

FARMAKOGENETICKÉ TESTY A JEJICH SOUČASNÉ VYUŽITÍ V PSYCHIATRICKÉ PRAXI

původní práce

Eva Češková^{1,2,3}
Iveta Valášková⁴
Eva Pindurová⁵
Alexandra Žourková¹

¹Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

²KPN LF University Ostrava

³Oddělení psychiatrie FN Ostrava

⁴Oddělení lékařské genetiky LF MU a FN Brno

⁵BioVendor MDx a.s.

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
629 00 Brno-Bohunice
e-mail: eva.cesкова@gmail.com

SOUHRN

Češková E, Valášková I, Pindurová E, Žourková A. Farmakogenetické testy a jejich současné využití v psychiatrické praxi

Cíl: Cílem práce bylo zhodnotit využívání farmakogenetického testování u nemocných s psychiatrickou diagnózou.

Metoda: Od roku 1997 je ve FN Brno-Bohunice dostupná a hrazená pojišťovnou genotypizace a fenotypizace CYP2D6. Žádosti o farmakogenetickou analýzu poskytlo oddělení lékařské genetiky FN Brno-Bohunice.

Výsledky: V letech 1997–2019 bylo vyžádáno 223 vyšetření u nemocných s psychiatrickou diagnózou. Nejvíce vyšetření bylo realizováno v první dekádě v rámci klinických studií zaměřených na vliv aktivity CYP2D6 na účinnost a toleranci léčby antidepresivy. Postupně pak počet žádostí soustavně klesal.

Diskuse: Jsou rozebírány možné příčiny včetně neprovázanosti s dostupným stanovením plazmatických hladin.

Závěr: Stanovení genotypu a/nebo fenotypů nejdůležitějších enzymů metabolizujících psychofarmaka usnadní a urychlí u nereagujícího jedince volbu další léčebné strategie. Farmakogenetické testování léky metabolizujících enzymů společně s terapeutickým monitorováním léků (TDM) by měly být dostupné alespoň v univerzitních nemocnicích, kde se kumulují obtížně léčitelní pacienti.

Klíčová slova: farmakogenetické testování, CYP 450 2D6, precizní psychiatrie, optimalizace léčby.

SUMMARY

Češková E, Valášková I, Pindurová E, Žourková A. Pharmacogenetic testing and its current use in psychiatric practice

Aim: The aim of the paper is to evaluate the use of pharmacogenetic testing in patients with a psychiatric diagnosis.

Methods: In the Faculty Hospital Brno-Bohunice the genotyping and phenotyping of CYP2D6 is available and covered by insurance since 1997. The requests for pharmacogenetic analysis were provided by the Department of Medical Genetics, University Hospital Brno.

Results: Between 1997 and 2019 totally 223 requests were collected and pharmacogenetic analyses performed in patients with psychiatric diagnosis. Most of analyses were performed in the first decade. The patients were recruited in studies aiming at exploring the influence of CYP2D6 activity on efficacy and tolerability of treatment with antidepressants. In further years there was a progressive decrease of requests.

Discussion: The possible reasons are discussed including absence of interconnection with drug plasma levels measurement.

Conclusions: Genotyping and/or phenotyping of drug metabolising enzymes in unresponsive individuals facilitates and accelerates choice of further treatment strategy. Pharmacogenetic testing together with therapeutic drug monitoring should be available at least at university hospitals with cumulation of difficult to treat patients.

Key words: pharmacogenetic testing, CYP 450 2D6, precision psychiatry, treatment optimisation.

