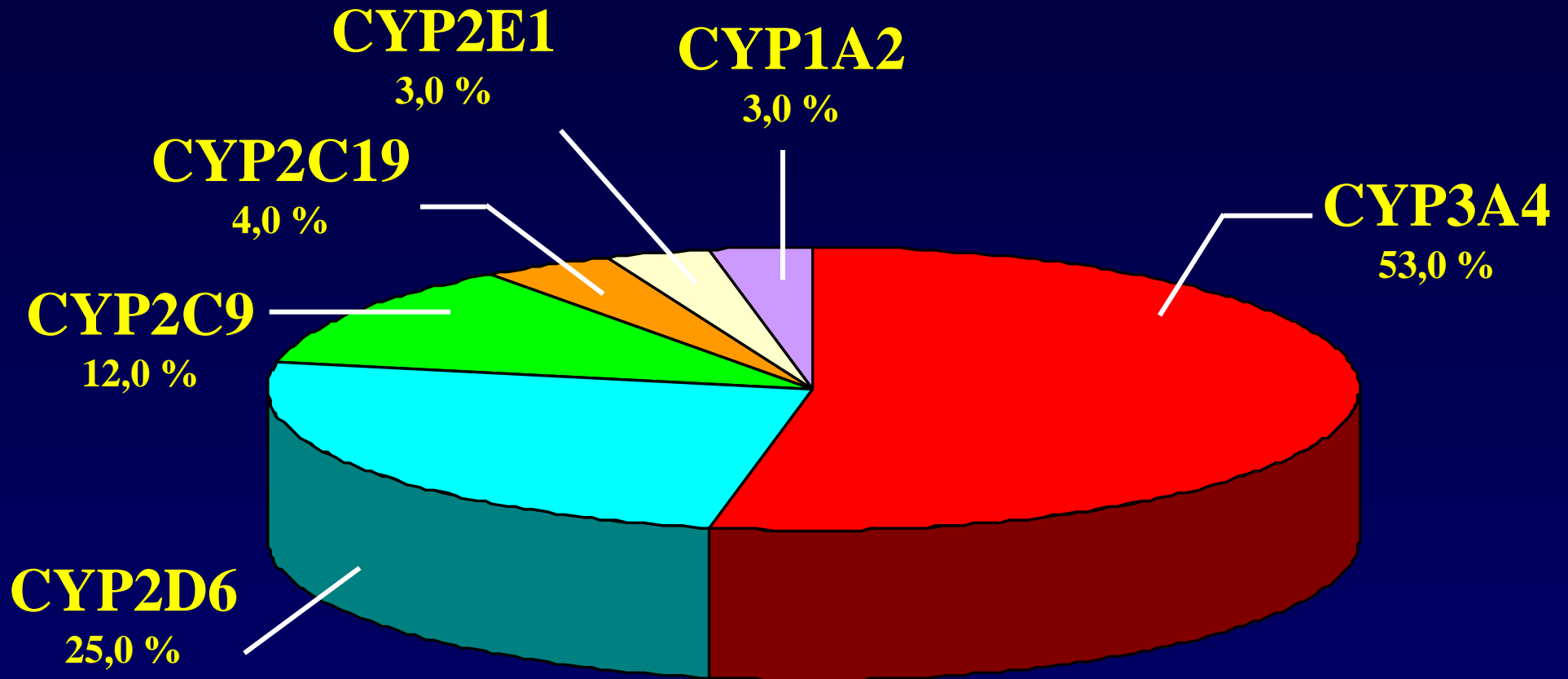
Cytochroom P450 enzymen: metabolisme van geneesmiddelen



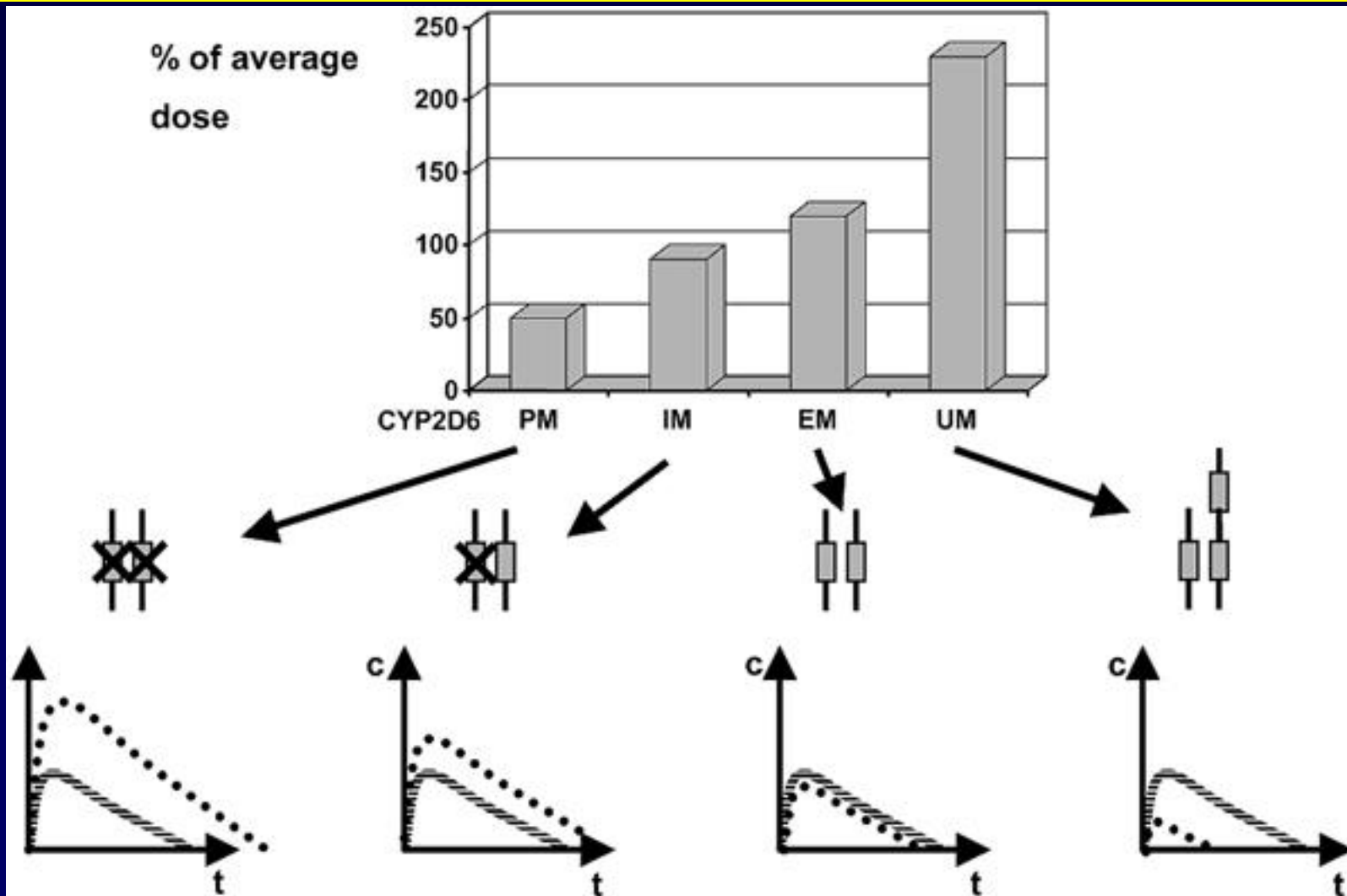
- Verschillen in enzym activiteit
- Verschillen in geneesmiddel metabolisme
- Variatie in serum spiegel van geneesmiddel
- Individuele verschillen m.b.t. effectiviteit en toxiciteit van een geneesmiddel



