Levermetabolisme
CYP-enzymer
Nyrefunksjon

Roar Dyrkorn
Spes i allmennmedisin og klinisk farmakologi
Overlege, Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital

Tabell 3.2 Vanlige eliminasjonsveier for legemidler.

Eliminasjonsvei	Eksempel på legemidler
Metabolisme i lever	digitoksin
	metoprolol
	paracetamol
Metabolisme i plasma	levodopa
	pivampicillin
	suksameton
Metabolisme i tarm	digitoksin (av bakterier i tarmlumen)
	diltiazem (i tarmveggen)
Ekskresjon i nyrene	litium
	atenolol
	furosemid
Ekskresjon i galle/feces	ciklosporin
	digitoksin
	erytromycin
Eliminasjon via respirasjonen	etanol (i små mengder)
	inhalasjonsanestetika, inklusive lystgass

Fra ”Legemidler og bruken av dem” av Nordeng og Spigset 2008

Levermetabolisme

Lipidløselig legemiddel

Fase 1

Deaktivering/avgiftning

CYP-enzymer

Mellomprodukt (aktivt/inaktivt)

Fase 2

Konjugering

UGT-enzymer

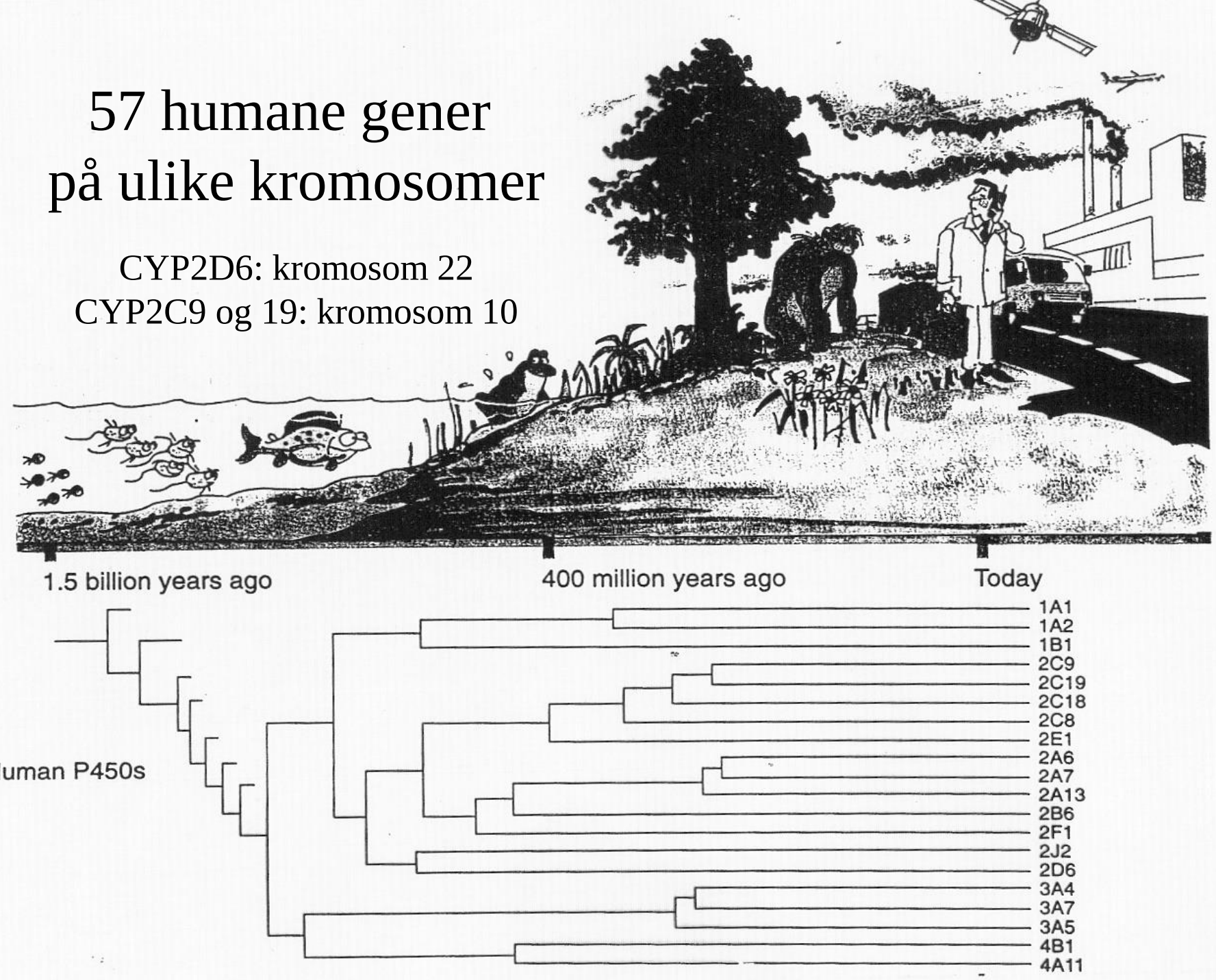
Vannløselig produkt

METABOLISME
eksempler

Aktiv → Inaktiv	Citalopram → Desmetylcitalopram Morfin → Morfin-3-glukuronid
Inaktiv → Aktiv	Kodein → Morfin Levodopa → Dopamin
Aktiv → Aktiv	Morfin → Morfin-6-glukuronid Diazepam → N-desmetyldiazepam → Oksazepam
Aktiv → Toksisk	Paracetamol → N-acetyl-P-benzo-Quinonimin (NAPQI)

57 humane gener på ulike kromosomer

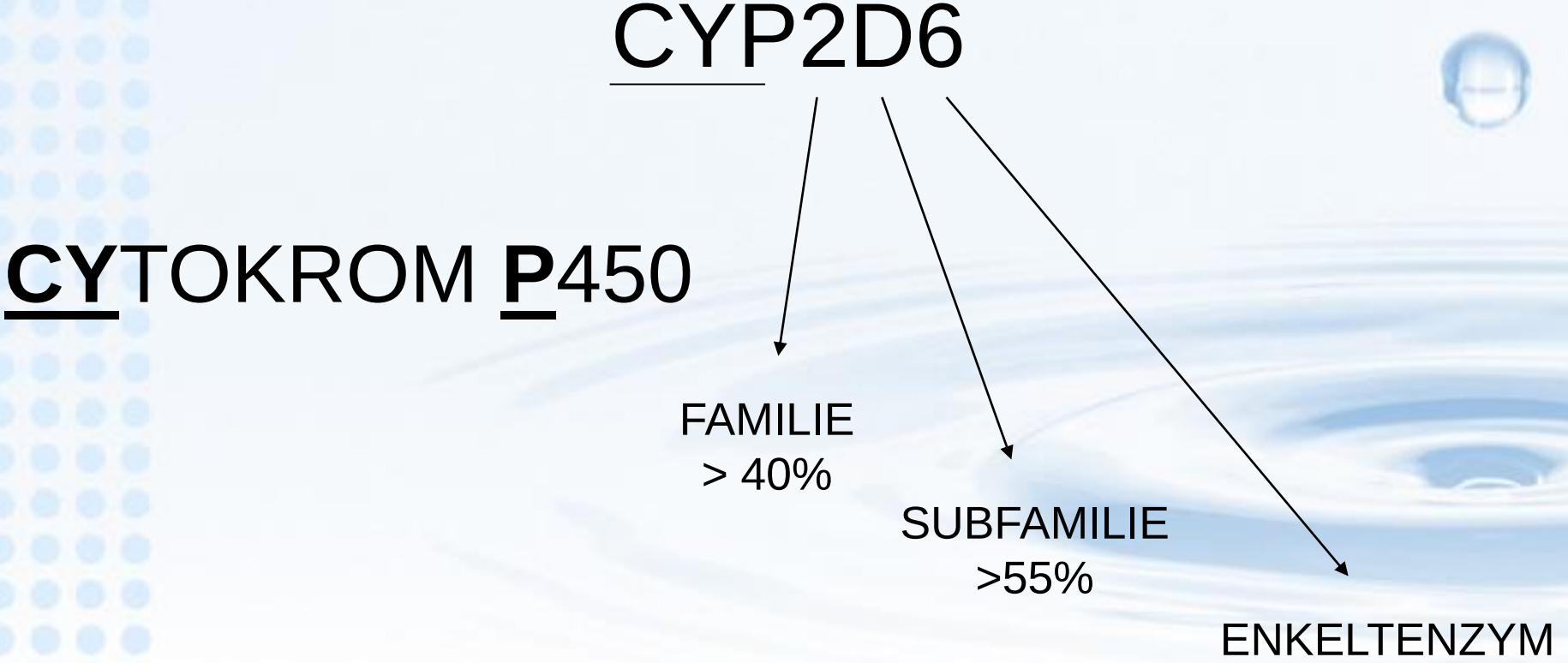
CYP2D6: kromosom 22
CYP2C9 og 19: kromosom 10



Cytokrom P- 450 = CYP

- Cyto= celle, krom= enzymets fargepigment
- P- 450 = enzymer som har maks absorpsjon ved bølgelengde 450nm
- Mer enn 50 ulike CYP-enzymer, men mindre enn 10 har betydning i legemiddelmetabolisme
- Lever
- Fettløselige stoffer -> vannløselige metabolitter

CYP-enzymer og nomenklatur



CYP-enzymer

- De viktigste / mest kjente
  - CYP1A2
  - CYP2C9
  - CYP2C19
  - CYP2D6
  - CYP3A4

