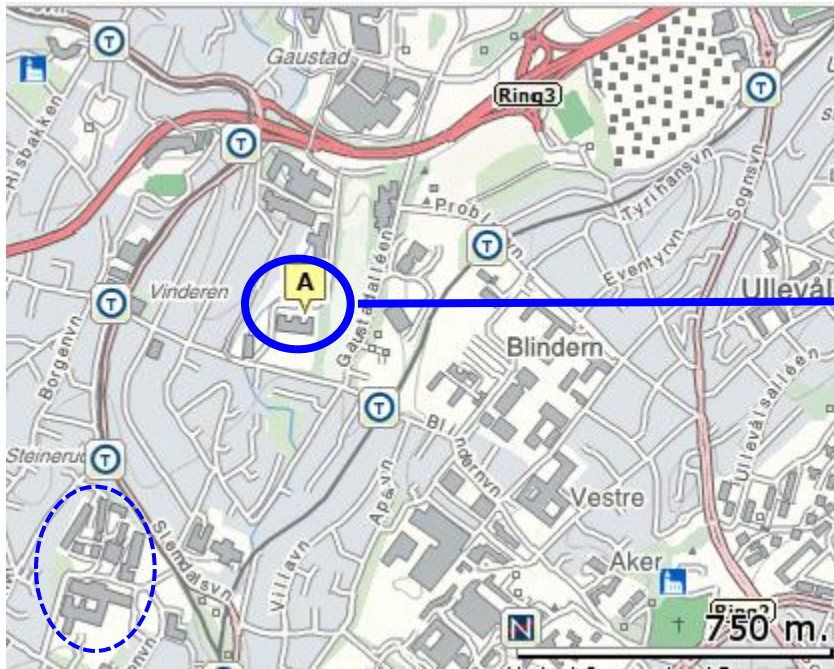


# Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus



[Anno 1926]



[Anno 2012]

**Lab** (serumkons./genetikk)

Ca. 50 000 prøver/år

**FoU**

**Poliklinikk**

# Farmakologisk sårbarhet hos eldre

-

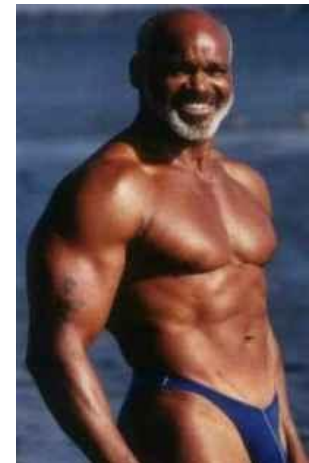
## *variabilitet i effekt og bivirkninger*



[NORSMAN-seminar – 04.06.18]

**Espen Molden**

*Forskningsleder/professor*



*Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus*

*Farmasøytisk institutt, UiO*

[\[espen.molden@farmasi.uio.no\]](mailto:espen.molden@farmasi.uio.no)



# Deaths involving serotonergic drugs

J.L. Pilgrim, D. Gerostamoulos, Olaf H. Drummer\*

Victorian Institute of Forensic Medicine, Department of Forensic Medicine, Monash University, 57-83 Kavanagh Street, Southbank 3006, Victoria, Australia

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 28 November 2009

Received in revised form 22 December 2009

Accepted 23 January 2010

Available online 20 February 2010

### Keywords:

Fatalities

Tramadol

Venlafaxine

SSRI

MDMA

Serotonin toxicity

## ABSTRACT

Serotonin-active drugs are detected relatively frequently in Victorian deaths. During 2002–2008, there were 1123 fatalities where one or more of the serotonin-active drugs tramadol, venlafaxine, fluoxetine, sertraline, citalopram, paroxetine and MDMA, were detected. These deaths were reviewed using pathology, toxicology and police reports, to determine the contribution of these drugs to the cause of death, particularly if serotonin toxicity was the mechanism of death. There were 28 cases of most interest to this research because of the presence of the target drugs and the circumstances suggesting the likelihood of serotonin toxicity involvement in death. There were 5 cases of reported serotonin toxicity and 23 other deaths suspected to have involved this form of toxicity. Tramadol featured most commonly out of the seven target drugs and was frequently detected in combination with serotonergic antidepressants. MDMA was also detected relatively commonly and was associated with moclobemide in 4 cases of confirmed serotonin toxicity. There were an additional 1095 cases where natural disease, external injury or the misuse of other drugs caused death, of which 2 reported the incidental contribution of serotonin toxicity.

© 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

**...Tramadol featured most commonly out of the seven target drugs and was frequently detected in combination with serotonergic antidepressants...**

**NB! (S)SRI + tramadol (også fentanyl, buprenorfin og oksykodon)**

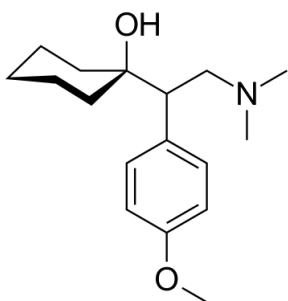
Solhaug V, Molden E. Scand J Pain. 2017 Oct 17;17:193-200.



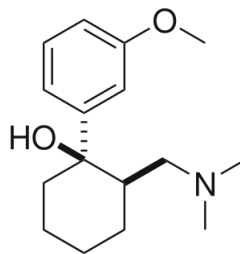
# Hva er tramadol?

“*Tramadol* - a dual weak opioid and SNRI. It was approved by the FDA in 1995, though it has been marketed in Germany since 1977. The drug is used to treat acute and chronic pain. It has shown effectiveness in the treatment of fibromyalgia, though it is not specifically approved for this purpose. The drug is also under investigation as an antidepressant and for the treatment of neuropathic pain. It is related in chemical structure to venlafaxine.”

