

İlaç Kan Düzeyi, Fenotip, Genotip Arasındaki İlişki

Phenotype-Genotype and Therapeutic Dose Monitoring Relationship: Case Report

Esra SAĞLAM,^a
Birim SUNGU DANIŞMAN,^b
Selma ÖZİLHAN,^c
Fadime CANBOLAT,^c
Nevzat TARHAN^b

^aFarmakogenetik Kliniği,
^bRuh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
^cFarmakoloji Kliniği,
Üsküdar Üniversitesi NPİstanbul Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 13.03.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 12.09.2013

Bu olgu sunumu, 1st İstanbul-Eurasian Regional Congress of Biological Psychiatry Kongresi (27-31 Mayıs 2012, İstanbul)'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Esra SAĞLAM
Üsküdar Üniversitesi NPİstanbul Hastanesi,
Farmakogenetik Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
esaglam@uskudar.edu.tr

ÖZET Farmakoterapiyi optimize etmek amacı ile kullanılan üç yöntem, ilaç kan düzeyi ölçümü (TDM), fenotipleme ve genotiplemedir. TDM, fenotipleme ve genotipleme yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte antipsikotik ve antidepresan kullanımında kişiye özel tedavi uygulamak mümkün olmuştur. Bu çalışmada, antipsikotik ve antidepresan kullanımında CYP2D6 enzimi için yapılacak olan fenotipik çalışmaların önemi vurgulanmıştır. CYP2D6 enzimine ait genotipleme, ilaç metabolizması açısından değerlendirildiğinde çok önemli bir veri olsa da, enzim aktivitesi, çevresel faktörlerden (diğer ilaçların kullanımı, sigara, beslenme vb.) etkilendiği için, tek başına yeterli değildir. Fenotipik çalışma, CYP2D6 enziminin ilaç tedavisindeki etkisini araştırmak için önemli bir avantajdır. Fenotipin belirlenmesi, ilaç yan etkisinin azaltılmasını ve en uygun dozun seçilmesini sağlar.

Anahtar Kelimeler: Farmakogenetik; genotip; fenotip; sitokrom P-450 CYP2D6, ilaç monitörizasyonu

ABSTRACT Three clinical techniques are still in use to optimize the patient's pharmacotherapy. These techniques are genotyping, phenotyping and Therapeutic drug monitoring (TDM). The development and prospects of TDM and genotype, phenotype analysis as aids in personalized treatment with antidepressants and antipsychotics are described. The present study demonstrates that serum concentrations of antidepressants and antipsychotic drugs in psychiatric patients who were significantly affected by CYP2D6 phenotype. Detecting genetic variations by genotyping in drug metabolizing enzymes, is useful to determine enzyme activity but not efficient alone because the enzyme activity is affected by other factors as environment, diet, smoking. Phenotyping is provides an important advantage for investigations of the influence of CYP2D6 activity on drug therapy. Determination of phenotype provides data in elucidating serious adverse drug reactions and in preventing subsequent inappropriate selection or doses of drugs.

Key Words: Pharmacogenetics; genotype; phenotype; cytochrome P-450 CYP2D6, drug monitoring

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2014;22(2):100-3

Farmakogenetik; genetik farklılıklar sonucu ilaç yanıtında gözlenen bireyler arası değişiklikleri araştıran bilim dalıdır. Farmakogenetik biliminin amacı, bireyin genetik yapısı ile taşıdığı hastalığın tedavisinde kullanılacak ilaçların karşılaştırılması, en etkili ve yan etkisi en az olan ilacın doğru dozda hastaya uygulanmasıdır.