CYP-enzymer

Genetisk variasjon

Kjent genetisk variasjon

↓

CYP2C9

CYP2C19

CYP2D6

Ikke-kjent genetisk variasjon

↓

CYP1A2

CYP3A4

Homozygot raske omsettere (normaltilstand)

- Ingen mutasjoner = To genkopier som kan produsere aktivt enzym.
- Omdanner legemidler med normal hastighet.
- Rask omsetter = Normaltilstand

Homozygot langsomme omsettere

- Mutasjoner i begge genkopiene
- En vanlig anbefalt gjennomsnittsdose vil kunne medføre høye serumkonsentrasjoner
- Risiko for bivirkninger og toksiske effekter
- Trenger ofte lavere doser enn anbefalt

Heterozygote omsettere

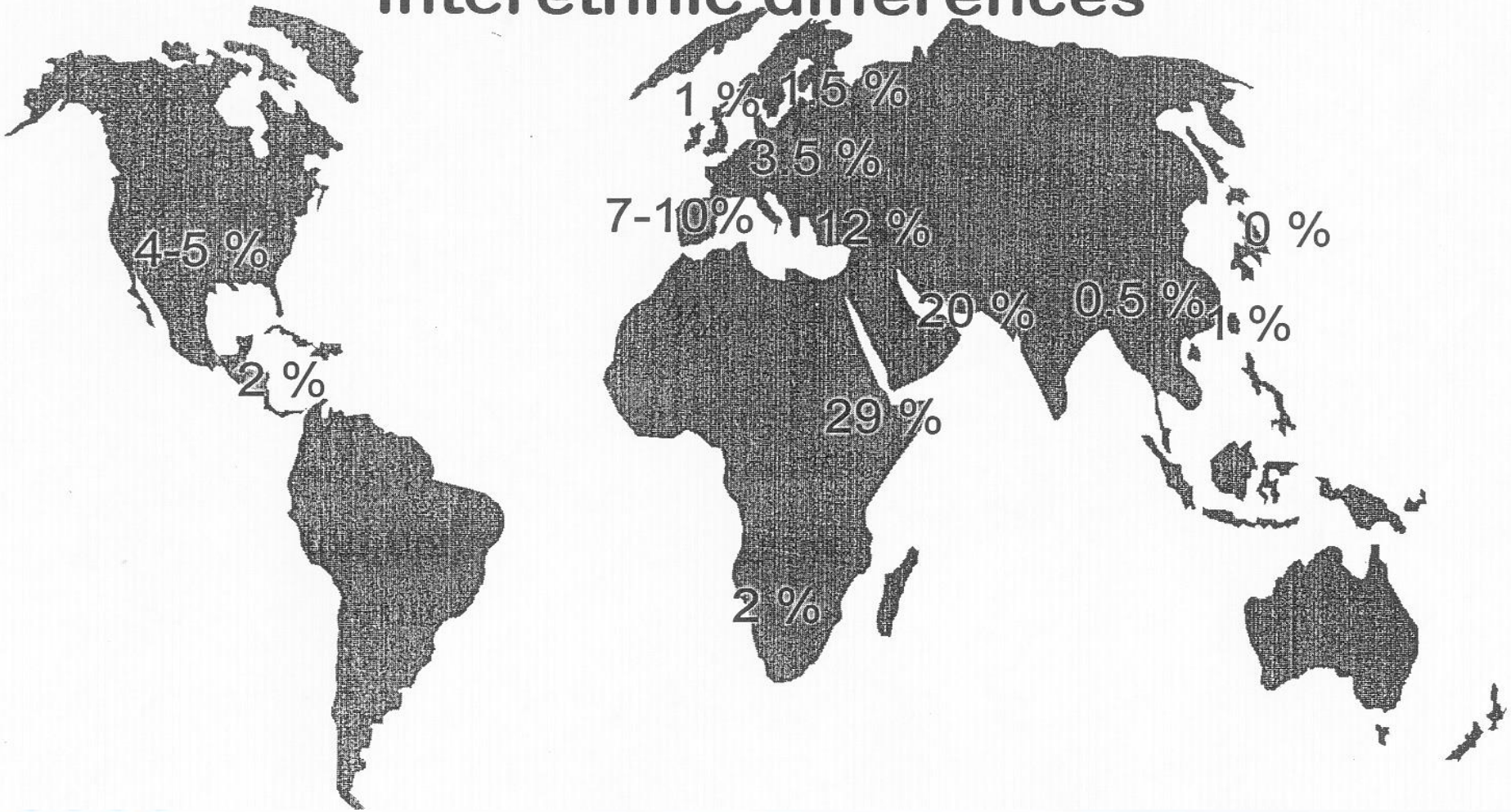
- Mutasjon i en genkopi, mens den andre kan produsere aktivt enzym
- Vil omdanne legemidlet via det aktuelle enzymet med en hastighet som er innenfor normalvariasjonen, men kan være noe lavere enn gjennomsnittet
- Klinisk vurdering

