



# Κλινικές Εφαρμογές Φαρμακογονιδιωματικής Αντικαταθλιπτικά & Αντιψυχωσικά

Ευάγγελος Μανωλόπουλος  
Καθηγητής Φαρμακολογίας  
Διευθυντής Εργαστηρίου Φαρμακολογίας,  
Ιατρικό Τμήμα  
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης  
&  
Μονάδα Κλινικής Φαρμακολογίας  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

# Ορισμός ψυχικής υγείας

- Η ψυχική υγεία δεν προϋποθέτει μόνο την **απουσία κάποιας ψυχικής διαταραχής** αλλά ορίζεται ως κατάσταση συναισθηματικής ευεξίας, όπου το άτομο μπορεί να ζει και να εργάζεται με άνεση μέσα στην κοινότητα και να ικανοποιείται από τα προσωπικά του χαρακτηριστικά επιτεύγματα (ΠΟΥ, 2018)

*"Η ψυχική υγεία συνεπάγεται συμπεριφορά θερμή, γενναιοδωρη και γεμάτη κατανόηση, συναίσθημα τρυφερό, στάση εγκάρδια και πράξεις αλληλεγγύης..."*

*Χόρχε Μπουκάι "Ο Δρόμος της ευτυχίας"*

# Επίπτωση ψυχιατρικών παθήσεων

## Κατάθλιψη

- ✓ Αποτελεί την κύρια αιτία ανικανότητας παγκοσμίως
- ✓ >300εκ. άτομα όλων των ηλικιών νοσούν από κατάθλιψη
- ✓ Σχεδόν διπλάσια επίπτωση στις γυναίκες
- ✓ Μπορεί να οδηγήσει σε αυτοκτονία

## Σχιζοφρένεια

- ✓ Επικράτηση: 0,5-1%
- ✓ > 23εκ. άτομα νοσούν από σχιζοφρένεια
- ✓ Πιο κοινή στους άρρενες (4♂:3♀)

# Φαρμακοθεραπεία ψυχιατρικών διαταραχών

## *Αντικαταθλιπτικά*

- Τρικυκλικά (TCAs)
- Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)
- Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης και Νοραδρεναλίνης (SNRIs)
- Άλλα άτυπα

## *Αντιψυχωσικά*

- Τυπικά (παλαιότερα)
  - Αποκλεισμός υποδοχέων ντοπαμίνης
  - Ανακουφίζουν από τα θετικά συμπτώματα
- Άτυπα (νεότερα)
  - Αποκλεισμός υποδοχέων ντοπαμίνης και σεροτονίνης
  - Ανακουφίζουν από τα θετικά και τα αρνητικά συμπτώματα

# Ανεπιθύμητες ενέργειες ψυχιατρικών φαρμάκων

## Αντικαταθλιπτικά

- ✓ ξηροστομία
- ✓ δυσκοιλιότητα
- ✓ διαταραχές προσαρμογής των οφθαλμών
- ✓ ορθοστατική υπόταση
- ✓ καρδιοτοξικότητα
- ✓ αλλεργικές αντιδράσεις
- ✓ σεξουαλική ανικανότητα
- ✓ αυτοκτονικός ιδεασμός

## Αντιψυχωσικά

### *Τυπικά*

- Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

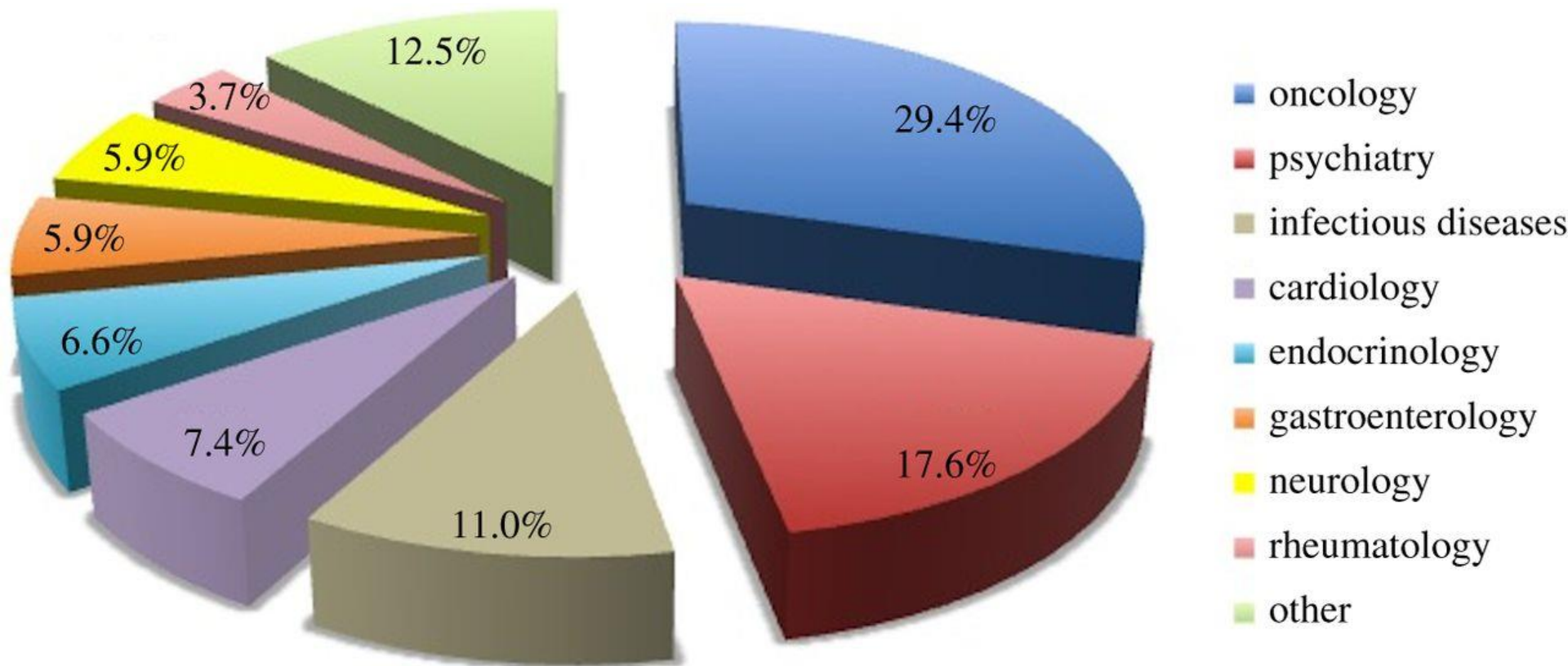
### *Άτυπα*

- Μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες

# Η Φαρμακογονιδιωματική στην Ψυχιατρική Κλινική Πρακτική ενσωματώνει:

- **Ένζυμα του κυτοχρώματος P450** (μεταβολισμός των φαρμάκων):
  - προσδιορισμός της ορθότερης δοσολογίας των φαρμάκων,
  - αποφυγή εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ή απουσίας θεραπευτικού αποτελέσματος
- **Γονίδια μόρια-στόχοι δράσης των ψυχιατρικών φαρμάκων :**
  - Μεταφορέας της σεροτονίνης
    - ανταπόκριση σε SSRIs
  - Υποδοχείς ντοπαμίνης και σεροτονίνης
    - ανταπόκριση σε αντιψυχωσικά

# Φαρμακογονιδιωματικές πληροφορίες στα εσώκλειστα των φαρμάκων



Disease distribution of PGx labelled FDA-approved drugs ('other' includes: haematology, dermatology, transplantation, urology, analgesia, anaesthesiology, antidotal therapy, autoimmune diseases, metabolic disorders and pulmonary diseases)

Φαρμακογονιδιωματικές πληροφορίες στα εσώκλειστα των φαρμάκων,  
Μάρτιος 2019: **364 Φαρμακογονιδιωματικοί Δείκτες**

| Θεραπευτικό πεδίο            | Αριθμός Φαρμακογονιδιωματικών Δεικτών |
|------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Ογκολογία</b>             | <b>140 (38,5%)</b>                    |
| <b>Ψυχιατρική/Νευρολογία</b> | <b>60 (16,5%)</b>                     |
| <b>Λοιμώδη Νοσήματα</b>      | <b>35 (9,6%)</b>                      |
| Αναισθησιολογία              | 23 (6,3%)                             |
| Αιματολογία                  | 20 (5,5%)                             |
| Καρδιολογία                  | 17 (4,7%)                             |
| Γαστρεντερολογία             | 16 (4,4%)                             |
| Πνευμονολογία                | 9 (2,5%)                              |
| Ρευματολογία                 | 9 (2,5%)                              |
| Ενδοκρινολογία               | 7 (1,9%)                              |
| Γυναικολογία                 | 7 (1,9%)                              |
| Μεταβολικές Διαταραχές       | 7 (1,9%)                              |
| Ουρολογία                    | 5 (1,4%)                              |
| Δερματολογία                 | 5 (1,4%)                              |
| Τοξικολογία                  | 2 (0,5%)                              |
| Μεταμόσχευση                 | 1 (0,3%)                              |
| Οδοντιατρική                 | 1 (0,3%)                              |



Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 είναι τα  
βασικά ένζυμα μεταβολισμού των φαρμάκων  
της ψυχικής σφαίρας

- CYP2D6 (\*1, \*1xN, \*3, \*4)
- CYP2C19 (\*1, \*2, \*17)
- CYP1A2 (\*1A, \*1F)
- CYP3A4/5 (\*3, \*1)
- CYP2C9 (\*1, \*2, \*3)

# Η Εξατομικευμένη Φαρμακοθεραπεία στην Ψυχιατρική

- Αντικαταθλιπτικά (CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, 5HTTLPR)
- Αντιψυχωσικά (CYP2D6, CYP3A5, CYP1A2, 5HT2CR κ.α.)
- Όψιμη Δυσκινησία
- Θεραπεία Απεξάρτησης (αλκοόλ, κοκαΐνη, οπιοειδή)
- Αυτισμός
- Διαταραχή συγκέντρωσης παιδιών/εφήβων/ενηλίκων

# **Αντικαταθλιπτικά Φάρμακα**

# Κατάθλιψη



- ✓ Μεγάλη Επίπτωση
- ✓ Πολυπαραγοντική  
Αιτιολογία

# Διαγνωστικά κριτήρια της νόσου

- ✓ Καταθλιπτικό συναίσθημα
- ✓ Μείωση ενδιαφέροντος και ευχαρίστησης προηγούμενων συνηθειών
- ✓ Αϋπνία ή υπερυπνία
- ✓ Κόπωση ή απώλεια ενεργητικότητας
- ✓ Συναισθήματα απαξίας ή ενοχής
- ✓ Αυτοκαταστροφικός ιδεασμός
- ✓ Ψυχοκινητική ανησυχία ή επιβράδυνση
- ✓ Μείωση ικανότητας συγκέντρωσης / σκέψης / αποφασιστικότητας
- ✓ Μείωση ή αύξηση όρεξης

# Θεραπεία κατάθλιψης

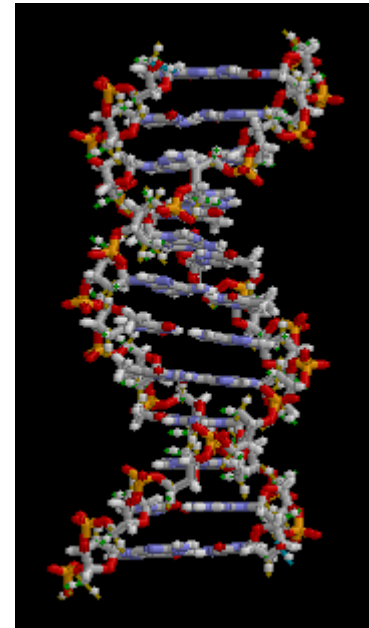
- **Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά:** χλωριμιπραμίνη, αμιτριπτίνη, νοτριπτιλίνη, ιμιπραμίνη, δοξεπίνη, μαπροτιλίνη
- **Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης SSRIs:** φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, (s-)σιταλοπράμη, φλουβοξαμίνη
- **Αντιστρεπτοί αναστολείς μονοαμινοξειδάσης MAOIs:** μοκλοβεμίδη
- **Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης SNRIs:** βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη

# Ανεπιθύμητες ενέργειες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων

- ✓ ξηροστομία
- ✓ δυσκοιλιότητα
- ✓ διαταραχές προσαρμογής των οφθαλμών
- ✓ ορθοστατική υπόταση
- ✓ καρδιοτοξικότητα
- ✓ αλλεργικές αντιδράσεις
- ✓ σεξουαλική ανικανότητα