(CYP) drug metabolism

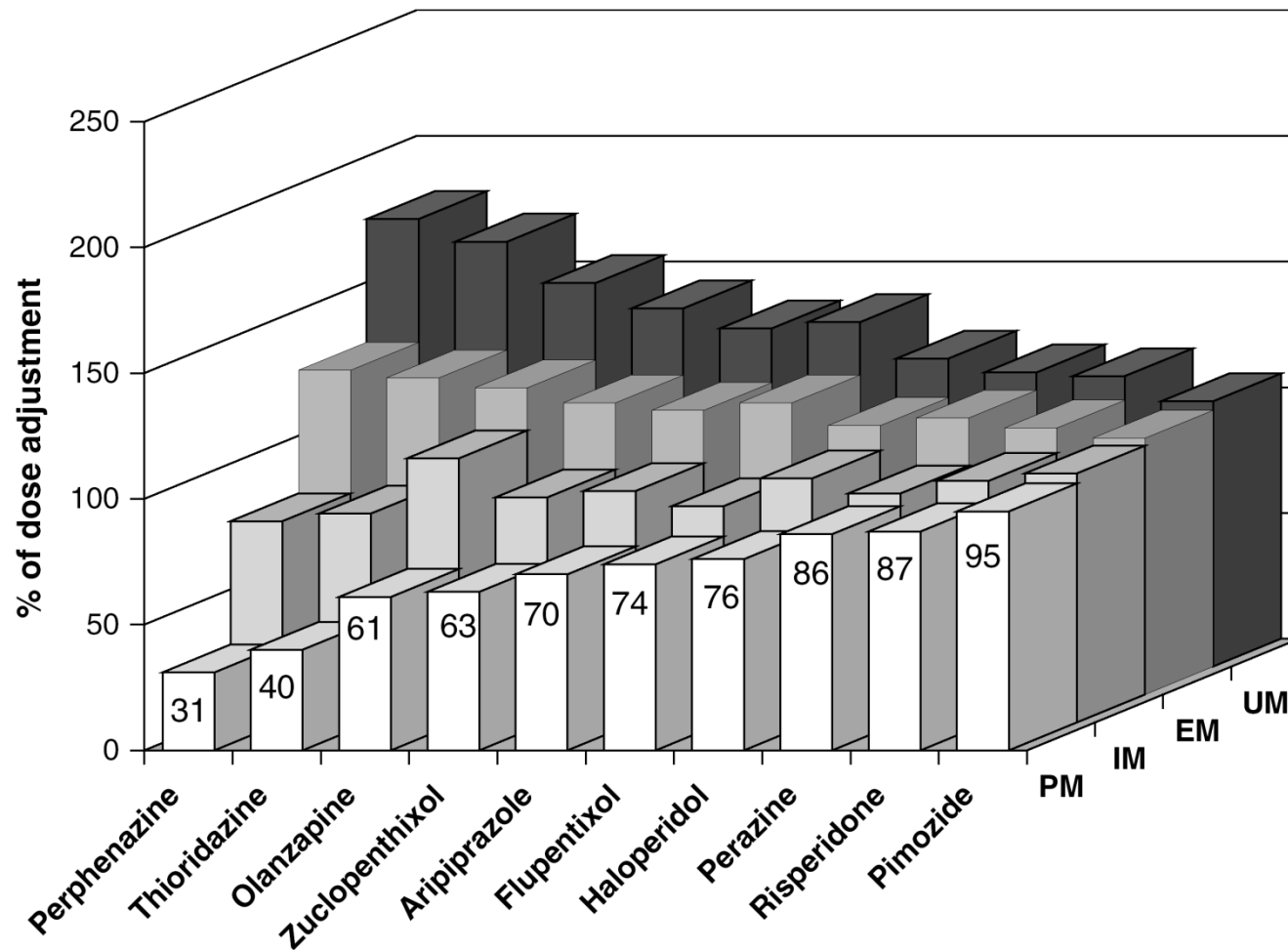


Genotypering geeft indicatie van de enzymactiviteit



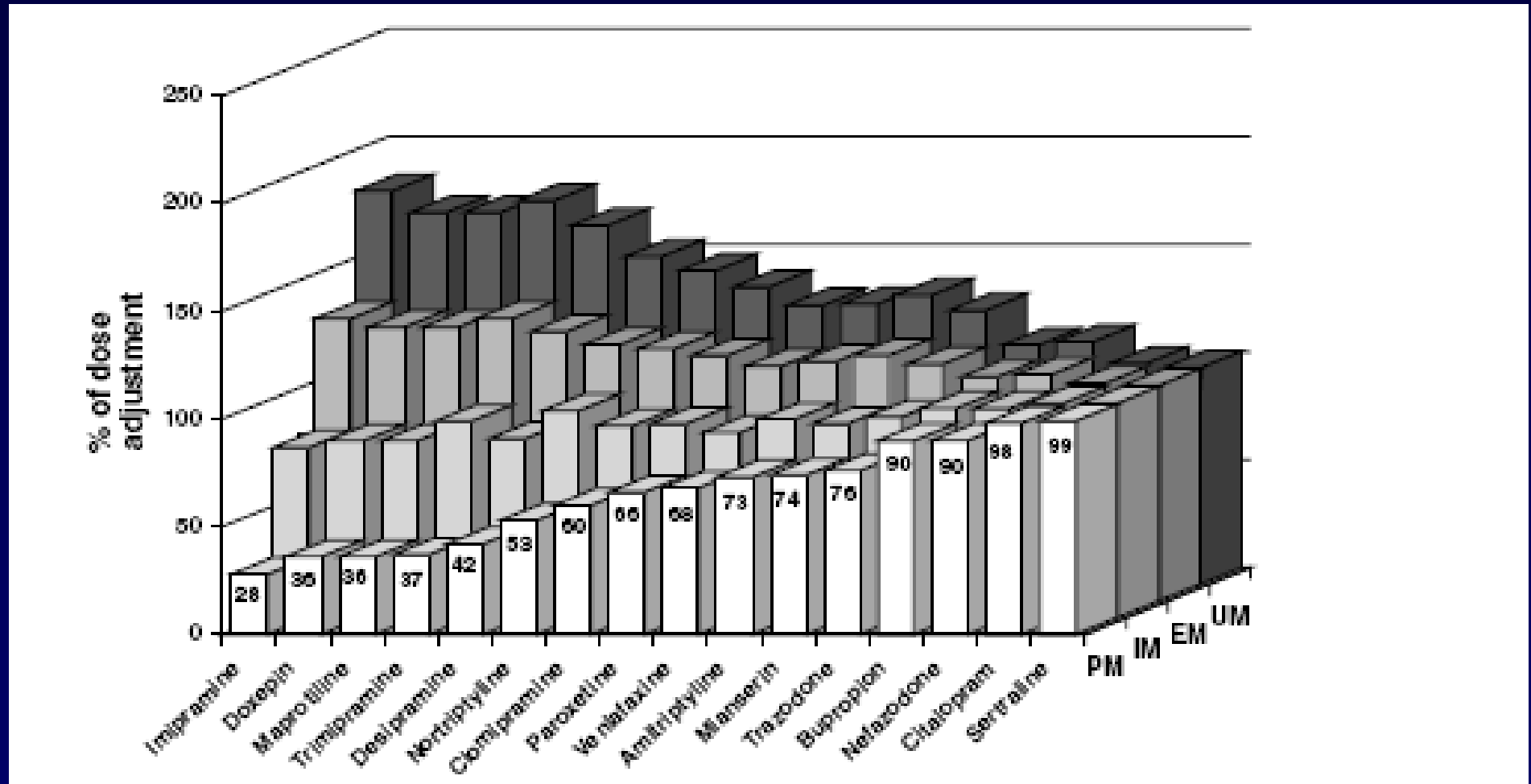
Uit: Kirchheiner *et al.