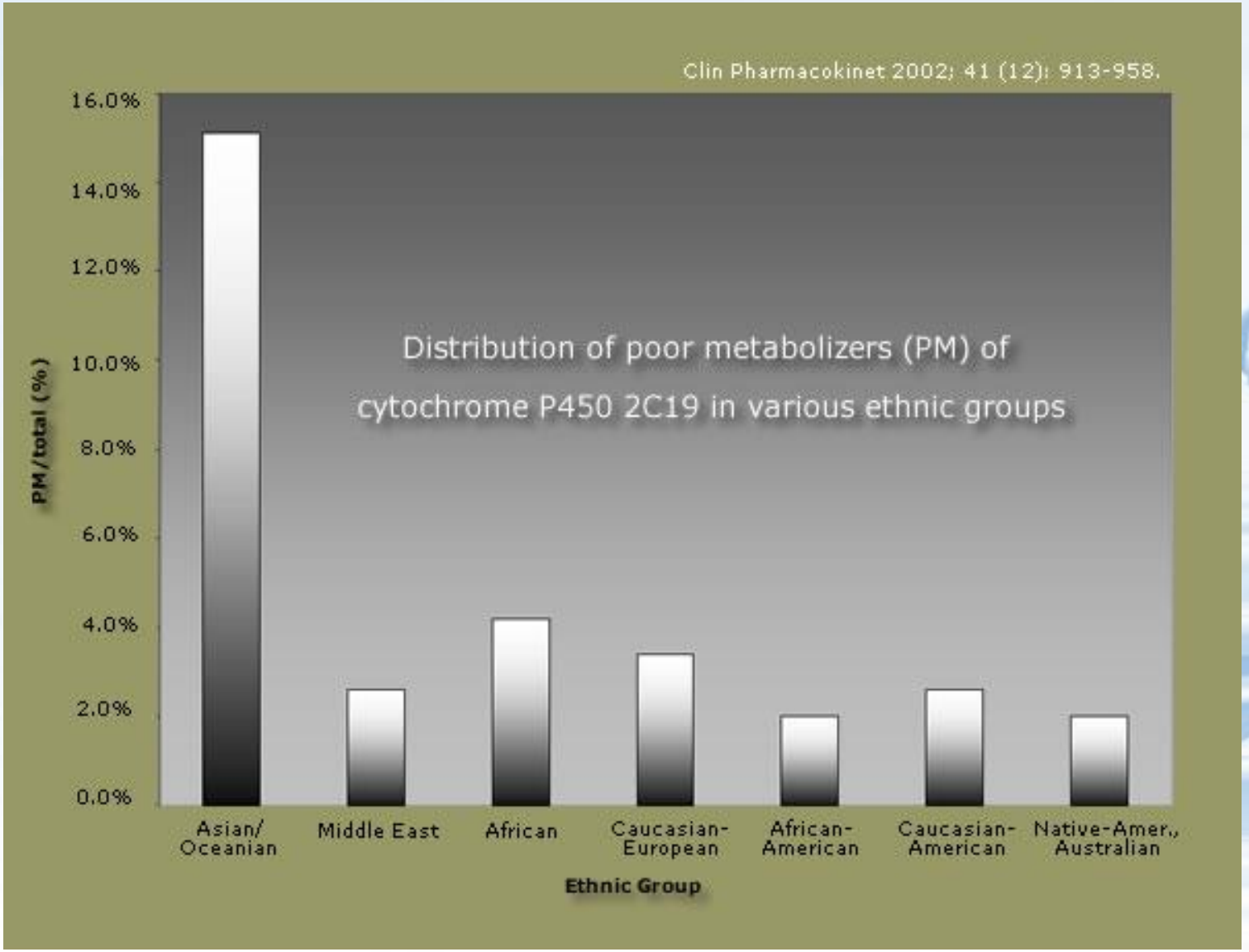
Ultraraske omsettere (CYP2D6)