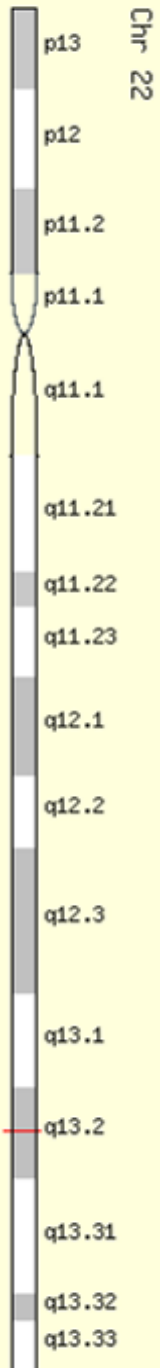
# Ένζυμα του μεταβολισμού των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων

- ✓ CYP2D6
- ✓ CYP2C19
- ✓ CYP1A2
- ✓ CYP3A4/5





# CYP2D6



- Πρωτεΐνη με 497 αμινοξέα
- Εντοπίζεται στο χρωματόσωμα 22 (22q13.1)
- Ηπατικός μεταβολισμός φαρμάκων φάσης I
- Ενεργά αλληλόμορφα: \*1, \*2, \*9, \*10, \*17
- Ανενεργά αλληλόμορφα: \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8

# Αντικαταθλιπτικά φάρμακα-υποστρώματα CYP2D6

| Αντικαταθλιπτικά                                    | Μεταβολικό ένζυμο                 |
|---|-----------------------------------|
| Αγομελατίνη   | CYP1A2                            |
| Αμιτριπτίνη, Ιμιπραμίνη, Νοτριπτίνη, Χλωριμιπραμίνη | CYP2D6 + CYP2C19                  |
| Ατομοξετίνη   | CYP2D6                            |
| Βενλαφαξίνη   | CYP2D6 + CYP2C19 + CYP3A4/5       |
| Βιλαζοδόνη (ΗΠΑ)                                    | CYP3A4/5                          |
| Βορτιοξετίνη (ΗΠΑ)                                  | CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2C9 |
| Δοξεπίνη  | CYP2D6                            |
| Μαπροτιλίνη   | CYP2D6                            |
| Μελατονίνη  | CYP1A2                            |
| Μιρταζαπίνη   | CYP2D6 + CYP1A2 + CYP3A4/5        |
| Μοδαφινίλη  | CYP3A4/5                          |
| Μοκλοβεμίδη   | CYP2D6 + CYP2C19                  |
| Νεφαζοδόνη  | CYP2D6 + CYP3A4/5                 |
| Ντουλοξετίνη  | CYP2D6 + CYP1A2                   |
| Παροξετίνη  | CYP2D6                            |
| Σερτραλίνη  | CYP2D6 + CYP2C19                  |
| Σιταλοπράμη, S-Σιταλοπράμη                          | CYP2C19 + CYP3A4/5                |
| Τραζοδόνη   | CYP3A4/5                          |
| Φλουβοξαμίνη  | CYP2D6 + CYP1A2                   |
| Φλουοξετίνη   | CYP2D6 + CYP3A4/5 + CYP2C9        |

# CYP2D6

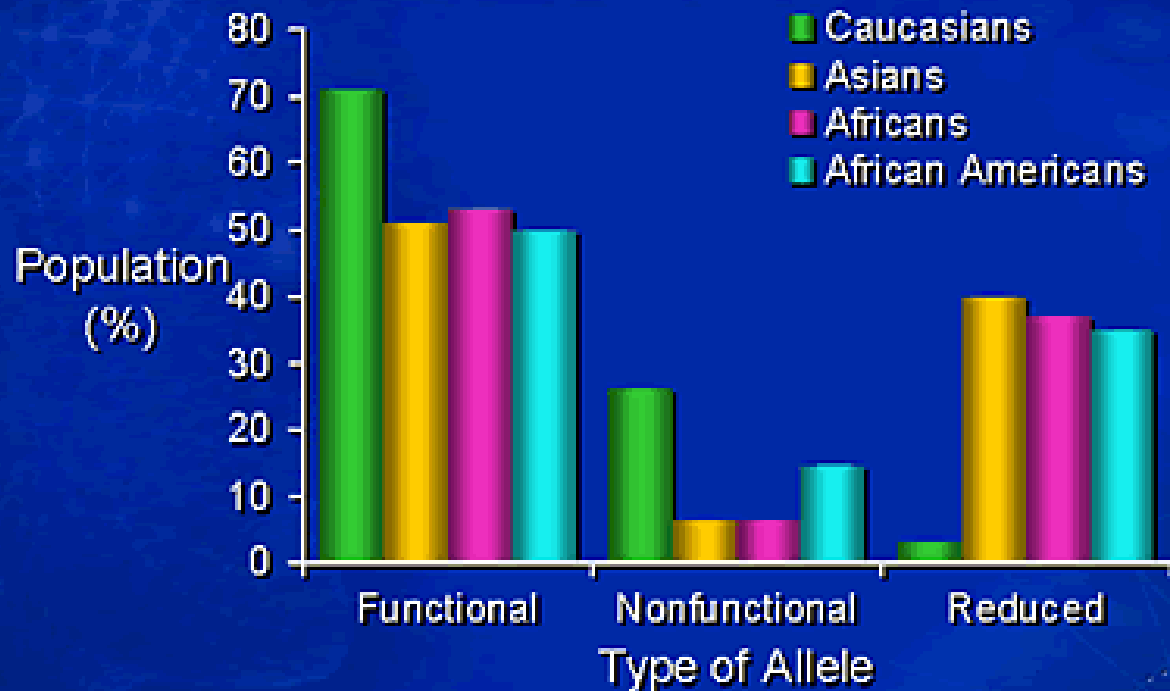
- Ηπατικός μεταβολισμός φαρμάκων φάσης I
- Ενεργά αλληλόμορφα: **\*1,\*2**
- Ανενεργά αλληλόμορφα: **\*3,\*4**

## Σχέση γονοτύπου με φαινότυπο

| Γονότυπος                  | Φαινότυπος                   | Μεταβολισμός |
|----------------------------|------------------------------|--------------|
| CYP2D6*1/*1                | Εκτενείς Μεταβολιστές (EM)   | Φυσιολογικός |
| CYP2D6*1/*4<br>CYP2D6*1/*3 | Ενδιάμεσοι Μεταβολιστές (IM) | Μειωμένος    |
| CYP2D6*4/*4<br>CYP2D6*3/*4 | Φτωχοί Μεταβολιστές (PM)     | Μειωμένος    |
| CYP2D6*1/*1xN              | Υπερταχείς Μεταβολιστές (UM) | Αυξημένος    |

# CYP2D6 - Πληθυσμοί

## CYP2D6 Allele Frequency

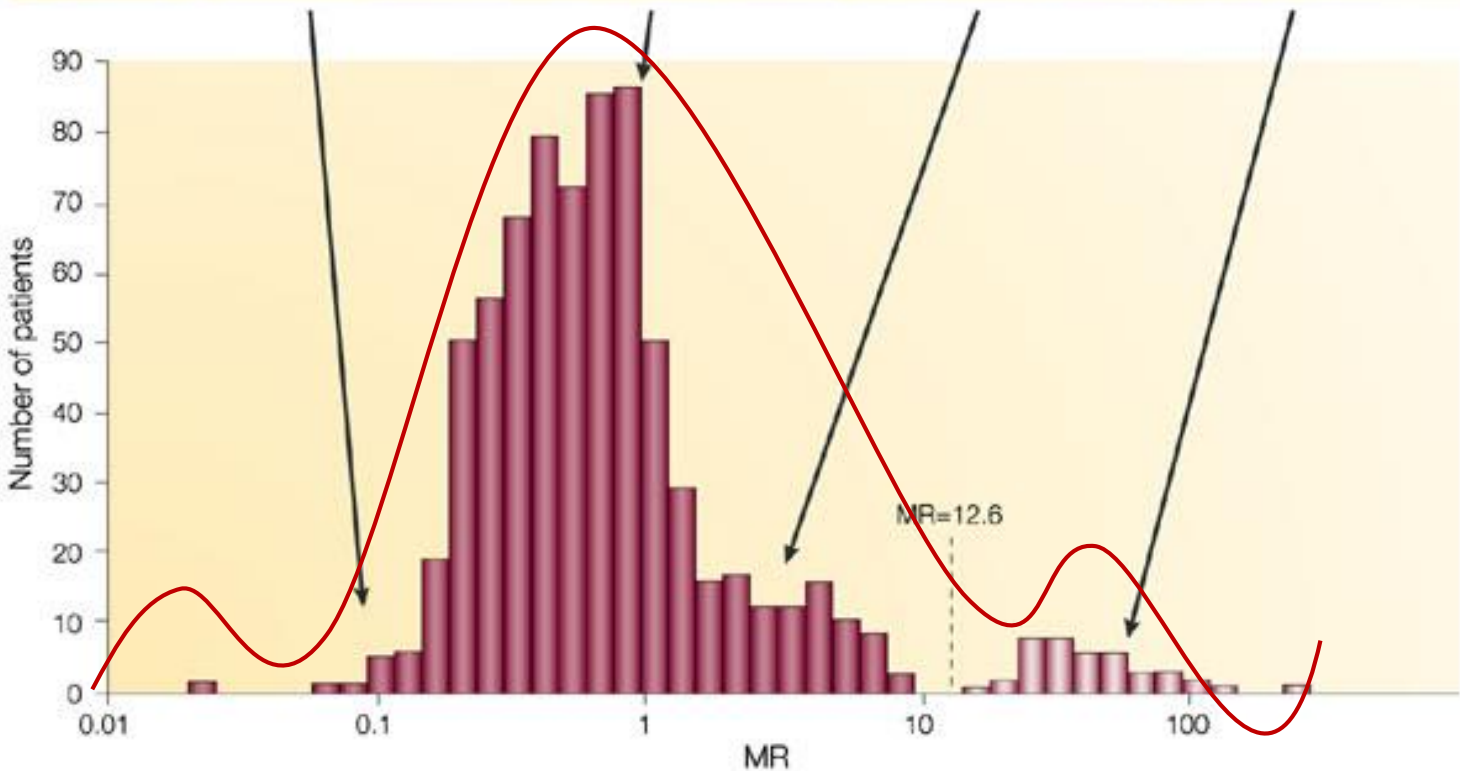


Bradford LD. *CMS Spectr.* 2005;10(3)(suppl 2).

# CYP2D6

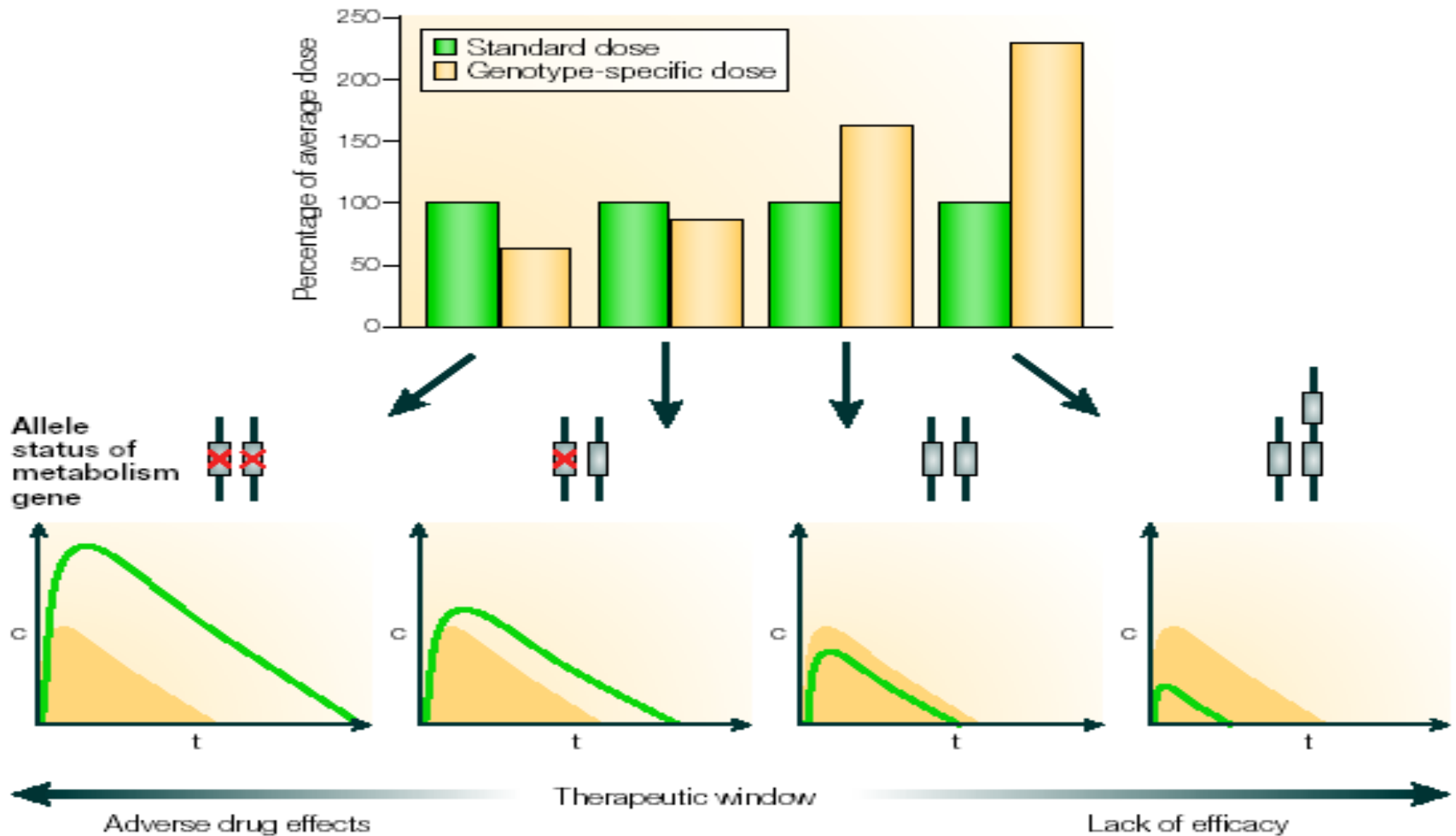
| Φαινότυπος | Ενζυμική δραστηριότητα | Καυκάσιοι | Έλληνες |
|------------|------------------------|-----------|---------|
| <b>PM</b>  | Καμία                  | 6-8%      | 3.9%    |
| <b>IM</b>  | Μειωμένη               | 10-15%    | 31.1%   |
| <b>EM</b>  | Φυσιολογική            | 55-70%    | 57.6%   |
| <b>UM</b>  | Αυξημένη               | 5-10%     | 7.4%    |