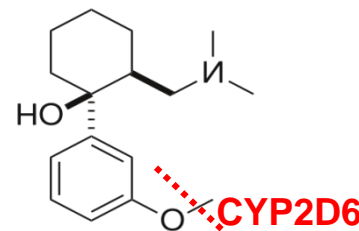
[[https://en.wikipedia.org/wiki/Serotonin-norepinephrine\\_reuptake\\_inhibitor](https://en.wikipedia.org/wiki/Serotonin-norepinephrine_reuptake_inhibitor)]



Venlafaksin



Tramadol



OPIAT



## Severity and Management of Drug–Drug Interactions in Acute Geriatric Patients

Published online: 17 May 2013

Marianne Lea · Stine Eidhammer Rognan ·  
Radojka Koristovic · Torgeir Bruun Wyller ·  
Espen Molden

- **Systematisk registrering ved akuttgeriatri Ullevål/OUS**
- **Relevante interaksjoner hos 2/3 ved innkomst**
- **Interaksjoner mulig årsak til innleggelse hos 20 %**
- **Nye interaksjoner påført hos 40 % under sykehusopphold (!)**
- **Potenserende (farmakodynamiske) interaksjoner vanligst**
  - **Blødninger**
  - **Fall**



# Farmakologisk variasjon – ulike årsaker

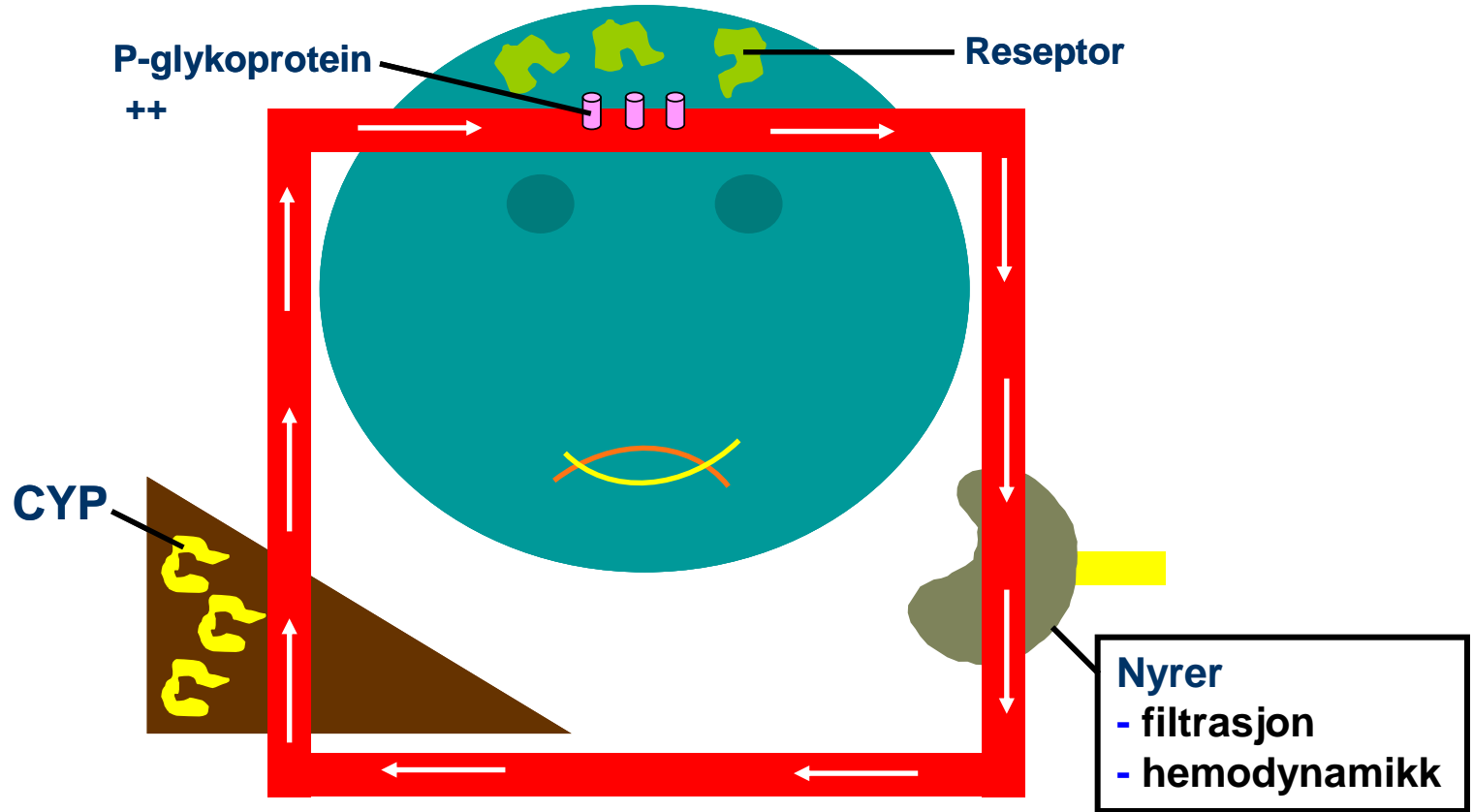
- Kosthold, livsstil (røyking m.m.)
- **Alder**, kjønn
- Organfunksjon (nyrefunksjon/GFR m.m.)
- Inflammasjon, kritisk sykdom
- **Interaksjoner** (legemidler/naturmidler – '*drug/drug interactions*')
- **Arv** (farmakogenetikk/medfødte mutasjoner – '*gene/drug interactions*')

**Ervervet eller medfødt** (blitt sånn eller født sånn)

- summen av enkeltfaktorer ofte avgjørende for "sårbarhet"



# Farmakologiske interaksjonsmekanismer



# P-glykoprotein-interaksjon: *blod-hjerne-barrieren (BHB)*

- P-glykoprotein pumper mer enn 100 legemidler
  - non-sedative antihistaminer er substrater i motsetning til sedative
  - MANGE psykofarmaka (+ opioider) er substrater
- Viktige P-glykoprotein-hemmere
  - Cordarone (amiodaron), Multaq (dronedaron) og Isoptin/Verakard (verapamil)
  - Økt fordeling til hjernen av substrater....