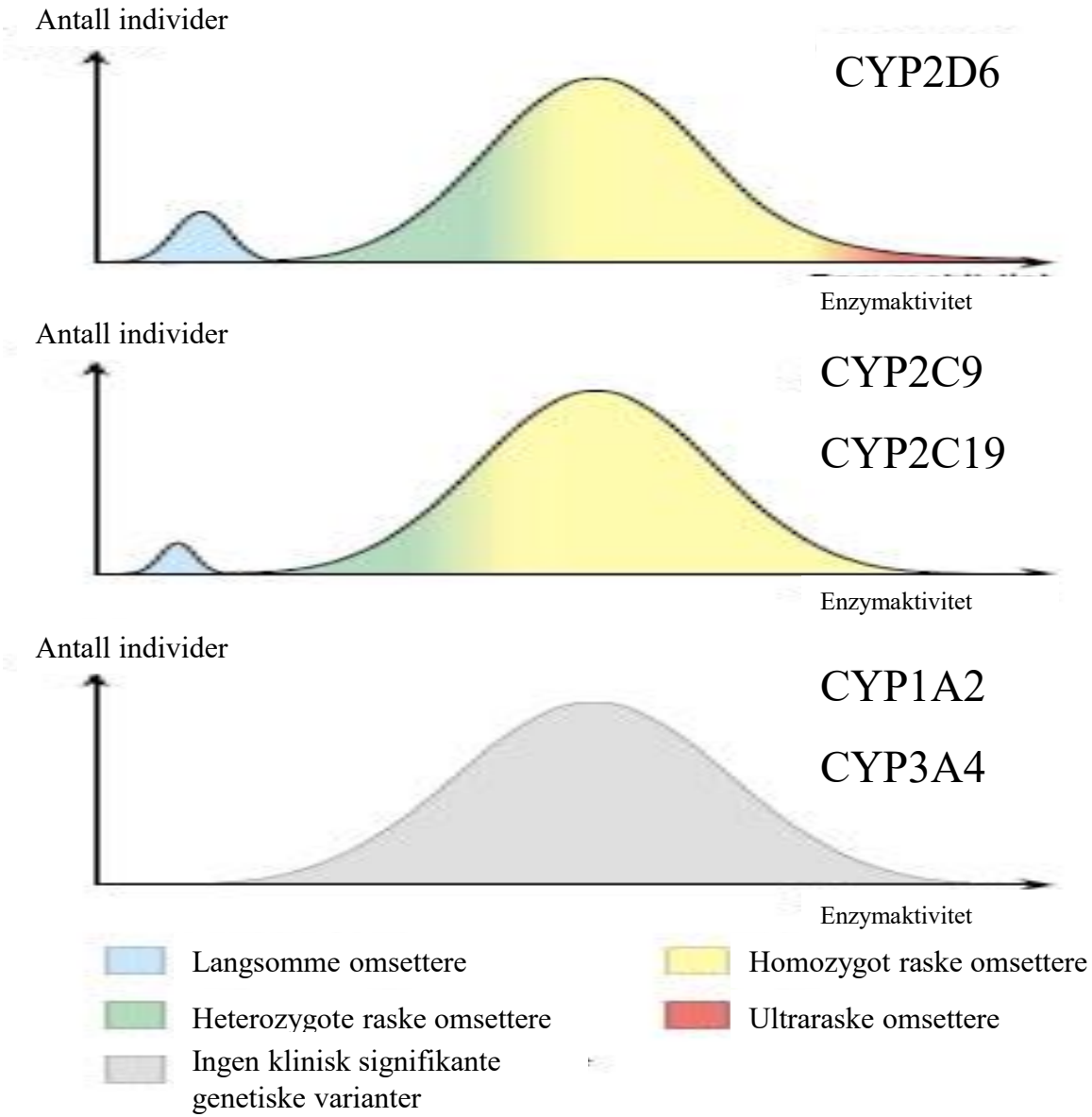
- En genotype med flere enn to genkopier = Omdanner legemidler med svært høy hastighet
- Stor risiko for terapisvikt ved behandling ved standarddoser
- Trenger ofte høyere dose enn anbefalt i Felleskatalogen