|                               |                         |                        |                           |                   |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Genotype</b>               |                         |                        |                           |                   |
| <b>Phenotype</b>              | Ultrarapid metabolizers | Extensive metabolizers | Intermediate metabolizers | Poor metabolizers |
| <b>Frequency (Caucasians)</b> | 5–10%                   | 80–65%                 | 10–15%                    | 5–10%             |



# CYP2D6

# Όφελος προσαρμογής δόσης βάσει γονοτύπου

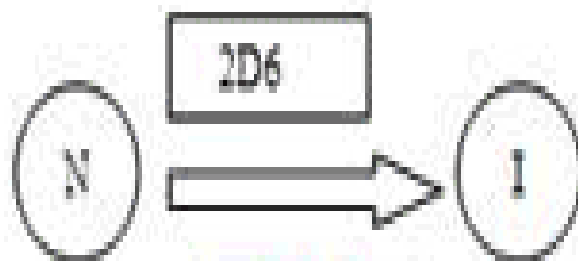


(Kirchheiner, Fuhr & Brockmoller, Nat Rev Drug Disc 4:639, 2005)

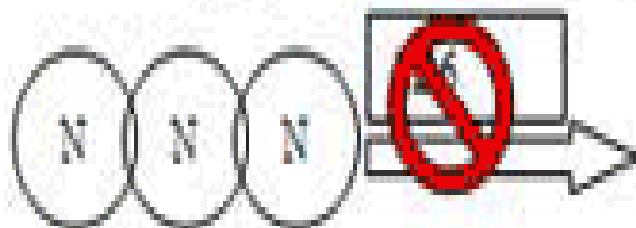
# Nortriptyline

N= Nortriptyline    I= Inactive nortriptyline

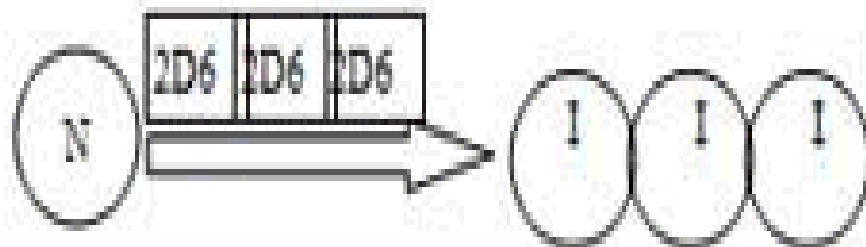
EM



PM



UM



Relief of  
Depression



Adverse  
Effects





# CYP2D6

❖ Steimer et al. (2004):

| Γονότυπος CYP2D6 | Κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες |
|------------------|-------------------------------------|
| EM               | 12,1%                               |
| IM               | 76,5%                               |

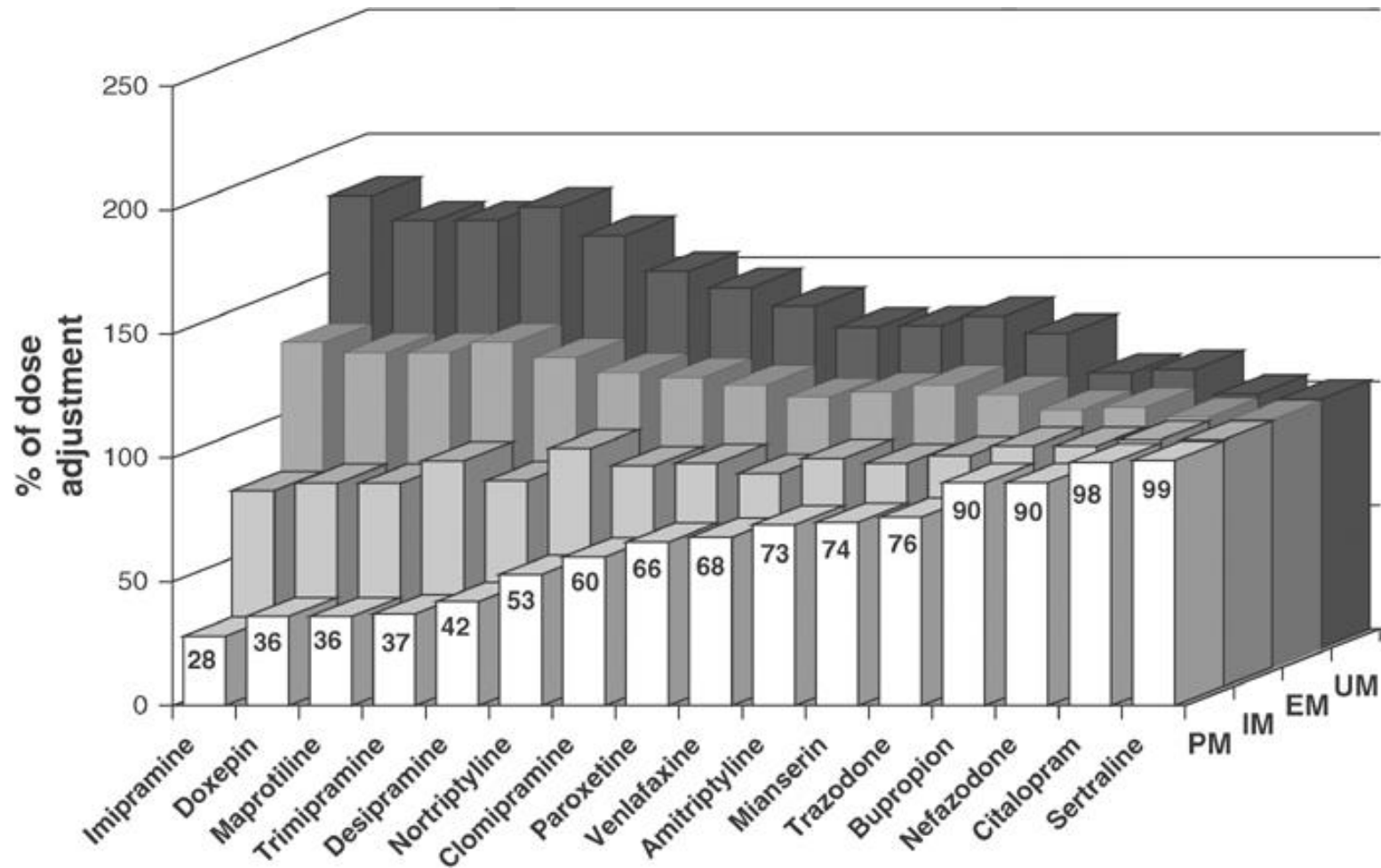
Evaluations of depression (Hamilton Depression Scale and Clinical Global Impression Scale)

Side effect (Dosage Record and Treatment Emergent Symptoms Scale DOTES)

# Ανταπόκριση σύμφωνα με το CYP2D6 γονότυπο

- **Εκτενείς Μεταβολιστές (δύο ενεργά αλληλόμορφα):**
  - φυσιολογική μεταβολική δραστηριότητα του ενζύμου
  - διαχειρίζονται φάρμακα που είναι υποστρώματα του CYP2D6, σύμφωνα με τις συνήθειες πρακτικές χορήγησης της δόσης
- **Ενδιάμεσοι Μεταβολιστές (ένα ενεργό αλληλόμορφο):**
  - μειωμένη μεταβολική δραστηριότητα του ενζύμου
  - Χρειάζονται μικρότερη από τη μέση δόση του φαρμάκου για τη βέλτιστη θεραπευτική απόκριση
- **Αργοί Μεταβολιστές (κανένα ενεργό αλληλόμορφο):**
  - Αρκετά μειωμένη μεταβολική δραστηριότητα του ενζύμου
  - Χρειάζονται μικρότερη από τη μέση δόση του φαρμάκου για τη βέλτιστη θεραπευτική απόκριση
  - έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τα φάρμακα λόγω της μειωμένης αποβολής των φαρμάκων ή
  - σε περιπτώσεις χορήγησης προφαρμάκων έλλειψη θεραπευτικής επίδρασης
- **Υπερταχείς Μεταβολιστές (3 ή περισσότερα ενεργά αλληλόμορφα):**
  - αυξημένη μεταβολική ικανότητα του ενζύμου
  - πιθανόν χρειάζονται αυξημένη δόση του φαρμάκου

# Δοσολογία αντικαταθλιπτικών σύμφωνα με το γονότυπο CYP2D6

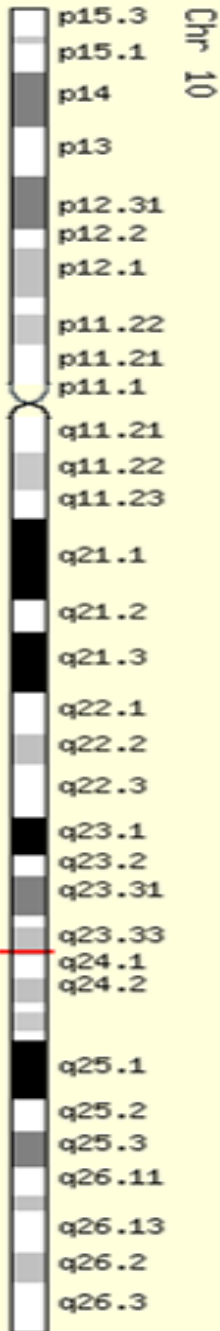


# Γονότυπος CYP2D6 – Δόση φαρμάκου

| Φάρμακο       | Συνήθης δόση (mg) | UM   | EM   | IM   | PM  |
|---------------|-------------------|------|------|------|-----|
| Αμιτριπτιλίνη | 150 (50-150)      | 135% | 120% | 90%  | 50% |
| Κλομιπραμίνη  | 50 (100-200)      | 145% | 120% | 90%  | 60% |
| Δεσιπραμίνη   | 50 (10-100)       | 260% | 130% | 80%  | 20% |
| Φλουοξετίνη   | 20 (20-60)        |      | 110% | 90%  | 70% |
| Φλουβοξαμίνη  | 100 (100)         |      | 110% | 100% | 90% |
| Ιμιπραμίνη    | 150 (25-100)      | 180% | 130% | 80%  | 30% |
| Μιανσερίνη    | 30 (30-70)        | 300% | 110% | 90%  | 70% |
| Νοτριπτιλίνη  | 50 (25-150)       | 230% | 140% | 70%  | 50% |
| Βενλαφαξίνη   | 150 (20-225)      |      | 130% | 80%  | 20% |

# CYP2C19

- Εντοπίζεται στο χρωματόσωμα 10 (10q2.4)
- **CYP2C19\*1**: ενεργό αλληλόμορφο
- **CYP2C19\*2**: ανενεργό αλληλόμορφο (εξόνιο 5)  
G681A → μη λειτουργική πρωτεΐνη
- **CYP2C19\*3**: ανενεργό αλληλόμορφο (εξόνιο 4)  
G634A → κωδικόνιο λήξης
- **CYP2C19\*17**: Υπερ-ενεργό αλληλόμορφο