Downloaded from [bmj.com](http://bmj.com) on 13 April 2007

Papers

## DRUG POINTS

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

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

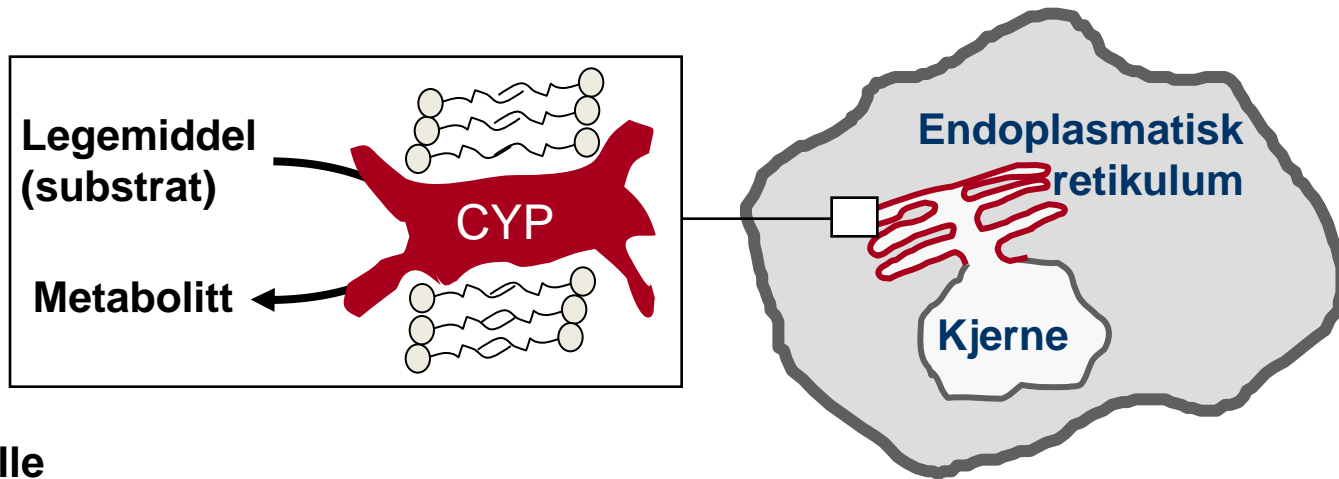
- P-glykoprotein i BHB redusert hos eldre... [særlig utpreget ved Alzheimer]

Bauer et al. Eur J Clinical Pharmacology 2009; 65: 941





# Cytokrom P450 (CYP)



*cyto  
krom  
P450*

celle  
farge

enzymmer (proteiner) som har maks ("peak") absorpsjon ved bølglengde 450 nm

■ Enzymene **CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4** generelt viktigst i human legemiddelmetabolisme

■ Individuelle variasjoner i enzymaktiviteter:

### *INTERAKSJONER*

-> hemmere (reduserer metabolisme)

-> indukere (øker metabolisme)

### *GENETIKK (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19)*

-> medfødte variasjon (livslang)



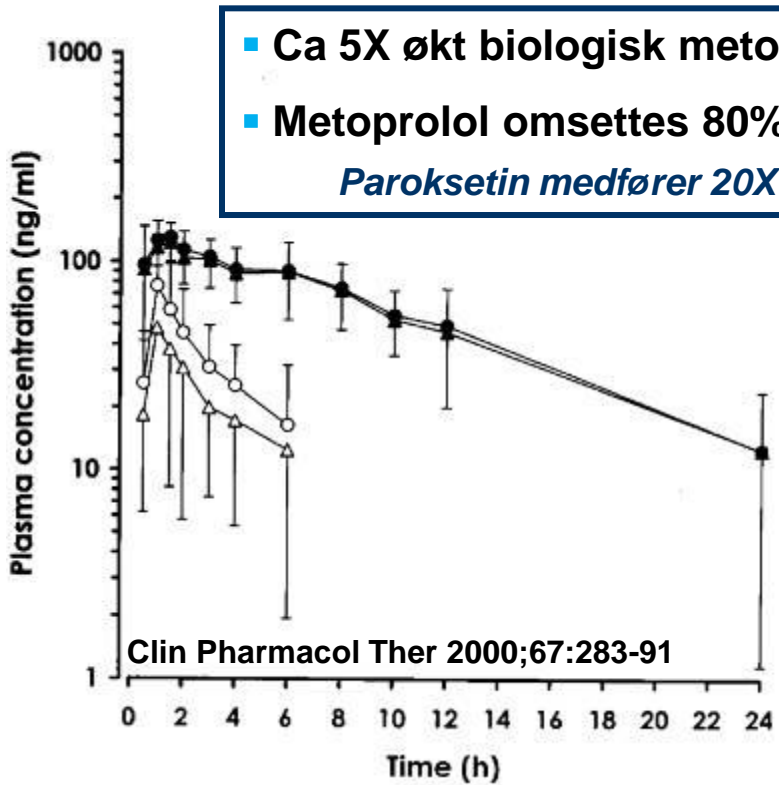
## CYP-interaksjoner – noen aktuelle kombinasjoner