*, Pharmacopsychiatry 2003;36S3:S235-S243

Percent dose adaptations for CYP2D6-dependent drugs



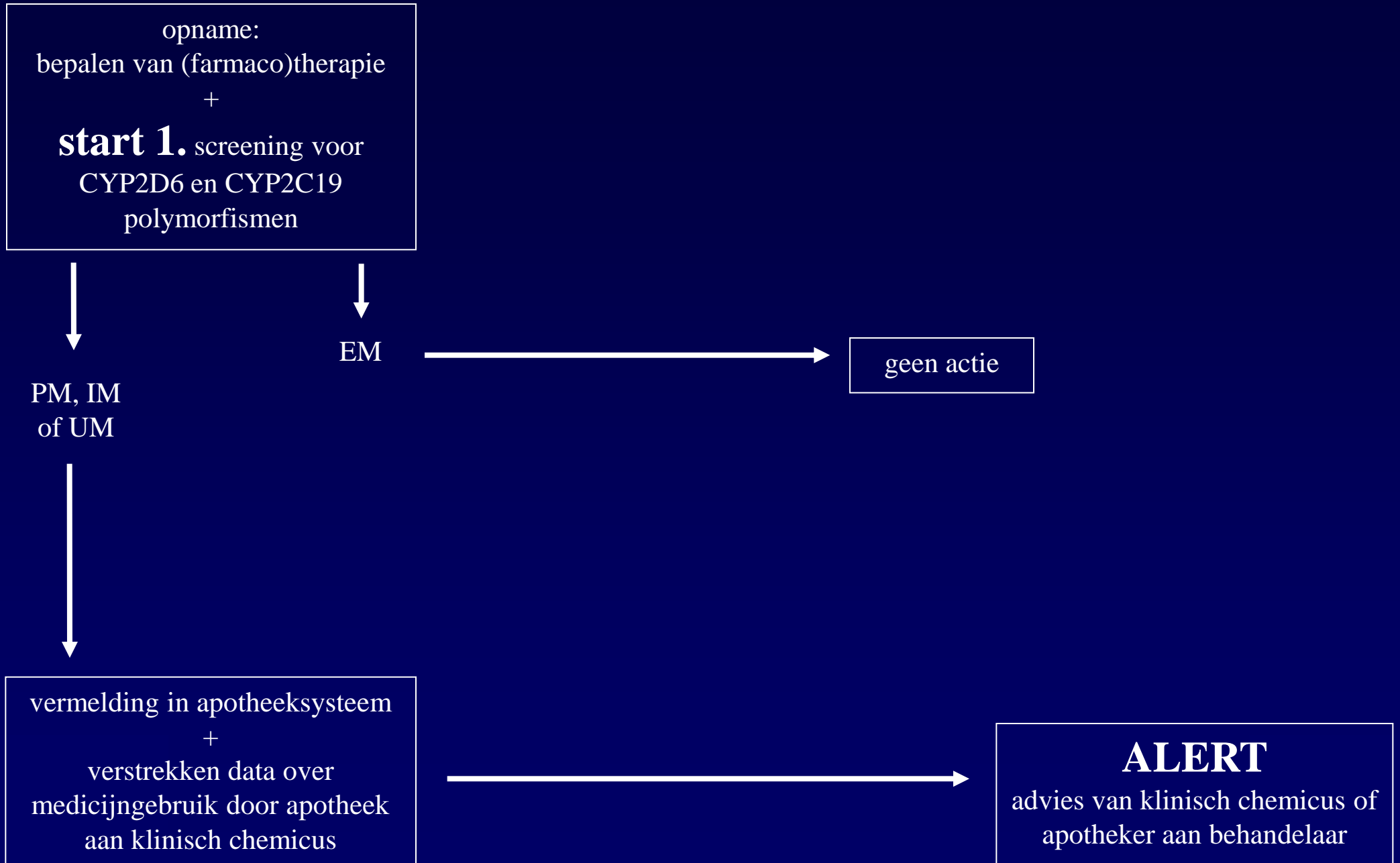
from: Kirchheiner *et al.*, Mol Psychiatry 2004;9:442-473