# Αντικαταθλιπτικά φάρμακα-υποστρώματα CYP2C19

| Αντικαταθλιπτικά   | Μεταβολικό ένζυμο                 |
|--|-----------------------------------|
| Αγομελατίνη  | CYP1A2                            |
| Αμιτριπτιλίνη, Ιμιπραμίνη, Νορτριπτιλίνη, Χλωριμιπραμίνη | CYP2D6 + CYP2C19                  |
| Ατομοξετίνη  | CYP2D6                            |
| Βενλαφαξίνη  | CYP2D6 + CYP2C19 + CYP3A4/5       |
| Βιλαζοδόνη (ΗΠΑ)   | CYP3A4/5                          |
| Βορτιοξετίνη (ΗΠΑ)                                       | CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2C9 |
| Δοξεπίνη   | CYP2D6                            |
| Μαπροτιλίνη  | CYP2D6                            |
| Μελατονίνη   | CYP1A2                            |
| Μιρταζαπίνη  | CYP2D6 + CYP1A2 + CYP3A4/5        |
| Μοδαφινίλη   | CYP3A4/5                          |
| Μοκλοβεμίδη  | CYP2D6 + CYP2C19                  |
| Νεφαζοδόνη   | CYP2D6 + CYP3A4/5                 |
| Ντουλοξετίνη   | CYP2D6 + CYP1A2                   |
| Παροξετίνη   | CYP2D6                            |
| Σερτραλίνη   | CYP2D6 + CYP2C19                  |
| Σιταλοπράμη, S-Σιταλοπράμη                               | CYP2C19 + CYP3A4/5                |
| Τραζοδόνη  | CYP3A4/5                          |
| Φλουβοξαμίνη   | CYP2D6 + CYP1A2                   |
| Φλουοξετίνη  | CYP2D6 + CYP3A4/5 + CYP2C9        |

# CYP2C19

- Ενεργά αλληλόμορφα: **\*1**
- Ανενεργά αλληλόμορφα: **\*2,\*3**
- Υπερενεργό αλληλόμορφο: **\*17**

## Σχέση γονοτύπου με φαινότυπο

| Γονότυπος                       | Φαινότυπος                   | Μεταβολισμός |
|---------------------------------|------------------------------|--------------|
| CYP2C19*1/*1                    | Εκτενείς Μεταβολιστές (EM)   | Φυσιολογικός |
| CYP2C19*1/*2                    | Ενδιάμεσοι Μεταβολιστές (IM) | Μειωμένος    |
| CYP2C19*2/*2                    | Φτωχοί Μεταβολιστές (PM)     | Μειωμένος    |
| CYP2C19*1/*17<br>CYP2C19*17/*17 | Υπερταχείς Μεταβολιστές (UM) | Αυξημένος    |

# CYP2C19

| Φαινότυπος | Ενζυμική δραστηριότητα | Καυκάσιοι | Έλληνες |
|------------|------------------------|-----------|---------|
| <b>PM</b>  | Καμία                  | 3-5%      | 2.1%    |
| <b>IM</b>  | Μειωμένη               | 22-25%    | 17.7%   |
| <b>EM</b>  | Φυσιολογική            | 50-60%    | 48.4%   |
| <b>UM</b>  | Αυξημένη               | 18-23%    | 31.8%   |



# Γονότυπος – Δόση φαρμάκου

| Φάρμακο       | Συνήθης δόση (mg) | EM   | IM  | PM  |
|---------------|-------------------|------|-----|-----|
| Αμιτριπτιλίνη | 150 (50-150)      | 110% | 80% | 60% |
| Σιταλοπράμη   | 20 (40)           | 100% | 80% | 60% |
| Κλομιπραμίνη  | 50 (100-200)      | 100% | 90% | 70% |
| Ιμιπραμίνη    | 150 (25-100)      | 100% | 80% | 60% |
| Μοκλοβερίδη   | 600 (300-600)     | 100% | 80% | 60% |
| Τριμιπραμίνη  | 150 (300)         | 110% | 70% | 40% |

*Kirchheiner et al. (2001)*

# Συχνότητα εμφάνισης παραλλαγών των ενζύμων μεταβολισμού στον Ελληνικό πληθυσμό

doi: 10.1111/j.1472-8206.2007.00510.x

Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population

Kosta Athanasiou  
Laborator



Need for reassessment of reported *CYP2C19* allele frequencies in various populations in view of *CYP2C19*

DE GRUYTER

Drug Metab Drug Interact 2014; 29(4): 235–248

ORIGINAL  
ARTICLE

**Keywords**  
CYP2C19,  
CYP2C9,  
CYP2D6,  
CYP3A5,  
genotyping,  
Greek,  
polymorphism

**ABST**

The aim of the present study was to determine the allelic frequencies of the CYP2C19\*17 allele in various Greek populations. The study included 17 Greek populations. The frequency of the CYP2C19\*17 allele was 75.97% in our study. The frequency of the CYP2C19\*17 allele in the Greek population was 75.97%. The frequency of the CYP2C19\*17 allele in the Greek population was 75.97%.

Received 8 December 2006;  
revised 1 March 2007;  
accepted 26 April 2007

\*Correspondence and reprints:  
manolopoulos@med.duth.gr

**Introduction:** *CYP2C19* is a cytochrome P450 enzyme involved in the oxidative metabolism of many therapeutic drugs and various endogenous substrates. These enzymes are highly polymorphic. Prevalence of *CYP2C19* gene polymorphisms vary among different populations and substantial inter- and intra-ethnic variability in frequency of *CYP2C19* gene polymorphisms has been reported. This paper provides an overview and investigation of *CYP2C19* genotypic and phenotypic reports published in the Greek population.

**KEYWORDS:** CYP2C19,

Cytochrome P450 (CYP) 2C19 is a cytochrome P450 enzyme involved in the oxidative metabolism of many therapeutic drugs and various endogenous substrates. These enzymes are highly polymorphic. Prevalence of *CYP2C19* gene polymorphisms vary among different populations and substantial inter- and intra-ethnic variability in frequency of *CYP2C19* gene polymorphisms has been reported. This paper provides an overview and investigation of *CYP2C19* genotypic and phenotypic reports published in the Greek population.

## Review

Georgia Ragia, Efstathia Giannakopoulou, Makrina Karaglani, Ioanna-Maria Karantza, Anna Tavridou and Vangelis G. Manolopoulos\*

## Frequency of CYP450 enzyme gene polymorphisms in the Greek population: review of the literature, original findings and clinical significance

**Abstract:** The cytochrome P450 (CYP450) enzyme family is involved in the oxidative metabolism of many therapeutic drugs and various endogenous substrates. These enzymes are highly polymorphic. Prevalence of CYP450 enzyme gene polymorphisms vary among different populations and substantial inter- and intra-ethnic variability in frequency of CYP450 enzyme gene polymorphisms has been reported. This paper provides an overview and investigation of CYP450 genotypic and phenotypic reports published in the Greek population.

all CYP450 isoenzymes in humans, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5 and CYP1A2 enzymes are the major CYP450 isoenzymes mediating the metabolism of the majority of clinically prescribed drugs.

Activity of the above-mentioned isoenzymes is genetically determined. Polymorphisms in *CYP450* genes that influence enzyme activity lead to the appearance of distinct phenotypic responses to the drug, ranging from: a) loss of catalytic enzyme activity in individuals possessing two defective alleles (termed poor metabolizers, PMs); b)

# Συχνότητα εμφάνισης παραλλαγών των ενζύμων μεταβολισμού στον Ελληνικό πληθυσμό

| Μεταβολικό Ένζυμο | Φυσιολογικός Μεταβολισμός (Εκτενείς Μεταβολιστές) | Μειωμένος Μεταβολισμός (Ενδιάμεσοι Μεταβολιστές) | Σημαντικά Μειωμένος Μεταβολισμός (Φτωχοί Μεταβολιστές) | Αυξημένος Μεταβολισμός (Υπερταχείς Μεταβολιστές) |
|-------------------|---|--|--|--|
| CYP2D6            | 57.6%   | 31.1%  | 3.9%   | 7.4%   |
| CYP2C19           | 44.2%   | 17.7%  | 2.1%   | 36.0%  |
| CYP1A2            | 55.5%   | NA   | NA   | 45.5%  |
| CYP3A5            | 88.7%   | NA   | NA   | 11.3%  |
| CYP2C9            | 62.2%   | 33.6%  | 4.2%   | NA   |

Arvanitidis et al. Fundam Clin Pharmacol. 2007;21(4):419-26

Ragia et al. Pharmacogenomics. 2009;10(1):43-9

Ragia et al. Drug Metabol Drug Interact. 2014;29(4):235-48

# Ενσωμάτωση και εφαρμογή φαρμακογονιδιωματικής πληροφορίας στην κλινική πρακτική της ψυχιατρικής

- **Υποδείξεις στα εσώκλειστα των φαρμάκων:**
  - 283 φαρμακογονιδιωματικές υποδείξεις στα εσώκλειστα των φαρμάκων (FDA): 33 αφορούν σε φάρμακα ψυχικής υγείας
- **Οδηγίες δοσολογίας:**
  - FDA, εσώκλειστα φαρμάκων
  - Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
  - Dutch Pharmacogenetics Working Group

# Εσώκλειστο Σιταλοπράμης

CELEXA - citalopram hydrobromide tablet, film coated

CELEXA - citalopram hydrobromide suspension

Forest Laboratories, Inc.

Rx Only

## SUICIDALITY AND ANTIDEPRESSANT DRUGS

Antidepressants increased the risk compared to placebo of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults in short-term studies of major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Anyone considering the use of Celexa or any other antidepressant in a child, adolescent, or young adult must balance this risk with the clinical need. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction in risk with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older. Depression and certain other psychiatric disorders are themselves associated with increases in the risk of suicide. Patients of all ages who are started on antidepressant therapy should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, or unusual changes in behavior. Families and caregivers should be advised of the need for close observation and communication with the prescriber. Celexa is not approved for use in pediatric patients. (See WARNINGS: Clinical Worsening and Suicide Risk, PRECAUTIONS: Information for Patients, and PRECAUTIONS: Pediatric Use.)

## CLINICAL PHARMACOLOGY

CYP2C19 poor metabolizers -- In CYP2C19 poor metabolizers, citalopram steady state C<sub>max</sub> and AUC was increased by 68% and 107%, respectively. Celexa 20 mg/day is the maximum recommended dose in CYP2C19 poor metabolizers due to the risk of QT prolongation (see WARNINGS and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

### Drug-Drug Interactions

CYP3A4 and CYP 2C19 inhibitors: Since CYP3A4 and CYP 2C19 are the primary enzymes involved in the metabolism of citalopram, it is expected that potent inhibitors of CYP3A4 (e.g., ketoconazole, itraconazole, and macrolide antibiotics) and potent inhibitors of CYP2C19 (e.g., omeprazole) might decrease the clearance of citalopram. However, coadministration of citalopram and the potent CYP3A4 inhibitor ketoconazole did not significantly affect the pharmacokinetics of citalopram. Celexa 20 mg/day is the maximum recommended dose in patients taking concomitant cimetidine or another CYP2C19 inhibitor, because of the risk of QT prolongation (see WARNINGS and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

# Προσαρμογή δοσολογίας ψυχιατρικών φαρμάκων σύμφωνα με τις φαρμακογονιδιωματικές πληροφορίες

[Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline \(CPIC\) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update.](#)

Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, Bishop JR, Kharasch ED, Skaar TC, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Caudle KE, Stingl JC.  
Clin Pharmacol Ther. 2017 Jul;102(1):37-44. doi: 10.1002/cpt.597. Epub 2017 Feb 13. No abstract available.

[Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium \(CPIC\) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors.](#)

Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, Leeder JS, Graham RL, Chiulli DL, LLerena A, Skaar TC, Scott SA, Stingl JC, Klein TE, Caudle KE, Gaedigk A; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium.  
Clin Pharmacol Ther. 2015 Aug;98(2):127-34. doi: 10.1002/cpt.147. Epub 2015 Jun 29. Review.

[Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines.](#)

Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RH, Schalekamp T, Touw DJ, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VH, Guchelaar HJ.  
Clin Pharmacol Ther. 2011 May;89(5):662-73. doi: 10.1038/clpt.2011.34. Epub 2011 Mar 16. Review.