Enzym	Hemmere	Indusere	Påvirkes av hemmere/indusere (↑↓ effekt/bivirk.)
<b>CYP3A4</b>	Amiodaron (Cordarone) Diltiazem (Cardizem) <i>Erytromycin</i> (Ery-Max) Flukonazol (Diflucan) <i>Grapefruktjuice</i> Itrakonazol (Sporanox) Ketokonazol (Fungoral) <i>Klaritromycin</i> (Klacid) Nelfinavir (Viracept) Ritonavir (Norvir) Verapamil (Ispotin)	Bosentan (Tracleer) Fenobarbital (Fenemal) Fenytoin (Epinat) <i>Johannesurt</i> Karbamazepin (Tegretol) Rifampicin (Rimactan)	Alprazolam (Xanor), Apixaban (Eliquis), Atorvastatin (Lipitor), Buspiron (Buspar), Ciklosporin (Sandimmun), Eletriptan (Relpax), Eplerenon (Inspra), Ergotamin (Anervan), Etinylestradiol (P-piller), Felodipin (Plendil), Guanfacin (Intuniv), Kabergolin (Cabaser), Karbamazepin (Tegretol), Klonazepam (Rivotril), Kolsikin, Larkanidin (Zanidip), Lurasidon (Latuda), Nifedipin (Adalat), Quetiapin (Seroquel), Repaglinid (Actos), Risperidon (Risperdal), Rivaroksaban (Xarelto), Sildenafil (Viagra, Revatio), Saxagliptin (Onglyza), Simvastatin (Zocor), Sitagliptin (Januvia) <sup>1</sup> , Solifenacin (Vesicare), Tadalafil (Cialis), Ticagrelor (Brilique), Vardenafil (Levitra)
<b>CYP2D6</b>	<b>Bupropion</b> (Wellbutrin) <b>Duloksetin</b> (Cymbalta) <b>Fluoksetin</b> (Fontex) <i>Metadon</i> <b>Paroksetin</b> (Seroxat) Terbinafin (Lamisil)	[ingen kjente]	Amitriptylin (Sarotex), Atomoxetin (Strattera), Haloperidol (Haldol), Klomipramin (Anafranil), <b>Kodein</b> * (P. Forte), <b>Metoprolol (SeloZok)</b> , Mianserin (Tolvon), Nortriptylin (Noritren), Perfenazin (Trilafon), Risperidon (Risperdal), <b>Tamoxifen</b> * (Nolvadex), <b>Tramadol</b> * (Nobligan), Venlafaksin (Efexor), Vortioksetin (Brintellix)
<b>CYP2C19</b>	Fluoksetin (Fontex) Fluvoksamin (Fevarin) Omeprazol (Losec) Vorikonazol (Vfend)	Fenytoin (Epinat) <i>Johannesurt</i> Rifampicin (Rimactan)	Amitriptylin (Sarotex), Citalopram (Cipramil), Escitalopram (Cipralex), Diazepam (Valium), Klomipramin (Anafranil), <b>Klopidogrel</b> * (Plavix), Moklobemid (Aurorix)
<b>CYP2C9</b>	Amiodaron (Cordarone) Flukonazol (Diflucan) Metronidazol (Flagyl) <i>Trimetoprim/sulfa</i>	Bosentan (Tracleer) <i>Johannesurt</i> Rifampicin (Rimactan)	Fluvastatin (Lescol), Fenytoin (Epinat), Glibenklamid, Glimeperid (Amaryl), Glipizid (Mindiab), Irbesartan (Aprovel), <b>Losartan</b> * (Cozaar), Nateglinid (Starlix), Warfarin (Marevan)
<b>CYP1A2</b>	<i>Ciprofloxacin</i> (Ciproxin) Fluvoksamin (Fevarin)	<i>Røyking</i> Rifampicin (Rimactan)	Duloksetin (Zymbalta), Klozapin (Leponex), Olanzapin (Zyprexa), Propranolol (Inderal), Teofyllin (Theo-Dur), Warfarin (Marevan)

\*Omdannes til aktiv form via det aktuelle enzymet



# CYP2D6-interaksjon: metoprolol (Selo Zok) + paroksetin (Seroxat)



- Ca 5X økt biologisk metoprololdose (1 tbl. -> 5 tbl.)
  - Metoprolol omsettes 80% via CYP2D6 + 15% via nyrer
- Paroksetin medfører 20X økt metoprololdose ved nyresvikt (GFR<20 ml/min)*

- Tilsvarende med **fluoksetin** (Fontex) og **bupropion** (Wellbutrin), men mindre med Cipralext/Cipramil (2X)
- Sertralin (Zoloft) "snilleste" SSRI mot metoprolol