CYP2D6 gene duplication

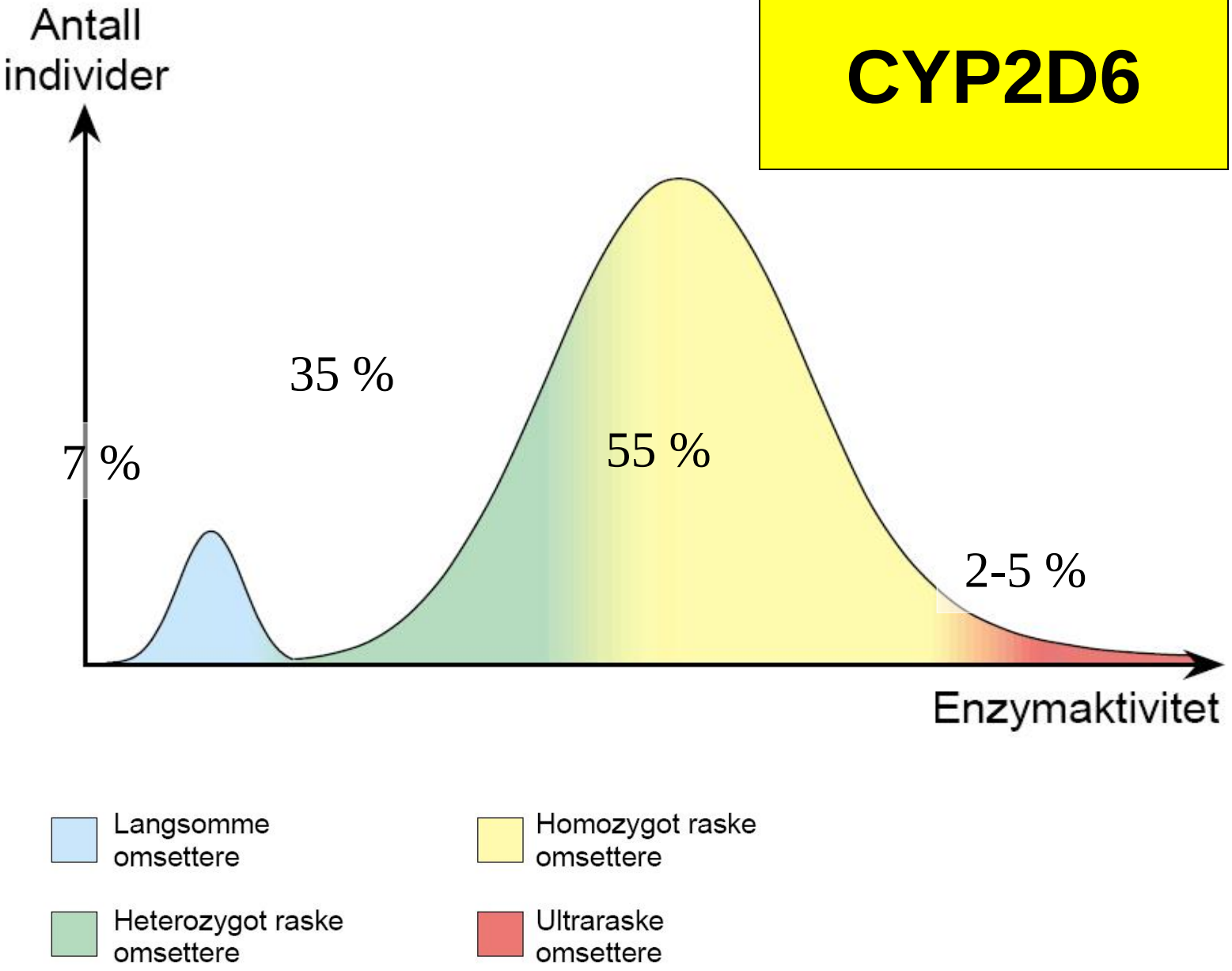
Interethnic differences




Clin Pharmacokinet 2002; 41 (12): 913-958.
Distribution of poor metabolizers (PM) of cytochrome P450 2C19 in various ethnic groups
PM/total (%)
16.0%
14.0%
12.0%
10.0%
8.0%
6.0%
4.0%
2.0%
0.0%
Asian/ Oceanian
Middle East
African
Caucasian-European
African-American
Caucasian-American
Native-Amer., Australian
Ethnic Group


Antall individer
CYP2D6
Enzymaktivitet
Antall individer
CYP2C9
CYP2C19
Enzymaktivitet
Antall individer
CYP1A2
CYP3A4
Enzymaktivitet
Langsomme omsettere
Heterozygote raske omsettere
Ingen klinisk signifikante genetiske varianter
Homozygot raske omsettere
Ultraraske omsettere