Farmakogenetik çalışmalar, farmakoterapinin yetersiz ve/veya pahalı olduğu, psikiyatrik hastalıklar gibi, poligenik kompleks hastalıklarda özel

öneme sahiptir. Tedavi edilen, psikiyatrik hastaların, %35-45'i tedaviye yanıt verip günlük hayatına dönebilirken, %30-50'si ya tedaviye yanıt vermemekte ya da günlük hayatının akışını bozacak şiddetli yan etkilere maruz kalmaktadır.¹ Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan antidepresan ve antipsikotik ilaçların metabolizmasında çok önemli rol oynayan CYP2D6 enzimini kodlayan gendeki polimorfizm ve çevresel faktörler, bu hastalıkların tedavisi sırasında görülen ilaç yanıtınlığında ve yan etkilerinde önemli rol oynayan iki birleşen olsa da, yapılan çalışmalarda psikiyatrik hastalıklarda, tedaviye verilen yanıtta, genetik farklılıkların çevresel faktörlere oranla çok daha etkili olduğu bulunmuştur.²⁻⁵

İlaçlar vücuda alındıktan, atılana kadar, organizmadaki birtakım proteinler ile etkileşirler. Bu etkileşim, farmakokinetik (ilacın emilimi, metabolizması, dağılımı, atılımı) seviyesinde ya da farmakodinamik (iyon kanalları, reseptörler, enzimler) seviyede olabilir. İlaç ile organizma arasındaki bu etkileşim, birer gen ürünü olan proteinler ile ilaç molekülü arasında meydana gelmektedir. Bireyler arasındaki genetik farklılıklar nedeni ile, ilaç molekülünün etkileştiği proteinlerde farklılıklar ve bu farklılara bağlı olarak da ilaca karşı bireysel yanıtlar meydana gelir.

Farmakoterapiden en uygun sonucu elde edebilmek, tedaviyi kişiye özel hale getirmek amacı ile kullanılan yöntemler, ilaç kan düzeyi ölçümü (TDM), fenotipleme ve genotiplemedir. Fenotipleme ile enzim düzeyleri ya da prob olarak biyolojik sıvılarda ilaç/metabolit düzeyleri ölçülürken, genotipleme ile DNA baz dizilimlerindeki farklılıklar belirlenir. Fenotipik analizlerle ilaç metabolizmasında rol oynayan enzimlerin aktiviteleri, genotipik analizlerle ise enzim, taşıyıcı protein, reseptör vb. proteinlerde oluşmuş polimorfizmler saptanmaya çalışılır.⁶ Kişinin genetik yapısı genotipi oluştururken, genotipin çevresel faktörler ile etkileşmesi (sigara, diğer ilaçlar, beslenme hava kirliliği vb.) sonucu fenotip oluşur. Bu nedenle, ilaç kan düzeyi, fenotip ve genotipin beraber değerlendirilmesi, tedavinin bireyselleştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

OLGU SUNUMU

Psikoz tanısı ile kliniğimizde yatmakta olan, Kafkas kökenli erkek hasta, 75 kg ağırlığında ve 175 cm boyunda idi. Rutin laboratuvar testleri normal olan hastanın, ilaç tedavisi mirtazapin (metabolize eden enzimler: CYP2D6, CYP1A2, CYP 3A4) 30 mg/gün, paroksetin (metabolize eden enzimler: CYP2D6, CYP 3A4) 20 mg/gün, paliperidon (%60'ı metabolize olmayan %40'ı ise çeşitli yollardan metabolize olan) 6 mg/gün başlandıktan 10 gün sonra, Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LLC-MS/MS) ile yapılan ilaç kan düzeyi testleri [mirtazapin: 14.08 ng/mL (40-89 ng/mL), paroksetin: <6,22 ng/mL (70-120 ng/mL), paliperidon: <5,94 ng/mL (20-60 ng/mL)] normal sınırların altında bulunduğu için hastaya, kendisinin ve ailesinin bilgilendirilmiş oluru alındıktan sonra, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile genotipleme yapılmasına karar verilmiştir. Hastanın tedavi protokolü değerlendirildiğinde TDM sonuçlarında görülen düşük değerleri araştırmak için CYP2D6, CYP1A2, CYP 3A4 enzimleri için genotipleme yapılması yeterli olsa da, hastaya önerilmesi muhtemel diğer antipsikotik ve antidepresan ilaçların metabolizmasında CYP2C19 ve CYP2C9 enzimlerinin aktivite hızları da önemli olduğu için CYP2D6, CYP1A2, CYP 3A4, CYP2C19 ve CYP2C9 enzimlerinin tümü için genotipleme yapılması uygun görülmüştür.