Molden & Spigset. Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131:1777-9

## Complete Atrioventricular Block Associated With Concomitant Use of Metoprolol and Paroxetine

Mayo Clin Proc. 2008;83(5):595-599

**5-10 % er født med like dårlig metabolisme som Seroxat, Fontex og Wellbutrin medfører**

# CYP-genetikk – medfødt treg eller ultrarask metabolisme

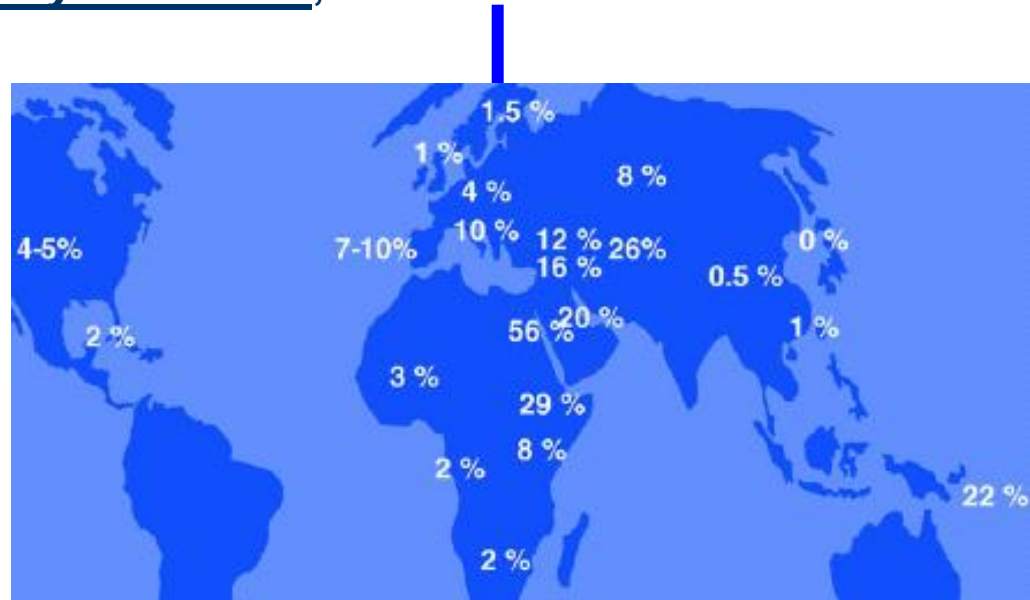
- 1 allel fra mor og 1 allel fra far

## ■ CYP2D6

- 5-10% homozygot treg omsettere ('poor metabolizers', PMs)
- 2-5% ultrarask omsettere ('ultrarapid metabolizers', UMs)
- Metoprolol (Selo Zok) + mange psykofarmaka, kodein\* (P Forte), tramadol\*, tamoksifen\* m.fl.

## ■ CYP2C19

- 3-5% PMs (15-20% blant asiater)
- 3-5% UMs
- Antidepressiva (bl.a. Cipralex), klopidoogrel\* (Plavix), m.fl.



## ■ CYP2C9

- 1-3% PMs
- Warfarin (Marevan), losartan\* (Cozaar), sulfonylureaderivater, m.fl.



# 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.

## Respiratory Depression with Tramadol in a Patient with Renal Impairment and CYP2D6 Gene Duplication

Ulrike M. Stamer, MD\*

Frank Stüber, MD\*

Thomas Muders, MD\*

Frank Musshoff, PhD†

We observed opioid-related respiratory depression in a patient receiving tramadol via patient-controlled analgesia. Predisposing factors were the patient's genetic background and renal impairment. Complete recovery occurred after naloxone administration, thus confirming opioid intoxication. Analysis of the patient's genotype revealed a CYP2D6 gene duplication resulting in ultra-rapid metabolism of tramadol to its active metabolite (+)-O-desmethyltramadol. Concomitant renal impairment resulting in decreased metabolite clearance enhanced opioid toxicity. This genetic CYP2D6 variant is particularly common in specific ethnic populations and should be a future diagnostic target whenever administration of tramadol or codeine is anticipated, as both drugs are subject to a comparable CYP2D6-dependent metabolism.

(Anesth Analg 2008;107:306-9)

- CYP2D6 UM [*økt morfin tra kodein*]
- CYP3A4-hemmere: Klacid + Emend  
*[mer kodein tilgjengelig via CYP2D6 (-> morfin)]*
- Akutt nyresvikt  
*[akkumulering av aktiv morfinmetabolitt]*

small  
ia. Co-  
glucu-  
tional  
ite the  
other

2004



# Kasuistikk – hjerte/kar

■ Type 2 diabetes, hyperkolesterolemi, infarkt -> *postinfarkt hjertesvikt*

## ■ Legemidler

- Amaryl (glimeperid); 4 mg daglig [CYP2C9]
- Simvastatin; 40 mg daglig
- Plavix (klopidogrel); 75 mg daglig [CYP2C19]
- Diural (furosemid); 20 mg daglig
- Cozaar (losartan)\*; 50 mg daglig [CYP2C9]
- Selo Zok (metoprolol); 25 mg daglig [CYP2D6]
- Marevan (warfarin); etter skjema [CYP2C9]

\*byttet fra ramipril (Triatec) p.g.a. tørrhøste

## ■ CYP-test

- 2C9\*3 homozygot (defekt metabolisme, PM)
- 2D6\*4 homozygot (defekt metabolisme, PM)
- 2C19 normal [-> god aktivering/effekt Plavix]

Framtidig bruk...



## En 60 år gammel mann med hjertesvikt, tørrhøste og høye INR-verdier

Polyfarmasi er hverdagen for dagens hjertesviktspasienter. Mange legemidler som er aktuelle ved hjertesvikt, blir metabolisert via cytokrom P-450 (CYP)-enzymmer. Dette er en gruppe enzymer der genetisk polymorfisme kan lede til store individuelle forskjeller i omsättningsevne.