CYP2D6

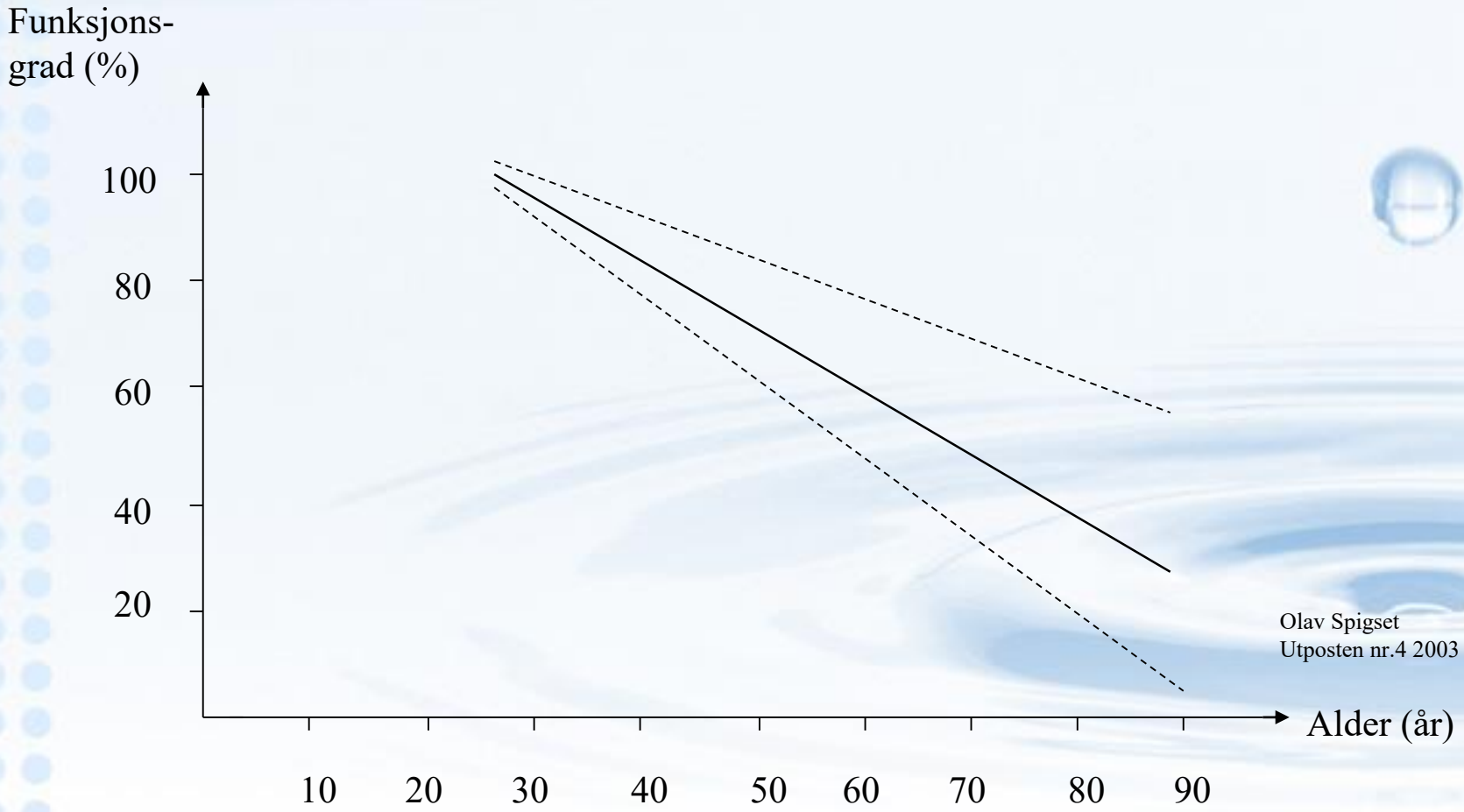

Antall individer
7 %
35 %
55 %
2-5 %
Enzymaktivitet
Langsomme omsettere
Homozygot raske omsettere
Heterozygot raske omsettere
Ultraraske omsettere

CYP-interaksjoner – aktuelle kombinasjoner

Enzym	Hemmere	Indusere	Blir påvirket av hemmere/indusere (substrater)
CYP3A4	Amiodaron (Cordarone) Diltiazem (Cardizem) Erytromycin (Ery-Max) Flukonazol (Diflucan) Grapefruktjuice Indinavir (Crixivan) Itrakonazol (Sporanox) Ketokonazol (Fungoral) Klaritromycin (Klacid) Nelfinavir (Viracept) Ritonavir (Norvir) Verapamil (Isoptin)	Bosentan (Tracleer) Fenytoin (Epinat) Johannesurt Karbamazepin (Tegretol) Rifampicin (Rimactan)	Alprazolam (Xanor), Atorvastatin (Lipitor), Buspiron (Buspar), Ciklosporin (Sandimmun), Eletriptan (Relpax), Eplerenon (Inspra), Ergotamin (Anervan), Etinylestradiol (P-piller), Felodipin (Plendil), Kabergolin (Cabaser), Karbamazepin (Tegretol), Klonazepam (Rivotril), *Klopidogrel (Plavix),* Larkanidin (Zanidip), Nifedipin (Adalat), Quetiapin (Seroquel), Risperidon (Risperdal), Sildenafil (Viagra), Simvastatin (Zocor), Solifenacin (Vesicare), Tadalafil (Cialis), Vardenafil (Levitra)
CYP2D6	Bupropion (Zyban) Celecoksib (Celebra) Duloksetin (Cymbalta) Fluoksetin (Fontex) Metadon Paroksetin (Seroxat) Terbinafin (Lamisil)	[ingen kjente]	Amitriptylin (Sarotex), Atomoxetin (Strattera), Haloperidol (Haldol), Klomipramin (Anafranil), Kodein (P. Forte), Metoprolol (SeloZok), Mianserin (Tolvon), Nortriptylin (Noritren), Perfenazin (Trilafon), Risperidon (Risperdal), *Tramadol (Nobligan),* Venlafaksin (Efexor)
CYP2C19	Fluoksetin (Fontex) Fluvoksamin (Fevarin) Omeprazol (Losec) Tiklopidin (Ticlid) Vorikonazol (Vfend)	Fenytoin (Epinat) Johannesurt Rifampicin (Rimactan)	Amitriptylin (Sarotex), Citalopram (Cipramil), Escitalopram (Cipralex), Diazapam (Valium), Klomipramin (Anafranil), Klopidogrel (Plavix), Moklobemid (Aurorix), Omeprazol (Losec)
CYP2C9	Amiodaron (Cordarone Flukonazol (Diflucan) Metronidazol (Flagyl)	Bosentan (Tracleer) Johannesurt Rifampicin (Rimactan)	Fluvastatin (Lescol), Fenytoin (Epinat), Glimeperid (Amaryl), Glipizid (Mindiab), *Losartan (Cozaar),* Warfarin (Marevan)
CYP1A2	Cimetidin (Tagamet) Ciprofloxacin (Ciproxin) Fluvoksamin (Fevarin)	Sigarettrøyk Rifampicin (Rimactan)	Duloksetin (Zymbalta), Klozapin (Leponex), Olanzapin (Zyprexa), Propranolol (Inderal), Teofyllin (Theo-Dur), Warfarin (Marevan)