Dose adjustment CYP2D6-dependent antidepressants

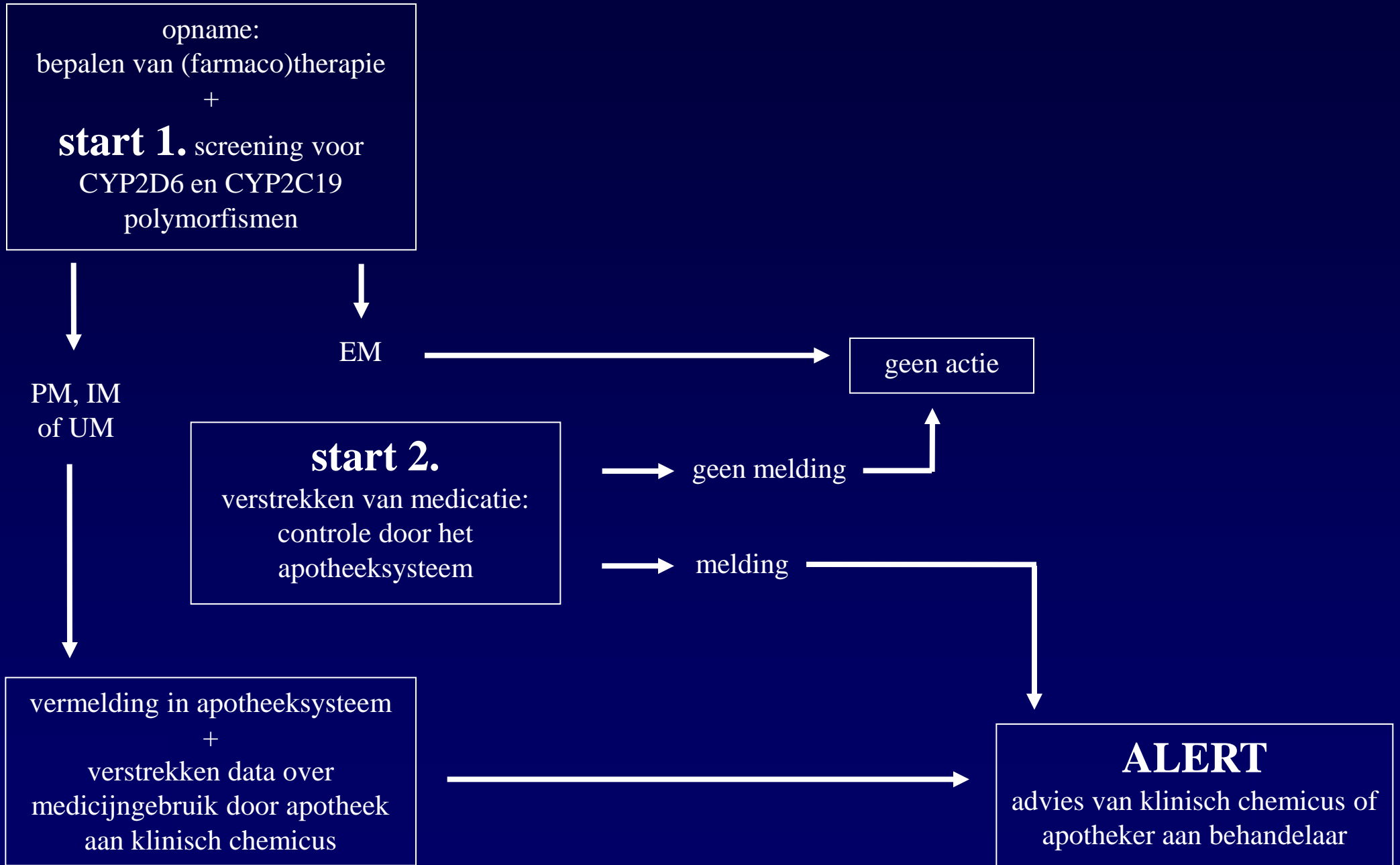


from: Kirchheiner *et al.*, Mol Psychiatry 2004;9:442-473

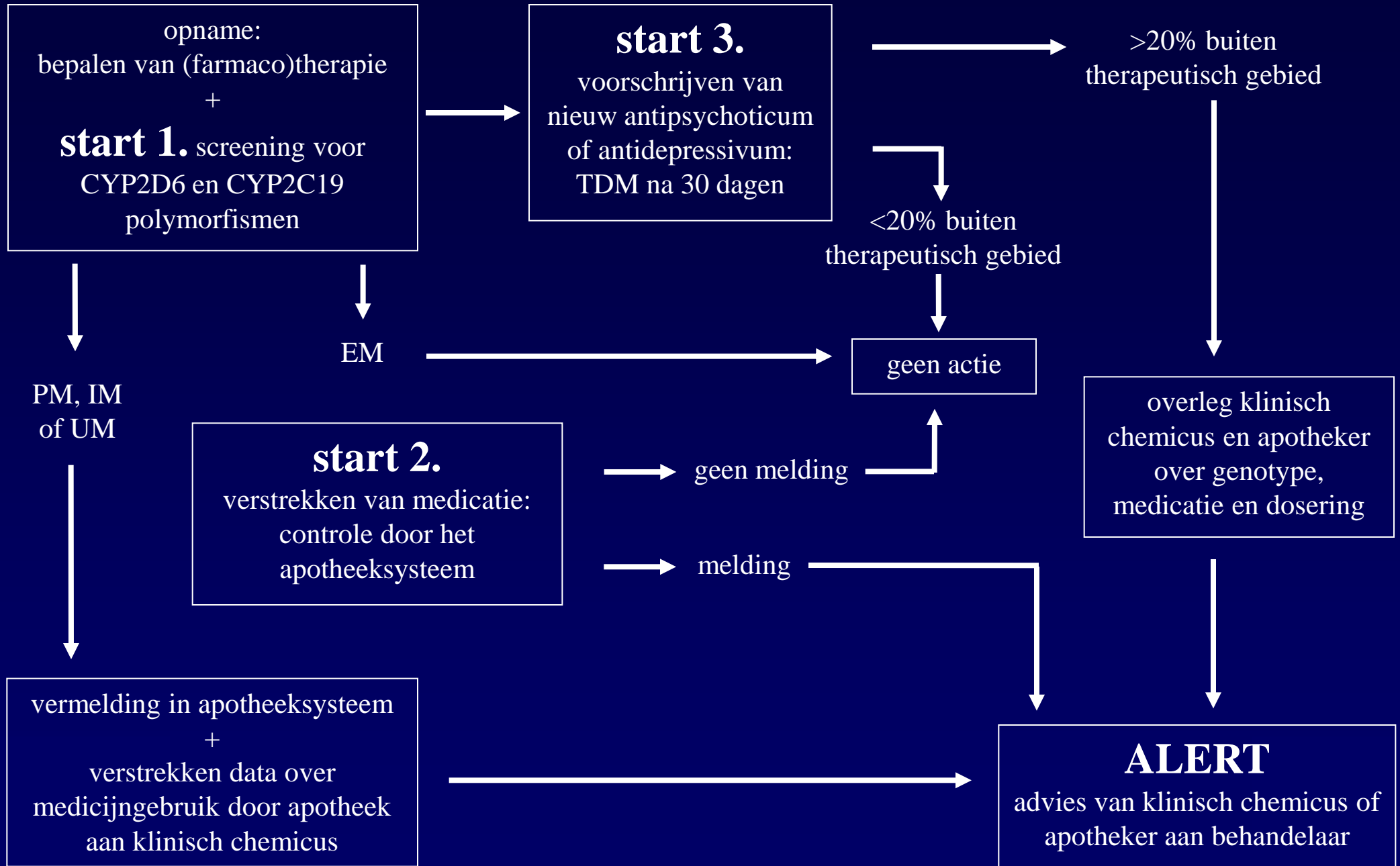
Protocol genotypering GGz Meerkanten



Protocol genotypering GGz Meerkanten



Protocol genotypering GGz Meerkanten



Overzicht van rol CYPs in AD en AP metabolisme

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Antidepressants					
Amitriptyline	+	+	+	+	
Citalopram			+		
Clomipramine	+		+	+	
Desimipramine			+	+	
Fluoxetine		+	+	+	
Fluvoxamine	+			+	
Imipramine	+		+	+	
Mianserin				+	
Nortriptyline				+	
Paroxetine			+	+	
Sertraline			+		
Venlafaxine				+	
Antipsychotics					
Aripiprazole				+	+
Clozapine	+				+
Haloperidol	+			+	+
Olanzapine	+				
Risperidone				+	+
Quetiapine					+
Zuclopenthixol				+	



Adviezen voor gen-geneesmiddel interacties in G-standaard

werkgroep WINAp – Farmacogenetica

publicatie: Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, Grandia L, Mulder H, Touw DJ, de Boer A, Conemans JMH, Egberts TCG, Klungel OH, Koopmans R, van der Weide J, Wilffert B, Guchelaar H-J en Deneer VHM.

Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther* 2008; **83**:781-787.

Tabel VIII: WINAp richtlijnen: CYP2C19 + AP/AD

	CYP2C19 PM	CYP2C19 IM	CYP2C 19 EM	CYP2C19 UM
citalopram	X	X	X	alertheid op verlaagde spiegel en dosisverhoging tot 150% of alternatief middel kiezen*
imipramine	dosisverlaging tot 70% en TDM of alternatief	alternatief middel kiezen*	X	X
sertraline	dosisverlaging tot 50%	alertheid (misselijkheid, braken, diarree)	X	X



Tabel VII: WINAp richtlijnen: CYP2D6 + AP/AD

antidepressiva	CYP2D6 PM	CYP2D6 IM	CYP2D6 EM	CYP2D6 UM
amitriptyline	alternatief middel kiezen* of TDM	dosisverlaging tot 75% en TDM of alternatief middel kiezen*	X	alternatief middel kiezen* of TDM en alertheid op falen en bijwerkingen (cardio-toxisch)
citalopram	X	X	X	X
clomipramine	dosisverlaging tot 50% en TDM	TDM	X	alternatief middel kiezen* of TDM