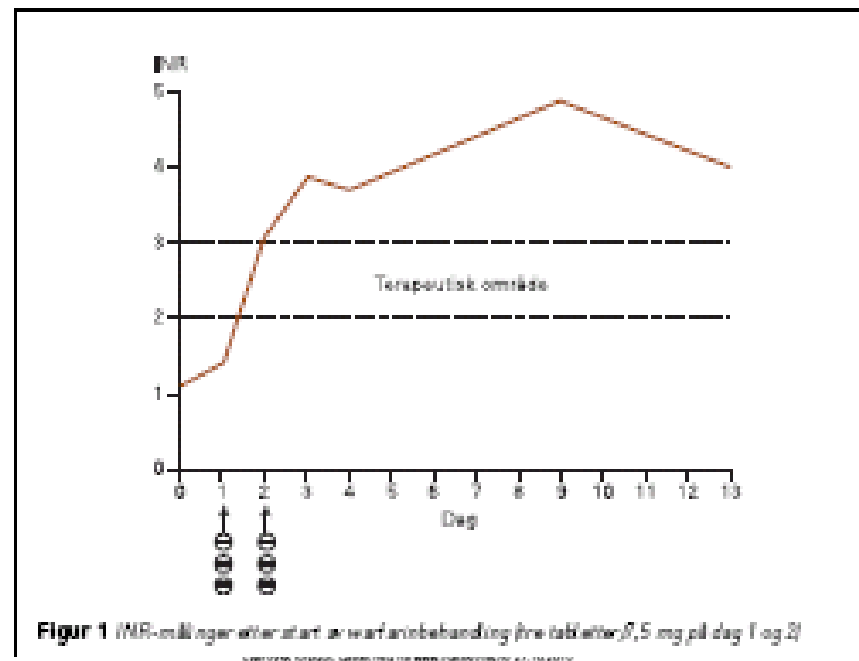
neste måling på dag 13 hadde INR-verdien sunket noe til 4,0, og en ny warfarin-dosis på to tabletter ble først gitt fire dager senere.

Selv om det ikke ble påvist målbare endringer i ejskjonstraksjon, viste kliniske symptomer og undersøkelser klare tegn på forverring av hjertesviktet. Forverringen ble ikke assosiert til bytte fra ramipril til losartan, men vurdert som en naturlig progresjon av sykdommen. Et vellykket klinisk løsløst ved bruk av warfarin er stor individuell variasjon i doserehov for å oppnå terapeutisk INR-verdi. Det er imidlertid sjelden at pasienter får en forhøyet INR-verdi som vedvarer mer enn ti dager etter de to første dosene. Det er mulig å si hvor høy INR-verdien kan ha vært, men pasientens INR-

Se kommentar side 367 og kursklappspise på [www.tidsskriftet.no/guz](http://www.tidsskriftet.no/guz)

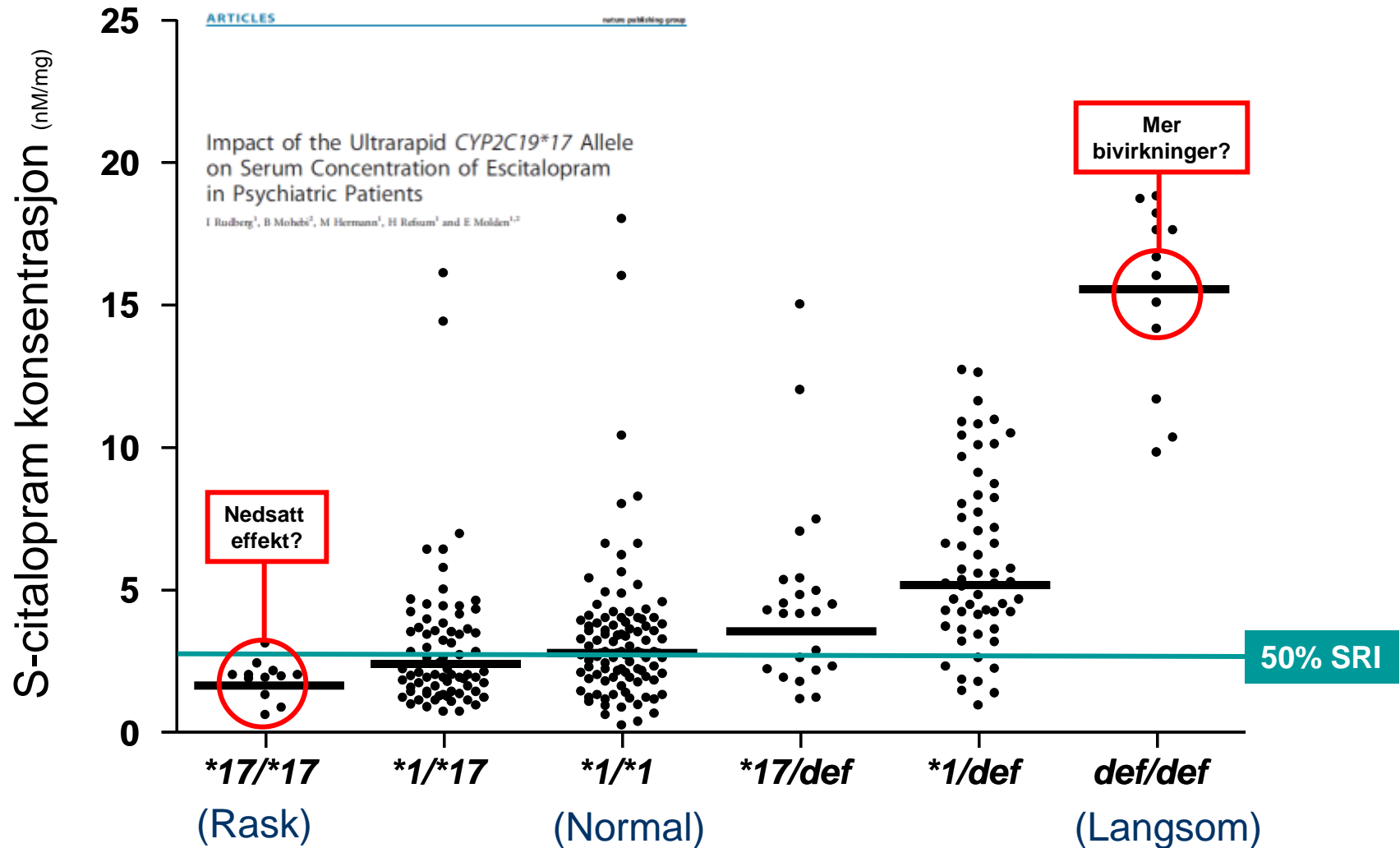
En 60 år gammel mann (Kashmir) ble lagt inn på L11 ved universitetssykehus med et akutt fremvegs hjerteinfarkt (STEMI). Fra tidligere hadde han kjent diabetes type 2 og hyperkolesterolemi. Tidlige symptomer til koronar angiografi var ca. 150 minutter. Det ble påvist okklusert proximal venstre kransdrø (LAD) som ble vellykket stentet.