- Hentet fra www.cyp450.no (inneholder flere legemidler)

Nyrefunksjon



Olav Spigset
Utposten nr.4 2003

Aldring i nyrer I

- Stor reservekapasitet; også i eldre år
- Obligat reduksjon av betydning ved større påkjenninger
  - Redusert væskeinntak gir tidligere dehydrering hos eldre i stedet for redusert urinmengde
- Nyrens masse reduseres ca 1/3 fra 30 til 80 års alder
  - Affiserer særlig cortex
- Antallet glomeruli/nefroner reduseres proporsjonalt med massen (fra 2 millioner til 1.2 millioner)
- Divertikkeldannelser i tubuli/samlerør
- Karforandringer med ateriosklerose

Aldring i nyrer II

- Redusert GFR
  - Svært store individuelle variasjoner
  - Størst hos personer med HT, og ”nær” HT
- Redusert evne til saltekskresjon
- Redusert konsentrasjonsevne pga GFR-reduksjon og nedsatt ADH-følsomhet
- Redusert perfusjon/plasmaflow
  - Strukturelle forandringer
  - Hormonelle forandringer
- Redusert evne til å skille ut medikamenter via nyrer

Nyrefunksjon

- **Mulig nedsatt evne til å skille ut legemidler!**

- Spesielt viktig ved utskillelse av
  - Legemidler i aktiv form
  - Legemidler med lav terapeutisk bredde

Mål på nyrefunksjon

- Kreatinin clearance er et uttrykk for hvor effektivt nyrene renser blodet for kreatinin pr tidsenhet
- Hvor effektivt nyrene renser blodet for legemiddel
- Redusert clearance = redusert evne til å skille ut legemiddel

Serumkonsentrasjonen ved steady state

$$C_{ss,\ gj.snitt} = \frac{\text{Fraksjon} \bullet \text{Dose}}{\text{Doseringsintervall} \bullet \text{Clearance}}$$

Halveringstid

- Avhenger av clearance og distribusjonsvolum
- **T ½ =** $\frac{0{,}693 \cdot \text{Distribusjonsvolum}}{\text{Clearance}}$
- *Vannløselige legemidler:* Mindre distribusjonsvolum
- *Fettløselige legemidler:* Større distribusjonsvolum
- *Redusert nyrefunksjon:* Lavere clearance

Mål på nyrefunksjon

- Kreatinin-clearance
- Iohexol-clearance
- S-kreatinin
- Nomogram, ligninger
- eGFR: (MDRD-formelen)
  - basert på måling av p/s-kreatinin, samt opplysninger om kjønn og alder,

Spørsmål ?

Oppsummering

- CYP-enzymene er svært viktig i legemiddelmetabolismen
- Aktiviteten til CYP-enzymene er avhengig av genetisk variasjon, miljøfaktorer og legemiddelinteraksjoner

Oppsummering forts…

- Manglende/redusert enzymaktivitet kan resultere i bivirkninger eller toksiske effekter av standarddoser av legemidler

- Økt enzymmengde kan resultere i terapisvikt ved standarddoser av legemidler

Oppsummering forts…

- For å avdekke årsak til bivirkninger/terapisvikt anbefales terapeutisk overvåkning av serumkonsentrasjon, vurdering av compliance og legemiddelinteraksjoner
- Dersom det ikke er samsvar mellom dose og serumkonsentrasjon kan man foreta en CYP-genotyping (CYP2D6, CYP2C9 og CYP2C19)
- Genotype er arvelig og livsvarig.

Takk for oppmerksomheten!

Internett:

http://www.stolav.no/farma