# Προσαρμογή δοσολογίας τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών σύμφωνα με τις φαρμακογονιδιωματικές πληροφορίες

| Φαινότυπος                                     | CYP2D6 Υπερταχύς<br>Μεταβολιστής   | CYP2D6 Εκτενής<br>Μεταβολιστής   | CYP2D6 Ενδιάμεσος<br>Μεταβολιστής  | CYP2D6 Φτωχός<br>Μεταβολιστής  |
|--|--|--|--|--|
| <b>CYP2C19 Υπερταχύς<br/>Μεταβολιστής</b>      | <u>Αποφυγή της χορήγησης</u><br><u>τρικυκλικού</u><br><u>αντικαταθλιπτικού.</u>  | <u>Συνιστάται η χορήγηση άλλου</u><br><u>φαρμάκου που δεν</u><br><u>μεταβολίζεται από το</u><br><u>ένζυμο CYP2C19.</u> | <u>Συνιστάται η χορήγηση άλλου</u><br><u>φαρμάκου που δεν</u><br><u>μεταβολίζεται από το</u><br><u>ένζυμο CYP2C19.</u> | <u>Αποφυγή της χορήγησης</u><br><u>τρικυκλικού</u><br><u>αντικαταθλιπτικού.</u>  |
| <b>CYP2C19 Εκτενής<br/>Μεταβολιστής</b>        | Εάν είναι απαραίτητη η<br>χορήγηση του<br>φαρμάκου, συνιστάται<br>αύξηση της δόσης<br>χορήγησης.<br><br>Αποφυγή της χορήγησης<br>τρικυκλικού<br>αντικαταθλιπτικού. | Έναρξη θεραπείας με την συνήθη<br>δόση χορήγησης.  | <u>Συνιστάται μείωση κατά 25%</u><br><u>της συνήθους</u><br><u>δοσολογίας.</u>   | <u>Αποφυγή της χορήγησης</u><br><u>τρικυκλικού</u><br><u>αντικαταθλιπτικού.</u>  |
| <b>CYP2C19<br/>Ενδιάμεσος<br/>Μεταβολιστής</b> | <u>Αποφυγή της χορήγησης</u><br><u>τρικυκλικού</u><br><u>αντικαταθλιπτικού.</u>  | Έναρξη θεραπείας με την συνήθη<br>δόση χορήγησης.  | <u>Συνιστάται μείωση κατά 25%</u><br><u>της συνήθους</u><br><u>δοσολογίας.</u>   | <u>Αποφυγή της χορήγησης</u><br><u>τρικυκλικού</u><br><u>αντικαταθλιπτικού.</u> Εάν<br>είναι απαραίτητη η<br>χορήγηση του<br>φαρμάκου, <u>συνιστάται</u><br><u>μείωση κατά 50%</u> της<br>συνήθους δοσολογίας. |
| <b>CYP2C19 Φτωχός<br/>Μεταβολιστής</b>         | <u>Αποφυγή της χορήγησης</u><br><u>τρικυκλικού</u><br><u>αντικαταθλιπτικού.</u>  | <u>Συνιστάται μείωση κατά 50%</u> της<br><u>συνήθους δοσολογίας.</u>   | <u>Αποφυγή της χορήγησης</u><br><u>τρικυκλικού</u><br><u>αντικαταθλιπτικού.</u>  | <u>Αποφυγή της χορήγησης</u><br><u>τρικυκλικού</u><br><u>αντικαταθλιπτικού.</u>  |

# Προσαρμογή δοσολογίας τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών σύμφωνα με τις φαρμακογονιδιωματικές πληροφορίες

| Φαινότυπος                            | CYP2D6 Υπερταχύς<br>Μεταβολιστής  | CYP2D6 Εκτενής<br>Μεταβολιστής                             | CYP2D6 Ενδιάμεσος<br>Μεταβολιστής                                  | CYP2D6 Φτωχός<br>Μεταβολιστής  |
|---------------------------------------|---|--|--|--|
| CYP2C19 Υπερταχύς<br>Μεταβολιστής     | Αποφυγή της χορήγησης<br>2,7%   | Συνιστάται η χορήγηση άλλου<br>20,7%                       | Συνιστάται η χορήγηση άλλου<br>11,2%                               | Αποφυγή της χορήγησης<br>1,4%  |
| CYP2C19 Εκτενής<br>Μεταβολιστής       | Εάν είναι απαραίτητη η<br>χορήγηση του<br>φαρμάκου, συνιστάται<br>αύξηση της δόσης<br>Αποφυγή της χορήγησης<br>3,3% | Έναρξη θεραπείας με την συνήθη<br>δόση χορήγησης.<br>25,4% | Συνιστάται μείωση κατά 25%<br>της συνήθους<br>δοσολογίας.<br>13,7% | Αποφυγή της χορήγησης<br>τρικυκλικού<br>αντικαταθλιπτικού.<br>1,7%     |
| CYP2C19<br>Ενδιάμεσος<br>Μεταβολιστής | Αποφυγή της χορήγησης<br>τρικυκλικού<br>αντικαταθλιπτικού.<br>1,3%  | Έναρξη θεραπείας με την συνήθη<br>δόση χορήγησης.<br>10,2% | Συνιστάται μείωση κατά 25%<br>της συνήθους<br>δοσολογίας.<br>5,5%  | Αποφυγή της χορήγησης<br>τρικυκλικού<br>αντικαταθλιπτικού. Εάν<br>0,7% |
| CYP2C19 Φτωχός<br>Μεταβολιστής        | Αποφυγή της χορήγησης<br>0,15%  | Συνιστάται μείωση κατά 50% της<br>δοσολογίας.<br>1,2%      | Αποφυγή της χορήγησης<br>0,65%                                     | Αποφυγή της χορήγησης<br>0,08%   |

Συνήθης δόση: 36%

Αποφυγή χορήγησης: 7%

Μείωση δόσης: 22%

-CYP2C19: 32%



# Προσαρμογή δοσολογίας SSRIs και άλλων αντικαταθλιπτικών σύμφωνα με τις φαρμακογονιδιωματικές πληροφορίες

Πίνακας προσαρμογής δοσολογίας αντικαταθλιπτικών: CYP2D6 ή CYP2C19

| Αντικαταθλιπτικά | Genotype-derived phenotype |   |   |
|------------------|----------------------------|---|---|
|                  | CYP2D6 IM <b>31,1%</b>     | CYP2D6 PM <b>3,9%</b>   | CYP2D6 UM <b>7,4%</b>   |
| Ατομοξετίνη      |                            | Σε παιδιά και εφήβου έως 70 kg, έναρξη με 0.5 mg/kg/ημέρα και αύξηση στη συνήθη δόση των 1.2 mg/kg/ημέρα μόνο εάν η αρχική δόση είναι ανεκτή και τα συμπτώματα δεν βελτιωθούν σε 4 εβδομάδες <sup>2</sup> |   |
| Βενλαφαξίνη      |                            |   | Αύξηση δόσης κατά 150% ή επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου (π.χ. σιταλοπράμη, σερτραλίνη)   |
| Δοξεπίνη         | Μείωση δόσης κατά 20%.     | Μείωση δόσης κατά 60%.  | Αύξηση δόσης κατά 100% ή επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου (π.χ. σιταλοπράμη, σερτραλίνη)   |
| Νορτριπτίνη      |                            |   | Αύξηση δόσης κατά 60% ή επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου (π.χ. σιταλοπράμη, σερτραλίνη) <sup>1</sup>                                       |
| Παροξετίνη       |                            | Μείωση δόσης κατά 50% ή επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου <sup>3</sup>  | Επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου <sup>3</sup>  |
| Φλουβοξαμίνη     |                            | Μείωση δόσης κατά 25-50% ή επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου <sup>3</sup>   |   |
|                  | CYP2C19 IM                 | CYP2C19 PM <b>2,1%</b>  | CYP2C19 UM (*17/*17) <b>36,0%</b>   |
| Σερτραλίνη       |                            | Μείωση δόσης κατά 50% <sup>1,3</sup>  | Έναρξη με συνήθη δοσολογία, εάν δεν ανταποκριθεί στην αύξηση της δόσης συντήρησης ο ασθενής, επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου <sup>3</sup> |
| Σιταλοπράμη      |                            | Μέγιστη δόση 20mg/ημέρα <sup>2</sup><br>Μείωση δόσης κατά 50% <sup>3</sup>  | Αύξηση δόσης κατά 150% ή επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου (π.χ. φλουοξετίνη, παροξετίνη) <sup>1</sup>                                      |
| S-σιταλοπράμη    |                            | Μείωση δόσης κατά 50% <sup>3</sup>  | Αύξηση δόσης κατά 150% ή επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου (π.χ. φλουοξετίνη, παροξετίνη) <sup>1</sup>                                      |

# Clinical Guidelines for Psychiatrists for the Use of Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19

---

JOSE DE LEON, M.D.  
SCOTT C. ARMSTRONG, M.D.  
KELLY L. COZZA, M.D.

(*Psychosomatics* 2006; 47:75–85)

# Κλινικές οδηγίες χρήσης των γονοτύπων CYP2D6 και CYP2C19 στη λήψη αντικαταθλιπτικών

Θεραπεία βάσει γονοτύπου

## A. CYP2D6 PM

- Χρήση αντικαταθλιπτικών που δεν μεταβολίζονται από το CYP2D6 (βουπροπιόνη, σιταλοπράμη, S-σιταλοπράμη)
- TCAs: μισή δόση
- Βενλαφαξίνη: χαμηλότερη δόση
- Παροξετίνη / Φλουοξετίνη: χαμηλότερη δόση, παρακολούθηση ασθενούς

## B. CYP2C19 PM

- Χρήση αντικαταθλιπτικών που δεν μεταβολίζονται από το CYP2C19 (βουπροπιόνη, φλουβοξαμίνη, μιρταζαπίνη, παροξετίνη)
- TCAs: μισή δόση
- Σιταλοπράμη: μισή δόση
- Σερτραλίνη: χαμηλότερη δόση

## C. CYP2D6 + CYP2C19 PM (σπάνιες περιπτώσεις: <0.6%)

- Παρενέργειες σε πολλά αλλά όχι σε όλα τα αντικαταθλιπτικά
- Βουπροπιόνη και μιρταζαπίνη αποτελούν καλές επιλογές

## D. CYP2D6 UM

- Χρήση αντικαταθλιπτικών που δεν μεταβολίζονται από το CYP2D6 (βουπροπιόνη, σιταλοπράμη, S-σιταλοπράμη)
- TCAs: υψηλές δόσεις και παρακολούθηση ασθενών
- Βενλαφαξίνη / Παροξετίνη / Φλουοξετίνη: υψηλότερη δόση, παρακολούθηση ασθενούς

# Ένζυμο CYP1A2

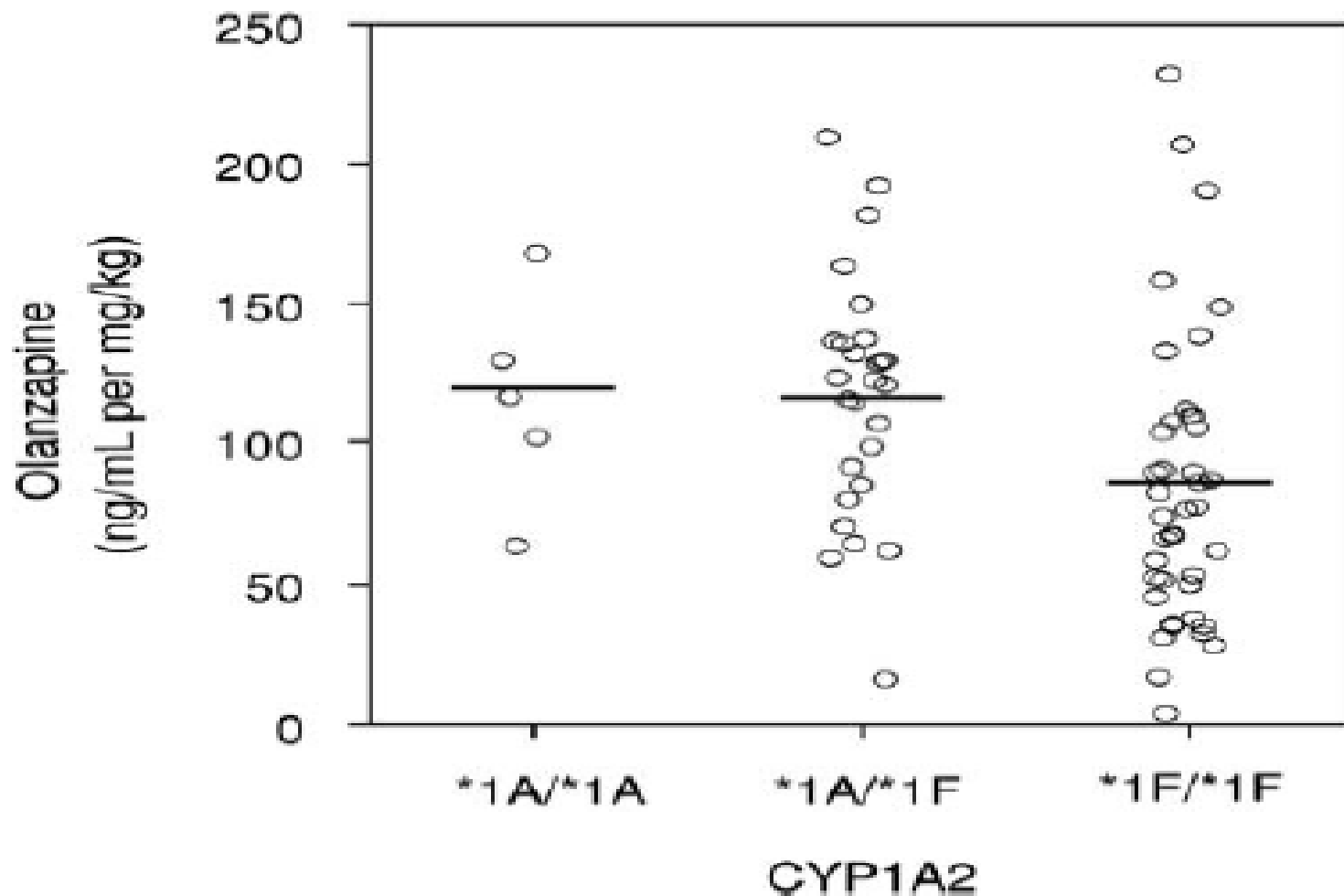
- Αποτελεί το 13% του συνολικού ηπατικού P450
- Είναι ισχυρά επαγωγίμο
- Το κάπνισμα είναι ο ισχυρότερος επαγωγέας