I forbindelse med en kontroll fem uker etter slutte til losartan ble det fattet mistanke om forverring av hjertesviktet ved arbeids-ERIS. Testen midte avsluttet på grunn av dyspné og utmattelse. Det ble gjort ekkokardiografi som viste høyre og venstre ventrikkel og trombe i venstre ventrikkel, men ingen målbare reduksjon i ejskjonstraksjon. Videre viste



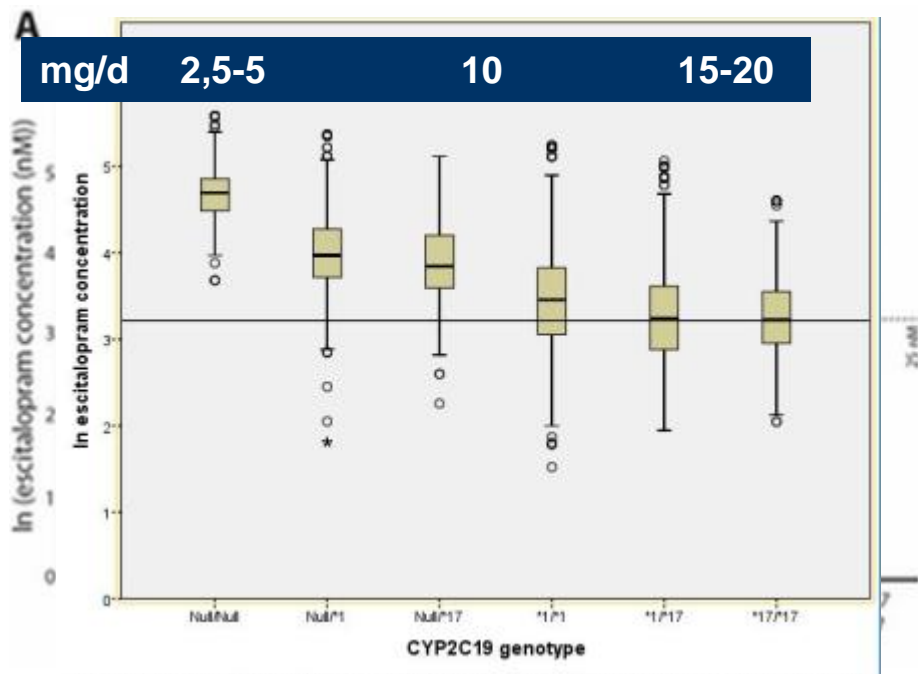
Figur 1 INR-målinger etter start av warfarinbehandling (tre tabletter, 0,5 mg, på dag 1 og 2)

# CYP2C19-genetikk: betydning for konsentrasjon av escitalopram



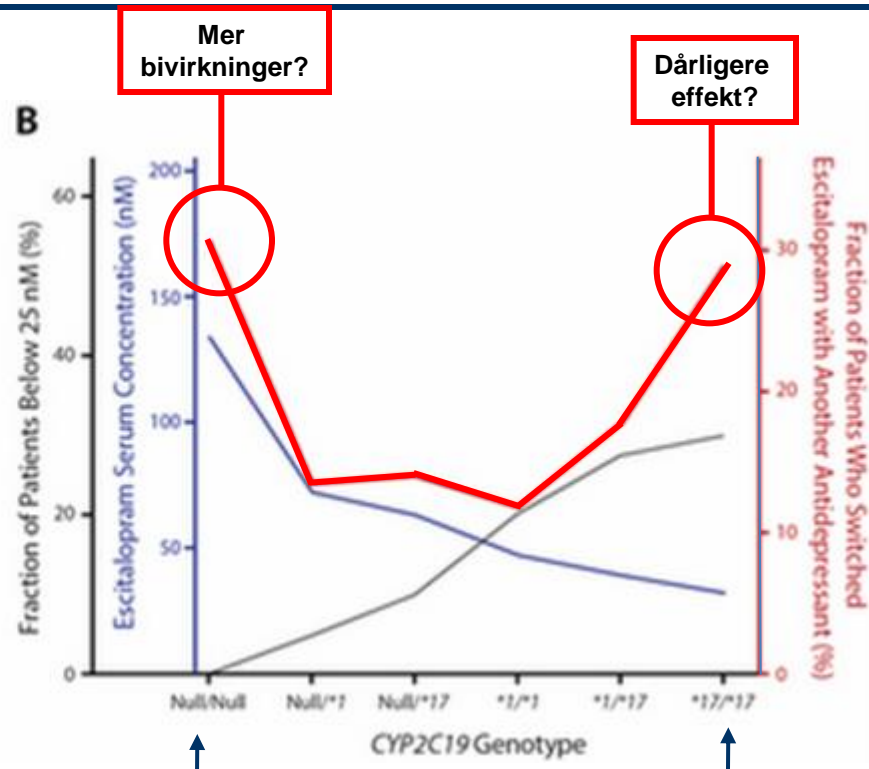
# CYP2C19-genetikk: betydning for terapivikt av escitalopram