İlaçların metabolizmasını göstermek amacı ile yapılan CYP enzimleri genotiplemesi sonucu; CYP2C9, CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 enzimleri için enzim normal hızda çalışır [efficient metabolizer (EM)] olarak değerlendirilirken CYP2C19 enzim için ise enzim çok hızlı çalışır [ultrarapid metabolizer (UM)] olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1). Ayrıca ilgili ilaçlara farmakodinamik yanıtı görmek amacıyla serotonin transporter gen (5HTT) gen çalışılmış ve 5-HTT geninin her iki koluunda uzun alel (L/L) tespit edilip, normal transporter olarak kabul edilmiştir (Tablo 2).

Hastanın genotip sonuçları, (UM olarak genotiplenmiş CYP2C9 enziminin kullanmakta olduğu ilaçlar açısından değerlendirildiğinde tedaviyi etkilemeyeceği göz önüne alınarak) farmakokinetik

TABLO 1: CYP2D6, CYP1A2, CYP 3A4, CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri genetik polimorfizm değerlendirilmesi.

Enzim	Sonuç	Genotip	Fenotip
CYP2C9	WT/WT	*1/*1	Normal Metabolizör (EM)
CYP2C19	WT/MT	*1/*17	Hızlı Metabolizör (UM)
CYP2D6	WT/WT	*1/*2	Normal Metabolizör (EM)
CYP1A2	WT/WT	*1/A*1A	Normal Metabolizör (EM)
CYP3A4	WT/WT	*1/*1	Normal Metabolizör (EM)

EM: Normal metabolizör; IM: Orta metabolizör; PM: Zayıf metabolizör; UM: Ultra metabolizör.

ve farmakodinamik olarak normal sınırlarda olmasına rağmen, ilaç kan düzeyinde izlediğimiz düşük değerler, kullanmakta olduğu ilaçların majör metabolik yolu CYP2D6 enzimi oluşu ve elimizdeki laboratuvar imkânları yalnızca CYP2D6 enzimi için fenotipleme yapılabilmesine elverdiği için hastaya, CYP2D6 enzim aktivitesini ölçmek amacı ile dekstrametorfan test yöntemi ile fenotipleme yapılmasına karar verilmiştir. Hasta, fenotipleme sonucunda CYP2D6 enzimi için UM olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Hastanın kullandığı ilaçlara farmakodinamik yanıtının göstergesi olan 5HTT geni polimorfizm çalışmasının sonucunda, 5-HTT geninin her iki kolunda uzun alel (L/L) tespit edilmesi ile hasta normal transporter olarak kabul edilmiş, hastadaki ilaca olan yanıtızsızlık nedeni olarak tamamen farmakokinetik faktörlere yönelmemize neden olmuştur.⁷

Fenotipleme sonucu hastanın ilaç kan düzeyi ve klinik bulguları ile uyumlu iken, genotipleme sonucu uyumsuz bulunmuştur. Psikiyatride kullanılan ilaçların metabolizmalarındaki farklılıkları göstermesi açısından CYP2D6 enzim aktivitesi ile ilgili yapılan prospektif çalışmalar, enzimin fenotip ve genotip çalışmaları sonuçlarının uyumlu olduğunu ortaya koysa da, bizim olgumuzda olduğu gibi, bazı hastalarda bu uyum bozulabilmektedir.⁸ Çünkü, CYP2D6 enziminin 70'ten fazla aleli vardır ve bu alellerin hepsine tanı koymak oldukça güç ve masraflıdır, bu nedenle rutin testlerde anahtar rol oynayabilecek, en sık görülen alellere tanı konur.⁹ Bu hastada CYP2D6 enzimini kodlayan

TABLO 2: 5-HTT için genetik polimorfizm değerlendirilmesi.