ÚVOD

Nové technologie nám nabízejí velká množství objektivně měřitelných dat. O jejich využití v oblasti medicíny usiluje precizní medicína včetně precizní psychiatrie, která přidává k rozhodovacímu procesu objektivně měřitelné a hodnotitelné indikátory normálních a patogenních procesů (biomarkery).¹ Zvláště rozvoj farmakogenetiky vedl k identifikaci řady genetických markerů, které lze využít v diagnostice, predikci, optimalizaci léčby a vývoji nových léků.²

Farmakogenetika se zabývá studiem jednotlivých genů, farmakogenomika jde již na molekulární úroveň a zabývá se celým genomem. Obojí řeší dvě základní otázky: co se děje s lékem po jeho aplikaci (farmakokinetika) a jak působí lék na nemocného (farmakodynamika). Za individuální rozdíly je zodpovědná rozdílná genetická výbava jednotlivce (genetický polymorfismus), což se v klinické praxi odráží v účinnosti/neúčinnosti podávaného léčiva, výskytu nežádoucích účinků a riziku rozvoje onemocnění.³

V oblasti genů ovlivňujících farmakokinetiku (metabolismus) jsou nejdůležitější enzymy cytochromu P 450. Snížení jejich aktivity vede ke zpomalení metabolických dějů, zpomalenému odbourávání, hromadění léčiva v organismu a nárůstu nežádoucích účinků až intoxikaci. Zvýšená aktivita vede ke zrychlení metabolismu, zrychlenému odbourávání, nedostatečnému množství léčiva v organismu a v konečném důsledku k nedostatečné účinnosti léčiva. Geny ovlivňující farmakodynamiku zahrnují geny kódující cílové struktury léčiv (receptorové proteiny, cílové enzymy, membránové transportéry, proteinové složky signálních kaskád). Některé genové polymorfismy jsou asociované s patologií a nositelé variantních alel (zvl. homozygoti) mají zvýšené riziko vzniku patologie a závažnějšího průběhu nemoci.³

Mezinárodní společnost pro psychiatrickou genetiku (International Society of Psychiatric Genetics, ISPG) nedávno stanovila mezinárodní skupinu expertů, která shrnula všechny dostupné informace a vypracovala a publikovala doporučení pro využití farmakogenetických/farmakogenomických testů v psychiatrii. Došla k závěru, že testy cílené na stanovení aktivity metabolizujících enzymů CYP2D6 a CYP2C19 mohou pomoci při volbě a dávkování antidepresiv a antipsychotik.⁴

Z historického aspektu bylo průlomové zavedení prvního farmakogenetického testu, který byl schválen Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv ve Spojených státech amerických (Food and Drug Administration, FDA). Jednalo se o AmpliChip™ CYP450, který stanoví genotyp spojený s metabolizačními fenotypy genů pro CYP2D6 a CYP2C19.⁵ Perspektivní jsou dnes kombinatorní testy zahrnující panely genů pro metabolizující enzymy a některé geny související s farmakodynamikou. Většinou jsou komerčně vyráběné a byla již prokázána jejich klinická validita a užitečnost při volbě medikace u farmakorezistentní deprese.⁶

V této práci si klademe za cíl zjistit, zda a jak často využíváme farmakogenetické testování v běžné psychiatrické praxi v brněnském regionu.

METODIKA

Od r. 1997 je ve FN Brno-Bohunice dostupná genotypizace a fenotypizace metabolizujícího enzym cytochromu P450 2D6 a je hrazená pojišťovnou. Zdrojem pro stanovení frekvence a realizace žádostí o toto vyšetření byla data-báze oddělení lékařské genetiky FN Brno-Bohunice.

VÝSLEDKY

V letech 1997–2019 bylo vyžádáno 223 vyšetření u nemocných s psychiatrickou diagnózou. Nejvíce vyšetření bylo realizováno v první dekádě v rámci klinických studií zaměřených na vliv aktivity CYP2D6 na účinnost a toleranci léčby antidepresivy a metodické aspekty testování. V této fázi bylo publikováno na základě výsledků klinických studií několik publikací v mezinárodních časopisech.^{7–9}