imipramine	dosisverlaging tot 30% en TDM	dosisverlaging tot 70% en TDM	X	alternatief middel kiezen* of dosisverhoging tot 170% en TDM
mirtazapine	X	X	X	X
nortriptyline	dosisverlaging tot 40% en TDM	dosisverlaging tot 60% en TDM	X	alternatief middel kiezen* of dosisverhoging tot 160% en TDM en alertheid op bijwerkingen
paroxetine	X	X	X	alternatief middel kiezen*
venlafaxine	alternatief middel kiezen* of TDM en dosisverlaging bij bijwerkingen	alternatief middel kiezen* of TDM en dosisverlaging bij bijwerkingen	X	indien nodig dosisverhoging tot 150% en TDM of alternatief middel kiezen*
			X	
antipsychotica	CYP2D6 PM	CYP2D6 IM	CYP2D6 EM	CYP2D6 UM
aripiprazol	Max. 10 mg/dag	X	X	X
clozapine	X	X	X	X
flufenazine	X	X	X	X
flupentixol	X	X	X	X
haloperidol	startdosering tot 50% en verhogen op geleide van effect of alternatief middel kiezen*	X	X	dosisverhoging op geleide van TDM of alternatief middel kiezen*
olanzapine	X	X	X	X
pimozide	X	X	X	X
quetiapine	X	X	X	X
risperidon	alternatief middel kiezen* of alertheid bijwerkingen en dosisverlaging op geleide van effect	alternatief middel kiezen* of alertheid bijwerkingen en dosisverlaging op geleide van effect	X	alternatief middel kiezen* of dosisverhoging op geleide van effect en bijwerkingen
zuclopentixol	dosisverlaging tot 50% of alternatief middel kiezen*	dosisverlaging tot 75% of alternatief middel kiezen*	X	alertheid op falen en dosisverhoging op geleide van effect of alternatief middel kiezen*



ALERTs

Bij wijziging in medicatie (Start 2): 2 à 5 meldingen per dag vragen aandacht van de apotheker.

Bij opname (Start 1):

1 à 2 ALERTs per week betreft meestal een voorspeld PM fenotype en de middelen risperidon, haloperidol, nortriptyline of venlafaxine spiegelbepaling naar aanleiding van ALERT: >50% buiten therapeutisch gebied

Bij spiegelbepaling (Start 3):

betreft vaak een voorspeld PM of IM fenotype in combinatie met venlafaxine, nortriptyline of een antipsychoticum.

Bij verstrekken van het ALERT:

door behandelaar vaak aangegeven dat patiënt reeds klachten had, die mogelijk door gen-geneesmiddel interacties veroorzaakt werden.