# Αντικαταθλιπτικά φάρμακα-υποστρώματα CYP1A2

| Αντικαταθλιπτικά  | Μεταβολικό ένζυμο                 |
|---|-----------------------------------|
| Αγομελατίνη   | CYP1A2                            |
| Αμιτριπτιλίνη, Ιμιπραμίνη, Νοτριπτιλίνη, Χλωριμιπραμίνη | CYP2D6 + CYP2C19                  |
| Ατομοξετίνη   | CYP2D6                            |
| Βενλαφαξίνη   | CYP2D6 + CYP2C19 + CYP3A4/5       |
| Βιλαζοδόνη (ΗΠΑ)  | CYP3A4/5                          |
| Βορτιοξετίνη (ΗΠΑ)                                      | CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2C9 |
| Δοξεπίνη  | CYP2D6                            |
| Μαπροτιλίνη   | CYP2D6                            |
| Μελατονίνη  | CYP1A2                            |
| Μιρταζαπίνη   | CYP2D6 + CYP1A2 + CYP3A4/5        |
| Μοδαφινίλη  | CYP3A4/5                          |
| Μοκλοβεμίδη   | CYP2D6 + CYP2C19                  |
| Νεφαζοδόνη  | CYP2D6 + CYP3A4/5                 |
| Ντουλοξετίνη  | CYP2D6 + CYP1A2                   |
| Παροξετίνη  | CYP2D6                            |
| Σερτραλίνη  | CYP2D6 + CYP2C19                  |
| Σιταλοπράμη, S-Σιταλοπράμη                              | CYP2C19 + CYP3A4/5                |
| Τραζοδόνη   | CYP3A4/5                          |
| Φλουβοξαμίνη  | CYP2D6 + CYP1A2                   |
| Φλουοξετίνη   | CYP2D6 + CYP3A4/5 + CYP2C9        |

# CYP1A2

- **Αλληλόμορφα**
  - **CYP1A2\*1A**: φυσιολογικός μεταβολισμός
  - **CYP1A2\*1F**: υπερταχύς μεταβολισμός, υπερεπαγωγίμο αλληλόμορφο
- **Γονότυποι**
  - **CYP1A2\*1A/\*1A ή \*1A/\*1F: Φυσιολογικοί Μεταβολιστές**, μπορούν να διαχειριστούν τα φάρμακα που είναι υποστρώματα του CYP1A2 σύμφωνα με τις συνήθειες πρακτικές χορήγησης της δόσης
  - **CYP1A2\*1F/\*1F: Ταχείς Μεταβολιστές**, αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα του ενζύμου, πιθανόν χρειάζονται αυξημένη δόση των φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP1A2
- Επιπλέον, δεδομένου ότι το ένζυμο CYP1A2 επάγεται σημαντικά από το **κάπνισμα**, οι **καπνιστές Ταχείς Μεταβολιστές** εμφανίζουν ακόμα πιο έντονη **επαγωγή** του CYP1A2 και κατά συνέπεια πιθανόν χρειάζονται ακόμη πιο αυξημένη δόση των φαρμάκων που είναι υποστρώματα του ενζύμου αυτού.



Συγκέντρωση ολανζαπίνης στους Φυσιολογικούς και Ταχείς μεταβολιστές του ενζύμου CYP1A2 (απουσία επαγωγέα)

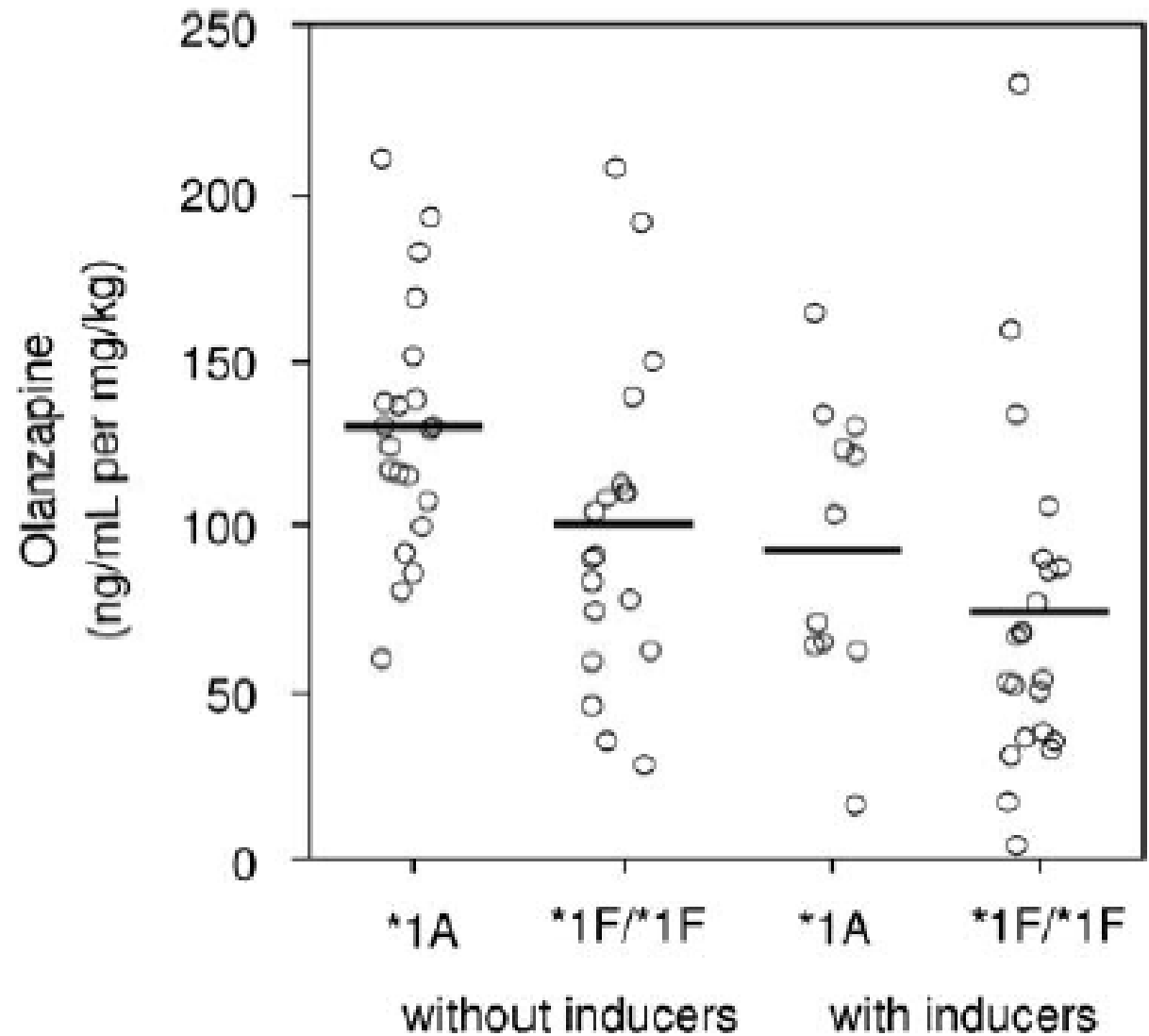
# Επαγωγείς CYP1A2

- **Φάρμακα**
  - Φαινοβαρβιτάλη, Φαινυτοΐνη
  - Ριφαμπικίνη, Ομεπραζόλη
- **Περιβαλλοντικοί παράγοντες**
  - Κάπνισμα
  - Διατροφικές συνήθειες: Σταυρανθή λαχανικά (Λάχανο, Κουνουπίδι, Μπρόκολο, Ραπανάκι), Κρέας ψημένο στα κάρβουνα



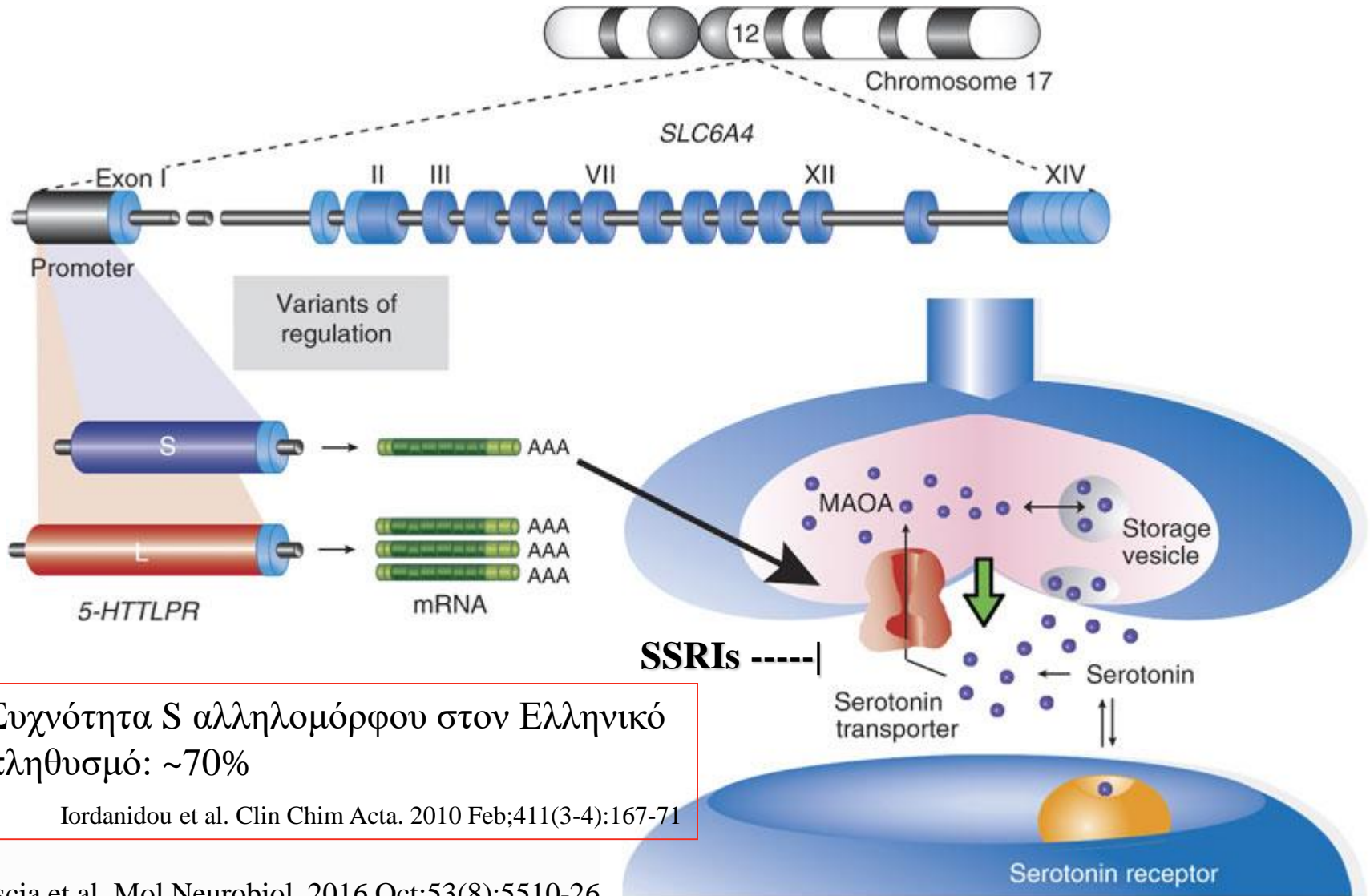
**CYP1A2:**  
Μεταβολισμός  
ολανζαπίνης