Největší soubor byl zpracován v kandidátské práci Evy Pindurové na základě několikaleté spolupráce mezi Farmakologickým ústavem a Psychiatrickou klinikou FN Brno-Bohunice. Jednalo se o zaslepenou studii. Zkoumaný soubor zahrnoval pacienty hospitalizované nebo ambulantně léčené na Psychiatrické klinice v letech 2003–2010, kterým byl indikován paroxetin. Metodika zahrnovala genotypizaci a fenotypizaci CYP2D6 a stanovení klinických parametrů, tj. závažnost onemocnění a nežádoucí účinky léčby včetně sexuálních nežádoucích účinků. Celkem bylo zahrnuto 91 pacientů (18 mužů a 73 žen) z 98 zařazených do studie. Bylo zjištěno, že ženy, které patřily k pomalým metabolizátorům, měly signifikantně více sexuálních nežádoucích účinků a signifikantně delší dobu léčby. Výsledek vyšetření umožnil volbu další léčebné strategie, tj. úpravu dávky nebo přechod na antidepresivum, u kterého nehraje v jeho metabolismu hlavní roli CYP2D6.¹⁰

V dalším období se počet žádostí minimalizoval, v r. 2019 již nebyla podána žádná žádanka.

DISKUSE

Využitím farmakogenetických testů v běžné klinické praxi se zabývala nedávno publikovaná italská studie s podobnou metodikou. Zaměřila se na počet realizovaných požadavků za 5leté období (2014–2019) v severní Itálii. Za sledované období bylo podáno 222 žádostí o farmakogenetické testování (z antipsychotik nejčastěji u klozapinu, haloperidolu a aripiprazolu, z antidepresiv u specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, SSRI). První tři roky sledovaného období se požadavky týkaly těhotných žen zařazených do klinické studie zaměřené na hodnocení perinatálních komplikací matek na antidepresivech v průběhu těhotenství. V dalších dvou letech docházelo postupně k nárůstu požadavků z praxe nejčastěji na genotypizaci a fenotypizaci genů pro CYP2D6 a CYP2C19. Kromě toho byly sledovány žádosti o stanovení plazmatických hladin psychofarmak. Bylo podáno a realizováno 4 582 žádostí. Ve 45 % případů byly nalezeny hladiny pod rozmezím stanoveným v nejnovějším mezinárodním doporučení, v 8 % případů nad tímto rozmezím. Počet žádostí se postupně

výrazně zvyšoval (v r. 2014 byl počet žádostí 550, v r. 2019 již 2010). Autoři jako důvody stoupajících počtů žádostí uvádějí vyšší informovanost lékařů a nárůst pacientů s polymorbiditou a polyterapií.¹¹

V naší analýze jsme viděli opačný trend. Lze spekulovat, že se na této skutečnosti podílí (ne)dostupnost stanovení koncentrace konkrétního léku v plazmě. Zjištění, zda plazmatická hladina léku je v rozmezí hodnot spojených s vysokou pravděpodobností účinku, představuje první logický krok v léčbě rozvaze u nereagujících nemocných a umožní vyloučit tzv. pseudorezistenci, kdy nedostatečné hladiny jsou dány korigovatelnými příčinami (špatná adherence, individuální aktivita léky metabolizujících enzymů, lékové interakce) na rozdíl od skutečné farmakorezistence.¹² Dostupnost TDM v ČR je problematická, v současnosti je jedinou výjimkou v tomto směru FN Ostrava a zcela aktuálně FN Brno-Bohunice, kde se podařilo začlenit TDM do rutinního laboratorního vyšetření hrazeného pojišťovnou včetně interpretace výsledků a konzultace.¹³ Stanovení plazmatických hladin dnes většinou provádí toxikologická laboratoř Ústavu soudního lékařství (bez interpretace) jako vyžádané vyšetření.

Farmakogenetickou/farmakogenomickou analýzu jsou příslušná oddělení farmakologie a lékařské genetiky schopna provést, ale jsou žádána sporadicky. Tato vyšetření jsou považována za nadstandardní. Genotypizaci metabolizujících enzymů včetně CYP2D6 nabízí v ČR také molekulárněgenetická laboratoř GHC GENETICS, s. r. o., jako jediná obchodní společnost. Cena vyšetření se odvíjí od použité metody.

TDM a farmakogenetické testování by měly být dostupné alespoň ve velkých a fakultních nemocnicích, kde se kumulují farmakorezistentní a problematicky léčitelní pacienti nereagující na ambulantní léčbu. V akutních

lůžkových zařízeních jsou lékaři nuceni z ekonomických důvodů stále více zkracovat dobu hospitalizace, proto se farmakorezistentní pacienti, kteří vyžadují dlouhodobou hospitalizaci, nacházejí také v psychiatrických nemocnicích. Uvedená pracoviště mají zpravidla svého klinického farmakologa.