- 2 087 pasienter med escitalopram-målinger og langsgående monitoreringsprofiler av antidepressiva
- Primært endepunkt: Bytte (switch) til andre antidepressiva <1 år etter siste escitalopram-måling



Langsom

Rask



Langsom

Rask

>65 år 50-100 % økt nivå uavhengig av genotype

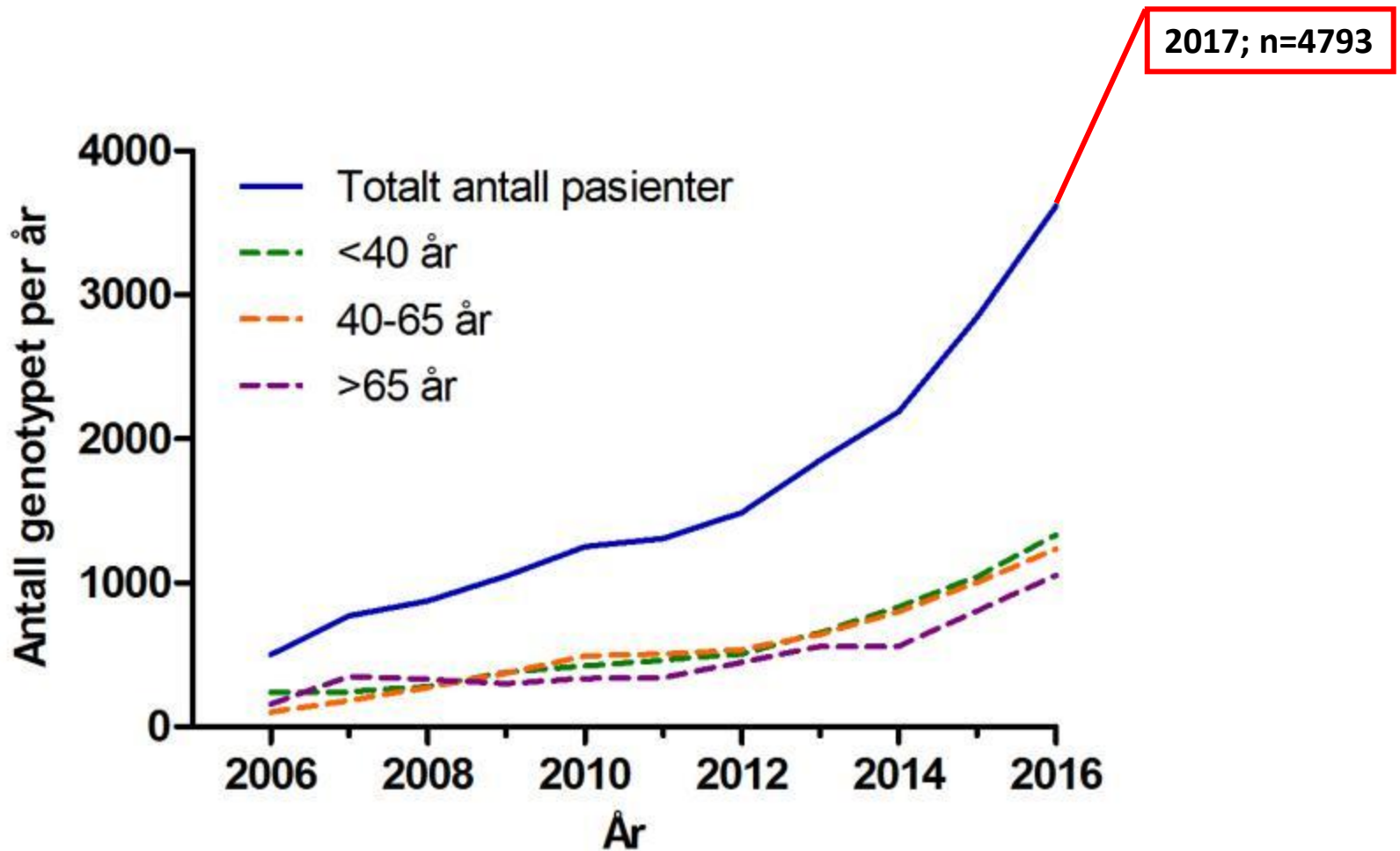
Based on data from Center for Psychopharmacology, Diakonhjemmet  
Am J Psychiatry (*IF 14.2*), 2018 Jan 12 Epub ahead of print







# Farmakogenetiske analyser Diakonhjemmet siste 10 år



## Utfordringer:

indikasjoner/kompetanse + bruk/overføring av informasjon i helsevesenet

**- Informasjon kan brukes livslangt på tvers av terapiområder**



# Hovedpoenger

- Interaksjoner (*drug/drug eller gen/drug*) viktige årsaker til bivirkninger eller mangelfull effekt hos eldre
- Akkumulering av 'farmakologiske risikofaktorer' hos eldre
- Reduserte kompensasjonsmekanismer
  - Mindre relevante problemstillinger -> relevante hos eldre
  - Relevante problemstillinger -> veldig relevante hos eldre
- Hjelpemidler/verktøy ved oppstart eller endring
  - Varselsystem interaksjoner (*NB! ingen varsel ved seponering...*)
  - Farmakogenetiske analysesvar/serumkonsentrasjonsmålinger

*Beslutningsstøtte for valg av legemiddel og dosering*
- Primært kunnskap om farmakokinetiske forandringer hos eldre