Conclusie: wenselijk om zowel bij opname als tijdens de behandeling actieve controle uit te voeren op gen-geneesmiddel interacties



GGz Meerkanten: routinematige genotypering + farmacogenetisch wetenschappelijk onderzoek

voordeel 1: sneller passende farmacotherapie patiënt (individueel belang)

voordeel 2: grotere kennis werking/afbraak medicijnen (algemeen belang)

werkt dankzij goede samenwerking apotheek en klinisch chemisch lab

Andere keuzes: - alleen bij probleemgevallen/afwijkende spiegels

- nooit genotypering (door onbekendheid)



Toepassen van farmacogenetica en TDM in GGz Meerkanten

- ± 1000 patiënten worden per jaar opgenomen
- Hiervan is van ± 500 patiënten al eerder het genotype bepaald.
- traag metabolisme **CYP2D6** : 7.5%
traag metabolisme **CYP2C19**: 2.2%
snel metabolisme **CYP2D6**: ————— 3.0%
TOTAAL: 12.7%

maart 2008 - december 2008: 505x controle voor ALERT
36x ALERT naar behandelaar
19x bij opname, 17x bij wijziging

januari 2009 - december 2009: 632x controle voor ALERT
19x ALERT naar behandelaar
6x bij opname, 13x bij wijziging

} afname ALERTs
tov 2008



3 meest voorkomende combinaties

<i>CYP2D6</i> IM + venlafaxine	28%
<i>CYP2D6</i> IM + nortriptyline	6%
<i>CYP2D6</i> IM + risperidon	5%

Actie binnen 14 dagen

TDM	43%
boven TW ^a	23%
in TW	15%
onder TW	5%
stop medicatie	9%
geen gegevens	13%
al gewijzigd/TDM ^b	6%
geen gevolg	28%

medicatie

venlafaxine	32%
risperidon	19%
clomipramine	13%
nortriptyline	13%
haloperidol	9%
zuclopentixol	6%
other	8%



Alerts 1

Genotypering patiënt via opname: CYP2D6*4/*5 + CYP2C19*1/*1

Medicatielijst: nog in opbouwfase nortriptyline

Bellen: behandelaar wil TCA behouden

Advies?



Alerts 1

Genotypering patiënt via opname: CYP2D6*4/*5 + CYP2C19*1/*1

Medicatielijst: nog in opbouwfase nortriptyline

Bellen: behandelaar wil TCA behouden

Advies?

TDM + dosis laag houden

advies opgevolgd: spiegel net op bovengrens ther. geb

volgende spiegel oké



Alerts 4

Genotypering via opname: CYP2D6*4/*41

Medicatielijst: 225 mg venlafaxine (75-375) + 6 mg pimozide (2-6)

Bellen: gaat niet goed met patiënt

Advies?



Alerts 4

Genotypering via opname: CYP2D6*4/*41

Medicatielijst: 225 mg venlafaxine (75-375) + 6 mg pimozide (2-6)

Bellen: gaat niet goed met patiënt

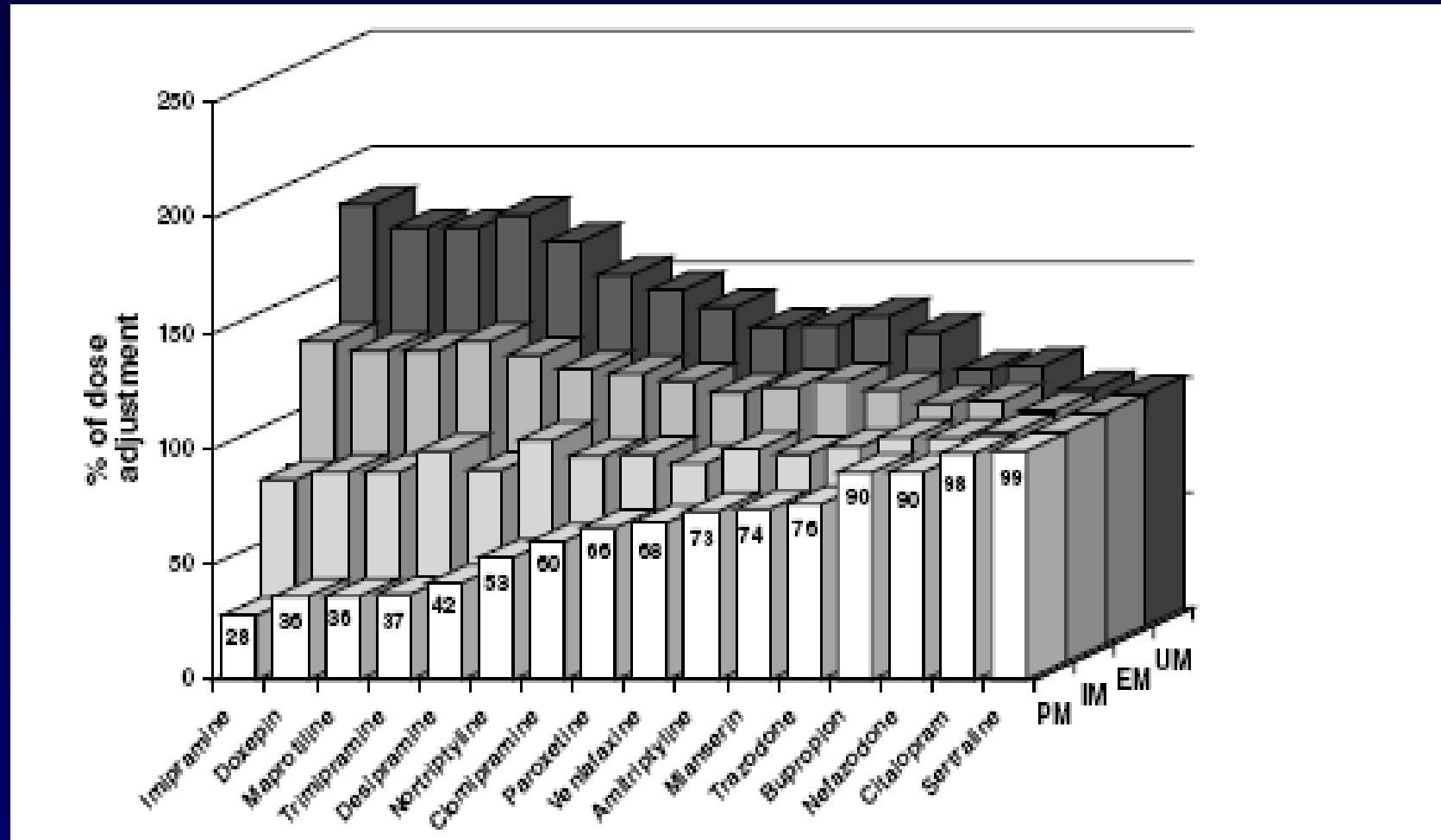
Advies? TDM + dosis laag houden + evt. overstap naar citalopram/sertraline

TDM: venlafaxine 100 ug/L (20-70)
O-desmethylvenlafaxine 80 ug/L (150-300) = actieve metaboliet
(pimozide oké)

overstap op citalopram



Dose adjustment CYP2D6-dependent antidepressants



from: Kirchheiner *et al.*, Mol Psychiatry 2004;9:442-473

Alerts 6

Genotypering via opname: CYP2D6*4/*41 + CYP2C19*1/*1

Medicatielijst: nortriptyline opbouwfase

Advies? TDM + dosis laag houden + evt overstappen op citalopram/sertraline

Bellen: heel blij met telefoontje, patiënt had al klachten, behandelaar gaat direct overschakelen op citalopram



Speciale gevallen

Bij 26 van de ca. 8400 patiënten opgenomen op GGz Meerkanten voorspelt genotypering een langzaam metabolisme van CYP2D6 én CYP2C19

Wat verwacht voor de spiegels bij gebruik van tryptizol, venlafaxine en citalopram?