Uvážená aplikace TDM a farmakogenetického testování zkrátí dobu do zahájení vhodné léčebné intervence se všemi dalšími důsledky včetně ekonomických, jak bylo prokázáno u farmakorezistentní deprese.¹⁴ Problematika uvedených nových metod byla zařazena do postgraduálního vzdělávání a doporučené postupy TDM v psychiatrii jsou součástí doporučených postupů diagnostiky a léčby České psychiatrické společnosti, volně dostupných na jejich webových stránkách. Z toho lze usuzovat, že hlavní bariérou jejich využití v praxi není zřejmě neinformovanost, ale spíše logistické problémy (objednání vyšetření, zajištění správného odběru a dopravy vzorku, rychlost zpětné vazby, dostupnost konzultace o interpretaci výsledku).

ZÁVĚR

Dostupná data ukazují, že stanovení genotypu a/nebo fenotypů nejdůležitějších enzymů metabolizujících psychofarmaka usnadní a urychlí u nereagujícího jedince volbu další léčebné strategie. Do popředí zájmu se dostávají sofistikovanější farmakogenomické testy. Ve spojení s TDM představují nástroj precizní medicíny pro optimalizaci léčby konkrétního nemocného. Lze očekávat, že v budoucnosti využití farmakogenomiky pro predikci umožní přechod od současné reaktivní medicíny k převážně preventivnímu přístupu.

LITERATURA

- Hockings JK, Pasternak AL, Erwin AL et al. Pharmacogenomics: An evolving clinical tool for precision medicine. *Cleve Clin J Med* 2020; 87: 91–99.
- Quinlan EB, Banaschewski T, Barker GJ et al. IMAGEN Consortium. Identifying biological markers for improved precision medicine in psychiatry. *Mol Psychiatry* 2020; 25 (2): 243–253.
- Slanař O. Farmakogenomika – současnost, budoucnost, perspektiva. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26 (3): 126–130.
- Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ et al. Review and consensus on pharmacogenomic testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2021; 54: 5–17.
- de Leon J. AmpliChip CYP450 test: personalized medicine has arrived in psychiatry. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6: 277–286.
- Bradley P, Shiekh M, Mehra V et al. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *J Psychiatr Res* 2018; 96: 100–107.
- Zourková A, Cesková E, Hadasová E, Ravcuková B. Links among paroxetine-induced sexual dysfunctions, gender, and CYP2D6 activity. *J Sex Marital Ther* 2007; 33: 343–355.
- Zourková A, Hadasová E. Relationship between CYP 2D6 metabolic status and sexual dysfunction in paroxetine treatment. *J Sex Marital Therapy* 2002; 28: 451–461.
- Barteček R, Juřica J, Zrůstová J et al. Relevance of CYP2D6 variability in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone. *Neuroendocrinology Lett* 2012; 33: 236–244.
- Pindurová E. Význam molekulárněgenetické diagnostiky CYP2D6 pro klinickou praxi. Disertační práce. MU LF, dostupné z [www: https://is.muni.cz/th/liz0x/](https://is.muni.cz/th/liz0x/).
- Baldelli S, Cheli S, Montrasio C, Cattaneo D, Clementi E. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics of antipsychotics and antidepressants in real life settings: A 5-year single centre experience. *World J Biol Psychiatry* 2021; 22: 34–45.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: 9–62.
- Grundmann M, Kacířová I. Význam TDM, fenotypizace a genotypizace pro správné dávkování léčiv [Significance of TDM, phenotyping and genotyping for the correct drug dosage]. *Cas Lek Cesk* 2010; 149: 482–487.
- Eap CB, Gründer G, Baumann P et al. Tools for optimising pharmacotherapy in psychiatry (therapeutic drug monitoring, molecular brain imaging and pharmacogenetic tests): focus on antidepressants. *World J Biol Psychiatry* 2021; 22: 561–628.