Enzim	Sonuç	Genotip	Fenotip
5-HTT (SLC6A4)	Long allel/Long allel	L/L	Normal Transporter

LL: Normal transporter.

TABLO 3: CYP2D6, enzimi için fenotip değerlendirilmesi.

Enzim	Probe İlaç	Fenotip
CYP2D6	Dekstrometorfan	UM

UM: Ultra metabolizör.

gende sık görülmeyen ve bu nedenle rutin testlerde bakılmayan, hızlı çalışan bir alel olabilir. Ayrıca hastanın kullanmakta olduğu paroksetin CYP2D6 enziminin kuvvetli inhibitörüdür, bu nedenle hem kendi metabolizmasını hem de beraber kullanılan ve CYP2D6 enziminin metabolize edilen diğer ilaçların metabolizmasını azaltmış ve ilaç kan düzeylerini artırmış olması beklenirken, tam tersi ilaç kan düzeylerinin düşük olması ve fenotip sonucunun ise UM çıkması, enzimin genotipleme yapılırken test edilememiş hızlı çalışan bir alelin varlığını daha kuvvetli olarak düşündürmüştür.¹⁰ Fenotipin belirlenmesi genetik, çevresel ve endojen faktörlerin enzim aktivitesi üzerine etkilerini kombine yansıttığı için pratikte uygulanabilir bilgi sağlar. CYP 2D6 enzimine ait genotipleme, ilaç metabolizması açısından değerlendirildiğinde çok önemli bir veri olsa da, enzim aktivitesini göstermesi açısından tek başına yeterli değildir. Özellikle bu olguda olduğu gibi, ilaç kan düzeyi ölçümleri ile uyumsuz ise, fenotipleme ile de desteklenmesinde fayda vardır.

Hastanın TDM, fenotipleme ve genotipleme sonuçları birlikte değerlendirildiği farmakogenetik raporunda, genotipik olarak EM olarak değerlendirilmiş olan CYP2D6 enzimi, fenotipik olarak ve TDM sonuçları göz önüne alındığında UM olarak kabul edilmiş ve hastayı takip eden psikiyatriste ya hastanın kullanmakta olduğu ilaçları yan

etki ve TDM takibi ile doz artırılması ya da genotipik olarak UM olan CYP2C19 ve fenotipik olarak UM olan CYP2D6 enzimi ile metabolize olmayan antipsikotik (ör: amisulpirid) ve antidepresanlar (ör: reboksetin) ile hastanın tedavisinin yeniden düzenlenmesi ve TDM takibi önerilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9(5):442-73.
2. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006;47(1):75-85.
3. de Leon J. The crucial role of the therapeutic window in understanding the clinical relevance of the poor versus the ultrarapid metabolizer phenotypes in subjects taking drugs metabolized by CYP2D6 or CYP2C19. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(3):241-5.
4. Açikkol M, Mercan S. CYP2D6 polymorphism of opiate addicts and contributions to forensic Sciences. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(6):1418-24.
5. Sağlam E, Sağlam İY. [Psychopharmacology and pharmacogenetic]. *Türkiye Klinikleri J Psikiyatri-Special Topics* 2010;3(1):60-6.
6. Daly AK. Development of analytical technology in pharmacogenetic research. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004;369(1):133-40.
7. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301(5631):386-9.
8. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(2):234-42.
9. Kirchheiner J. CYP2D6 phenotype prediction from genotype: which system is the best? *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(2):225-7.
10. Bertelsen KM, Venkatakrisnan K, Von Moltke LL, Obach RS, Greenblatt DJ. Apparent mechanism-based inhibition of human CYP2D6 in vitro by paroxetine: comparison with fluoxetine and quinidine. *Drug Metab Dispos* 2003;31(3):289-93.