Speciale gevallen

Bij 26 van de ca. 8400 patiënten opgenomen op GGZ Meerkanten voorspelt genotypering een langzaam metabolisme van CYP2D6 én CYP2C19

Wat verwacht voor de spiegels bij gebruik van tryptizol, venlafaxine en citalopram?

tryptizol: amitriptyline → nortriptyline (CYP2C19 en CYP2D6)
verwacht amitriptyline hoog en nortriptyline hoog/normaal/(laag)

venlafaxine (CYP2D6)
verwacht venlafaxine hoog en O-desmethylvenlafaxine laag

citalopram (CYP2C19)
verwacht citalopram hoog en desmethylcitalopram laag

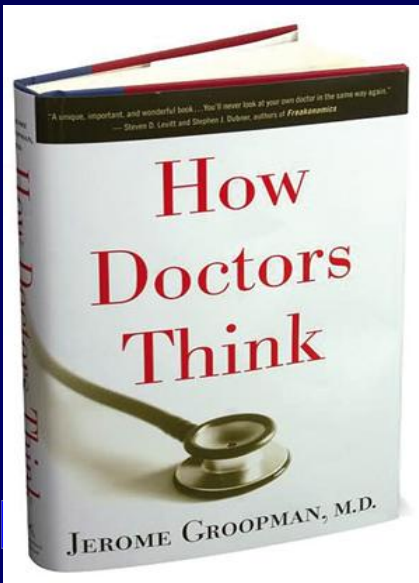
Welk antidepressivum zou je op basis van deze genotypering adviseren?



Kan het nog beter?

28% van de adviezen wordt niet opgevolgd

Waren ze dan niet zinvol?
Of lag het aan de dokter?



Niet bij iedere opname staat
medicatie centraal



Niet alle antidepressiva zijn
“hetzelfde”

Dit geldt ook voor antipsychotica



De arts is niet altijd
hoofdbehandelaar



Soms wordt de voorkeur van de
patiënt gevolgd

Ook als die afwijkt van de
voorkeur van de arts



Communicatie tussen
klinisch chemici, (verschillende) artsen,
apothekers en de patiënt blijkt complex



Ziekenhuis
St JANS DAL



**St Jansdal ziekenhuis,
Klinisch Chemisch Laboratorium:**
Harriet Loovers, research medewerker
Anita Hamstra, hoofdanalist
Windy Draaijer, analist
Erica H. van Baalen, analist
Chris Welker, analist
Jan van der Weide, klinisch chemicus



Universiteit Utrecht

**Universiteit van Utrecht,
Afdeling farmacoepidemiologie
en farmacotherapie:**

Bert Leufkens
Toine Egberts



GGz Meerkanten, Apotheek:
Marga J.M. van Weelden
Jochem Gregoor



**Universiteit van Sheffield,
afdeling Farmacogenetica:**
Amin Rostami-Hodjegan



Genotypering: wel of niet?

Voordelen	Nadelen
Genotypering <ul style="list-style-type: none">• voorkomen bijwerkingen, sneller juiste farmacotherapie• lagere kosten behandeling• levenslang geldige voorspelling (m.n. voordeel bij psychofarmaca)• geldt voor alle medicijnen• eenmalig (duplo)• al voor behandeling te bepalen	<ul style="list-style-type: none">• geen grote klinische studies• kosten genotypering• voorspelling, andere factoren met veel invloed• beperkte genotypering (niet alle polymorfismen)• beperkte kennis gen-drug interacties
TDM <ul style="list-style-type: none">• meet werkelijke metabole activiteit specifiek medicijn• bevestigt compliance	<ul style="list-style-type: none">• steady state nodig• geen info bij verandering in (co-)medicatie• herhaling nodig bij wijziging dosering



Wel routinematig genotyperen:

USA: >100.000 doden/jaar door ADR
\$100 billion

UK/Sweden: 7% ziekenhuisopname door ADR

50% of drugs cited to cause ADR are metabolized by CYPs

non-responders: >30% of patients

Genotypering is kosten neutraal

Kosten :

- routinematige genotypering : 6 analyses
 - CTG code 070003 : € 34,72
 - 6 à 10 x € 35,- = € 280,- per patiënt
 - vaak wordt een vaste (lagere) prijs afgesproken

Besparingen:

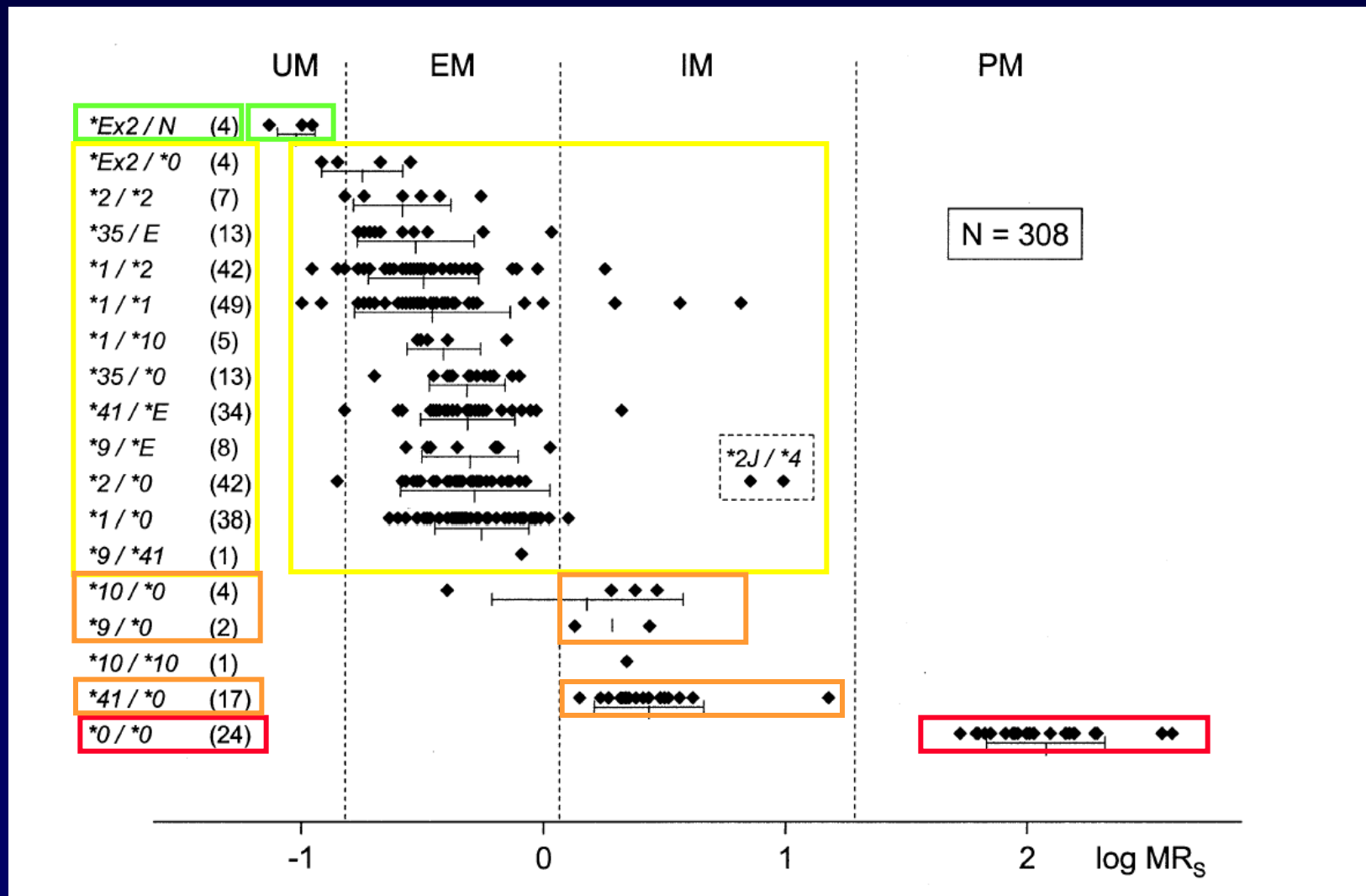
patiënt sneller goed ingesteld
minder wisselingen van psychofarmaca
minder co-medicatie
minder consulten
minder opnamedagen

Overall : kosten neutraal?

Linder *et al.*, Clinical Chemistry 1997
Meerkanten GGz



CYP2D6 genotype-phenotype correlation in a Caucasian population

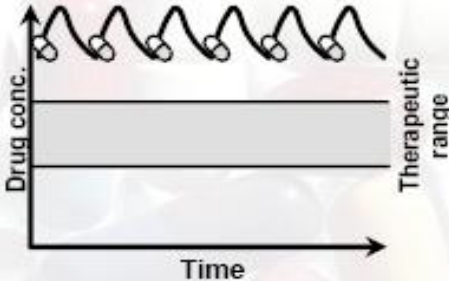
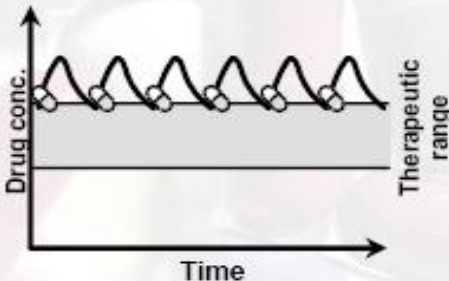
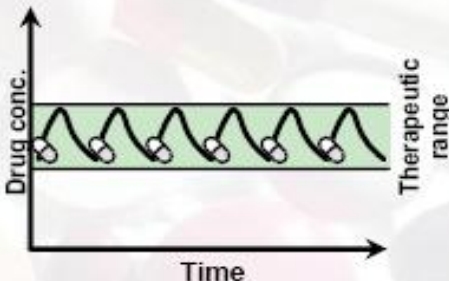
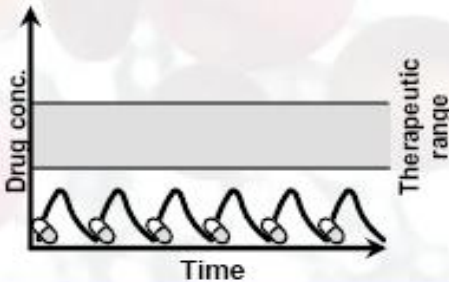


CYP2D6 alleles

<i>allele</i>	<i>characteristic mutation(s)</i>	<i>enzyme activity</i>	<i>allelfreq. (Caucasians)</i>
CYP2D6*1	wildtype	normal	
CYP2D6*3	A ₂₆₃₇ deletion	deficient	4%
CYP2D6*4	G ₁₉₃₄ A substitution	deficient	19%
CYP2D6*5	gene deletion	deficient	4%
CYP2D6*6	T ₁₇₉₅ deletion	deficient	2%
CYP2D6*1/*2	gene duplication	increased	2%

CYP2D6*9	A ₂₇₀₁ -A ₂₇₀₃ deletion	decreased	2%
CYP2D6*10	o.a. C ₁₈₈ T subst.	decreased	2%
CYP2D6*41	G ₂₉₈₈ A substitution	decreased	9%

from: own laboratory data

CYP2D6 function	Mutation	Effect on steady state concentration	Anticipated clinical effect	Possible consequences
<p>Poor Metabolizer (PM) No function 6 - 8% in Caucasians Gene dose = 0</p>	<p>Homo- or combined heterozygous with defective enzymes or complete deletions (>15 mutations)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Toxicity • Adverse drug effects 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce dose • Change medication and avoid substrates of CYP2D6 • Ther. drug monitoring
<p>Intermediate Metabolizer (IM) Reduced function 10 - 33% in Caucasians Gene dose = 0.5 (1.0?)</p>	<p>Combination of dysfunctional and reduced function or normal allele</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Adverse drug effects? • Efficient therapy? 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce dose? • Change medication and avoid substrates of CYP2D6? • Ther. drug monitoring?
<p>Extensive Metabolizer (EM) Normal function Gene dose = 2.0 (1.5?, 1.0?)</p>	<p>Homozygous wild type or combination of functional and reduced function allele</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Desired concentration range • Efficient therapy 	
<p>Ultra Rapid Metabolizer (UM) Enhanced function 2 - 4% in Caucasians Gene dose > 2.0</p>	<p>Duplication or multiplication of functional gene</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Ineffective therapy 	<ul style="list-style-type: none"> • Avoid CYP2D6 substrates • Megadose or comedicate CYP2D6 inhibitor and monitor conc.