*Αλληλεπίδραση με  
κάπνισμα*



Συγκέντρωση ολανζαπίνης στους Φυσιολογικούς και Ταχείς μεταβολιστές του ενζύμου CYP1A2 (απουσία / παρουσία επαγωγέα)

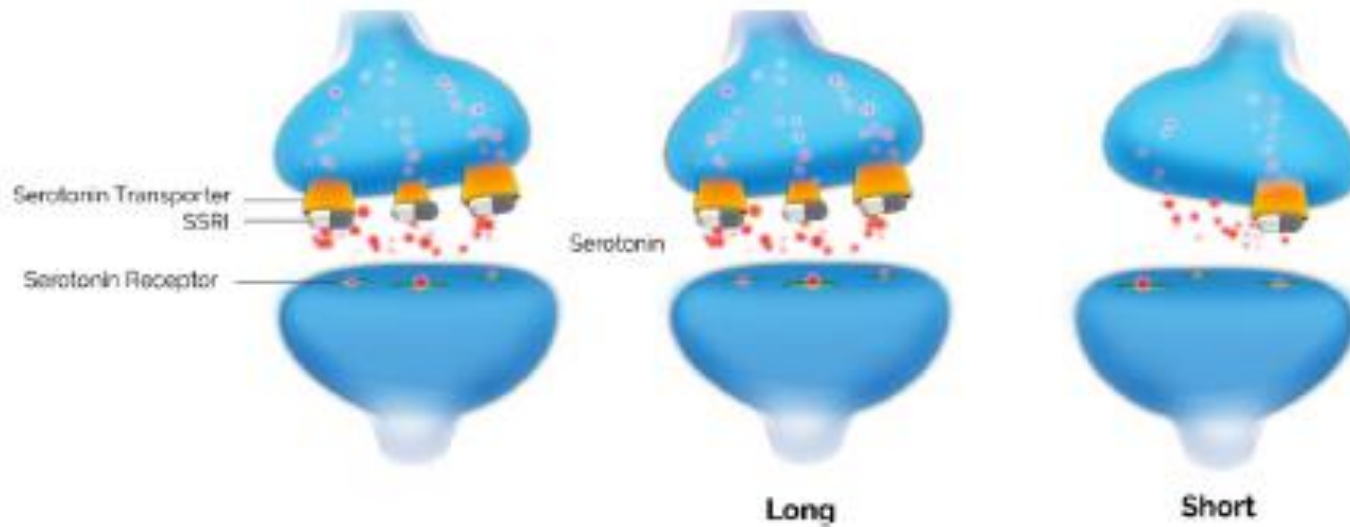
# Μεταφορέας της σεροτονίνης 5HTTLPR S/L (SLC6A4)



Συχνότητα S αλληλομόρφου στον Ελληνικό πληθυσμό: ~70%

Iordanidou et al. Clin Chim Acta. 2010 Feb;411(3-4):167-71

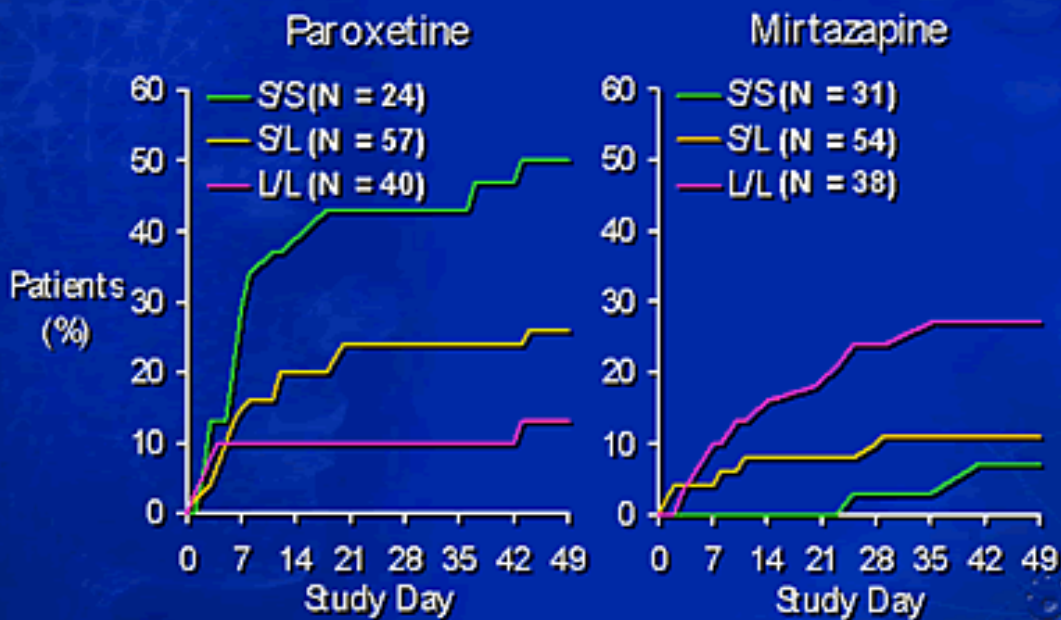
# Το S αλληλόμορφο επιδρά στη θεραπεία με SSRIs



- Τα άτομα που φέρουν το S αλληλόμορφο έχουν αυξημένη πιθανότητα
  - να μην ανταποκριθούν ικανοποιητικά στους SSRIs
  - να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συναισθηματική αστάθεια, μανία ή αϋπνία

# Συσχέτιση 5HTTLPR S αλληλομόρφου με διακοπή του SSRI παροξετίνη

## Paroxetine vs Mirtazapine Discontinuation Due to Adverse Events




Murphy GM Jr., et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:1163-1169.

# Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης και Βενλαφαξίνη

| <b>Αντικαταθλιπτικά SSRIs</b> | <b>Μεταβολικό ένζυμο</b>    |
|-------------------------------|-----------------------------|
| Βενλαφαξίνη                   | CYP2D6 + CYP2C19 + CYP3A4/5 |
| Παροξετίνη                    | CYP2D6                      |
| Σερτραλίνη                    | CYP2D6 + CYP2C19            |
| Σιταλοπράμη, S-Σιταλοπράμη    | CYP2C19 + CYP3A4/5          |
| Φλουβοξαμίνη                  | CYP2D6 + CYP1A2             |
| Φλουοξετίνη                   | CYP2D6 + CYP3A4/5 + CYP2C9  |

# *Σύνοψη: Φαρμακογενετική Αντικαταθλιπτικών Φαρμάκων*



Η μελέτη των πολυμορφισμών των μεταβολικών ενζύμων **CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2** και **5-HTTLR** μπορεί να συμβάλλει ουσιαστικά στην καλύτερη φαρμακοθεραπεία των καταθλιπτικών ασθενών

# Αντιψυχωσικά Φάρμακα

# Σχιζοφρένεια

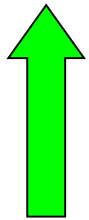
- ✓ Επικράτηση: 0,5-1%
- ✓ Ορισμός: σύμπλοκη νοσολογική οντότητα με ουσιαστική μεταβολή της εσωτερικής και εξωτερικής πραγματικότητας





# Αιτιοπαθογένεια

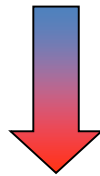
- **Νευροδιαβιβαστές:** ντοπαμίνη, σεροτονίνη, γλουταμικό οξύ, GABA
- **Ντοπαμινική υπόθεση:**



παραγωγή ντοπαμίνης

ευαισθησία των υποδοχέων στη ντοπαμίνη

αριθμός ντοπαμινεργικών υποδοχέων



υπερλειτουργία ντοπαμινεργικού συστήματος

# Συμπτώματα

## Θετικά

- Ψευδαισθήσεις
- Παραληρητικές ιδέες
- Παράδοξη συμπεριφορά
- Διαταραχή δομής / κατοχής σκέψης

## Αρνητικά

- Συναισθηματική επιπέδωση
- Διαταραχές ομιλίας
- Διαταραχές βούλησης
- Ανηδονία / έλλειψη κοινωνικότητας
- Διαταραχές προσοχής

# Θεραπεία Σχιζοφρένειας

## A) Τυπικά αντιψυχωσικά

- *Φαινοθειαζίνες*: χλωροπρομαζίνη, φθοριοφαιναζίνη, τριφθοριοπεραζίνη
- *Βουτυροφαινόνες*: αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη
- *Θειοξανθένια*: θειοξιθένιο

## B) Άτυπα αντιψυχωσικά

- *Ευρέως φάσματος*: κλοζαπίνη, ολανζαπίνη
- *Αποκλειστές ντοπαμίνης / σεροτονίνης (5-HT)*: ρισπεριδόνη, σερτινδόλη, ζιπρασιδόνη, κουετιαπίνη

# Τυπικά Αντιψυχωσικά

- Μηχανισμός δράσης: αποκλεισμός υποδοχέων ντοπαμίνης (ιδιαίτερα των D<sub>2</sub>)
- Ρόλος: ανακουφίζουν από τα θετικά συμπτώματα
- Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες:
  - α) εξωπυραμιδικά συμπτώματα (δυσκαμψία, τρόμος, δυστονία)
  - β) όψιμη δυσκινησία
  - γ) κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο
- Μεταβολισμός: ένζυμα του κυτοχρώματος P450

# Άτυπα Αντιψυχωσικά

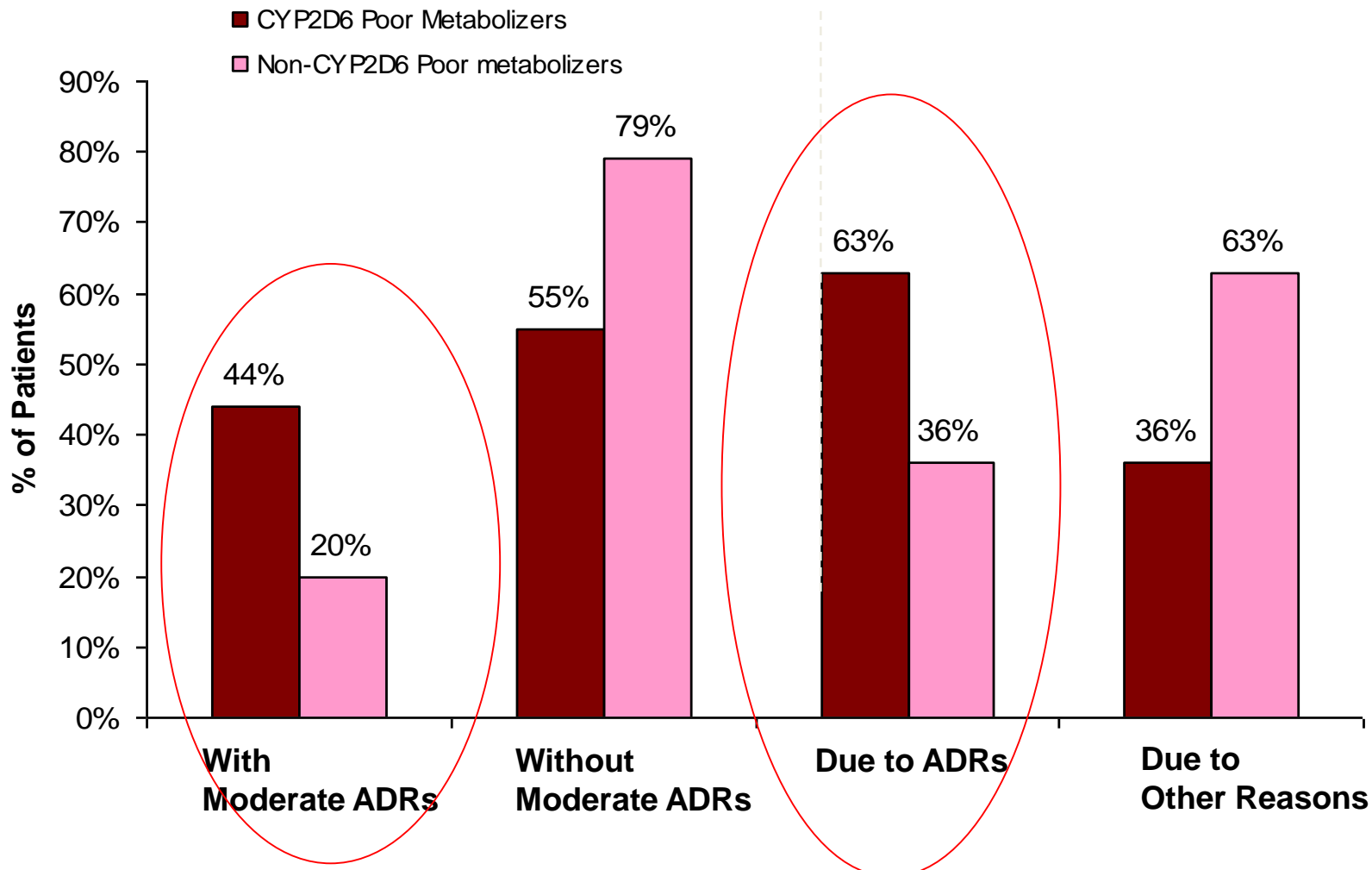
- Μηχανισμός δράσης: αποκλεισμός υποδοχέων ντοπαμίνης και σεροτονίνης
- Ρόλος: ανακουφίζουν από τα θετικά και τα αρνητικά συμπτώματα
- Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες: μειωμένη επίπτωση και σοβαρότητα των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και της όψιμης δυσκινησίας
- Μεταβολισμός: ένζυμα του κυτοχρώματος P450

# ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΕΝΖΥΜΑ ΠΟΥ ΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΖΟΥΝ

| Αντιψυχωσικά      | Μεταβολικό ένζυμο           |
|-------------------|-----------------------------|
| Αλοπεριδόλη       | CYP2D6 + CYP3A4/5           |
| Αριπιπραζόλη      | CYP2D6 + CYP3A4/5           |
| Ασenaπίνη         | CYP1A2                      |
| Ζιπρασιδόνη       | CYP3A4/5                    |
| Ζουκλοπενθιζόλη   | CYP2D6                      |
| Ιλοπεριδόνη (ΗΠΑ) | CYP2D6 + CYP3A4/5           |
| Καριπραζίνη (ΗΠΑ) | CYP3A4/5                    |
| Κλοζαπίνη         | CYP1A2                      |
| Κουετιαπίνη       | CYP3A4/5                    |
| Λεβομεπρομαζίνη   | CYP2D6                      |
| Λουρασιδόνη       | CYP3A4/5                    |
| Ολανζαπίνη        | CYP1A2                      |
| Περφαιναζίνη      | CYP2D6 + CYP1A2             |
| Πιμοζίδη          | CYP1A2 + CYP3A4/5           |
| Προμαζίνη         | CYP1A2 + CYP3A4/5 + CYP2C19 |
| Ρισπεριδόνη       | CYP2D6 + CYP3A4/5           |
| Σερτινδόλη        | CYP2D6 + CYP3A4/5           |
| Τριφθοριοπεραζίνη | CYP1A2                      |
| Χλωροπρομαζίνη    | CYP2D6 + CYP1A2 + CYP3A4/5  |

# Συσχέτιση γονοτύπου CYP2D6 με τη διακοπή χορήγησης ρισπεριδόνης

Figure 1. Comparison of CYP2D6 Poor Metabolizers in Patients Taking or Discontinued From Risperidone



## Τι σημαίνει λοιπόν να είναι κανείς PM για το CYP2D6 όταν παίρνει ρισπεριδόνη

- Κλινικά σημαντικές ΑΕ που σχετίζονται με τη ρισπεριδόνη:  
OR =3.0 (CI 1.5-8.0)
- Διακοπή ρισπεριδόνης λόγω ΑΕ:  
OR =6.0 (CI 1.4-25.4)

Οι CYP2D6 PM βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕ από τη ρισπεριδόνη και διακοπής της αγωγής κατά 3 και 6 φορές, αντίστοιχα



# Med-Psych Drug-Drug Interactions Update

---

## Clinical Guidelines for Psychiatrists for the Use of Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19

---

JOSE DE LEON, M.D.  
SCOTT C. ARMSTRONG, M.D.  
KELLY L. COZZA, M.D.

*Pharmacogenetics has arrived in clinical psychiatric practice with the FDA approval of the AmpliChip CYP450 Test that genotypes for two cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) and 2C19 (CYP2C19) genes. Other pharmacogenetic tests, including those focused on pharmacodynamic genes, are far from ready for clinical application. CYP2D6 is important for the metabolism of many antidepressants and antipsychotics, and CYP2C19 is important for some antidepressant metabolism. Poor metabolizers (PMs), lacking the enzyme, account for up to 7% of Caucasians for CYP2D6 and up to 25% of East Asians for CYP2C19. Patients having three or more active CYP2D6 alleles (up to 29% in North Africa and the Middle East), are called CYP2D6 ultra-rapid metabolizers (UMs). CYP2D6 phenotypes (particularly PMs) are probably important in patients taking tricyclic antidepressants (TCAs), venlafaxine, typical antipsychotics, and risperidone. The CYP2C19 PM phenotype is probably important in patients taking TCAs and perhaps citalopram, escitalopram, and sertraline. On the basis of the literature and the authors' clinical experience, the authors provide provisional recommendations for identifying and treating CYP2D6 PMs, CYP2C19 PMs, and CYP2D6 UMs. The next few years will determine whether CYP2D6 genotyping is beneficial for patients taking the new drugs aripiprazole, duloxetine, and atomoxetine. Practical recommendations for dealing with laboratories offering CYP2D6 and CYP2C19 genotyping are provided.*

(Psychosomatics 2006; 47:75–85)

# Κλινικές οδηγίες χρήσης των γονοτύπων CYP2D6 στη λήψη αντιψυχωσικών

Θεραπεία βάσει γονοτύπου

## A.CYP2D6 PM

- Χρήση αντιψυχωσικών που δεν μεταβολίζονται από το CYP2D6 (ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, ζιπρασιδόνη)
- **Ρισπεριδόνη:** όχι περισσότερη από τη μισή συνήθη δόση
- Συνίσταται αποφυγή αλοπεριδόλης και φαινοθειαζινών

## B.CYP2D6 UM

- Χρήση αντιψυχωσικών που δεν μεταβολίζονται από το CYP2D6 (ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, ζιπρασιδόνη)
- **Ρισπεριδόνη:** υψηλότερη δόση από τη συνήθως χορηγούμενη
- Συνίσταται αποφυγή αλοπεριδόλης και φαινοθειαζινών

# Εξατομίκευση δόσης ρισπεριδόνης βάσει CYP2D6 γονοτύπου

**TABLE 1. Current Approximations for Personalizing Risperidone (R) Dosing by Combining Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Influences**

|  |                          | Inducers <sup>a</sup> | CYP2D6 PMs    | Inhibitors <sup>b</sup> | Additional Information  |
|--|--------------------------|-----------------------|---------------|-------------------------|---|
|  | Dose, mg/day             | (multiply × 2)        | (divide by 2) | (divide by 1.3)         |   |
| Average adult                              | Starting, 1–2            | 2–4                   | 0.5–1         | 0.75–1.5                | For fluoxetine: same doses as PMs   |
|  | Average adult, target, 4 | 8                     | 2             | 3                       | Disregard inhibitor effects when on inducers                                    |
|  | Maximum, 6               | 12                    | 3             | 4                       | Other AP: ↓R dose according to AP dose; renal insufficiency: use geriatric dose |
| First-episode patient                      | Starting, 1              | 2                     | 0.5           | 0.75                    | Liver insufficiency: use geriatric dose   |
|  | First episode, target, 2 | 4                     | 1             | 1.5                     | Any “organicity”: use geriatric dose  |
|  | Maximum, 4               | 8                     | 2             | 3                       | S + EPS before AP: doses <first episode;<br>Parkinson’s disease: avoid R        |
| Geriatric patient                          | Starting, 0.25           | 0.5                   | 0.12          | 0.12                    | Consider previous R/AP response <sup>c</sup>                                    |
|  | Geriatric, target, 2     | 4                     | 1             | 1.5                     | Women: use lower doses  |
|  | Maximum, 4               | 8                     | 2             | 3                       |   |
| Dementia patient                           | Starting, 0.5            | 1                     | 0.25          | 0.25                    |   |
|  | Dementia, target, 1      | 2                     | 0.5           | 0.75                    |   |
|  | Maximum, 1.5             | 3                     | 0.75          | 1                       |   |
| Adult, MR patient<br>Behavior <sup>d</sup> | Starting, 1–2            | 2–4                   | 0.5–1         | 0.75–1.5                |   |
|  | Target, 2                | 4                     | 1             | 1.5                     |   |
|  | Maximum, 4               | 8                     | 2             | 3                       |   |
| Children 15 kg–20 kg <sup>e</sup>          | Starting, 0.25           | 0.5                   | 0.12          | 0.12                    |   |
|  | Target, 0.5              | 1                     | 0.25          | 0.25                    |   |
|  | Maximum                  |                       | No agreement  |                         |   |
| Children ≥20 kg                            | Starting, 0.5            | 1                     | 0.25          | 0.25                    |   |
|  | ≥20 kg, target, 1        | 2                     | 0.5           | 0.75                    |   |
|  | Maximum                  |                       | No agreement  |                         |   |

# CYP1A2

- **Αλληλόμορφα**
  - **CYP1A2\*1A**: φυσιολογικός μεταβολισμός
  - **CYP1A2\*1F**: υπερταχύς μεταβολισμός, υπερεπαγωγίμο αλληλόμορφο
- **Γονότυποι**
  - **CYP1A2\*1A/\*1A ή \*1A/\*1F: Φυσιολογικοί Μεταβολιστές**, μπορούν να διαχειριστούν τα φάρμακα που είναι υποστρώματα του CYP1A2 σύμφωνα με τις συνήθειες πρακτικές χορήγησης της δόσης
  - **CYP1A2\*1F/\*1F: Ταχείς Μεταβολιστές**, αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα του ενζύμου, πιθανόν χρειάζονται αυξημένη δόση των φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP1A2
    - Επιπλέον, δεδομένου ότι το ένζυμο CYP1A2 επάγεται σημαντικά από το **κάπνισμα**, οι **καπνιστές Ταχείς Μεταβολιστές** εμφανίζουν ακόμα πιο έντονη **επαγωγή** του CYP1A2 και κατά συνέπεια πιθανόν χρειάζονται ακόμη πιο αυξημένη δόση των φαρμάκων που είναι υποστρώματα του ενζύμου αυτού.

# CYP3A5: Αντιψυχωσικά φάρμακα

| Αντιψυχωτικά   |                             |   |
|----------------|-----------------------------|---|
| Αλοπεριδόλη    | ALOPERIDIN /SEVIUM          | CYP2D6 + CYP3A5 + (CYP1A2)<br><b>(5HT2CR)</b>             |
| Αριπιπραζόλη   | ABILIFY                     | CYP2D6 + CYP3A4/5 <b>(5HT2CR)</b>                         |
| Ζιπρασιδόνη    | GEODON                      | CYP3A4/5 + CYP1A2 <b>(5HT2CR)</b>                         |
| Κλοζαπίνη      | LEPONEX                     | CYP1A2 + CYP3A4/5 + (CYP2C19 +<br>CYP2D6) <b>(5HT2CR)</b> |
| Κουετιαπίνη    | SEROQUEL                    | CYP3A4/5 + (CYP2D6) <b>(5HT2CR)</b>                       |
| Παλιπεριδόνη   | INVEGA                      | (CYP2D6 + CYP3A4/5) <b>(5HT2CR)</b>                       |
| Πιμοζίδη       | PIRIUM                      | (CYP3A4/5) <b>(5HT2CR)</b>                                |
| Ρισπεριδόνη    | RISPERDAL / WISPERDON       | CYP2D6 + CYP3A4/5 <b>(5HT2CR)</b>                         |
| Σερπινδόλη     | SERDOLECT                   | CYP2D6 + CYP3A4/5 <b>(5HT2CR)</b>                         |
| Χλωροπρομαζίνη | ZULEDINE/LARGACTIL/ SOLIDON | CYP2D6 + CYP1A2 + CYP3A4/5<br><b>(5HT2CR)</b>             |

## Άλλα φάρμακα

- **Αγχολυτικά:** αλπραζολάμη, βουσπιρόνη, διαζεπάμη, μιδαζολάμη κ.ά.
- **Αντιεπιληπτικά:** αιθοσουξιμίδη, καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη, τιαγκαπίνη

# Ανταπόκριση σύμφωνα με το CYP3A5 γονότυπο

- **Μη-εκφραστές του ενζύμου CYP3A5 (CYP3A5\*3/\*3):**
  - αποτελούν την πλειοψηφία στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς
  - συνήθεις θεραπευτικές δόσεις των φαρμάκων έχουν σχεδιαστεί για αυτούς
  - δεν υπάρχει συσχέτιση του γονότυπου CYP3A5\*3/\*3 με αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες και τα άτομα που ανήκουν στην κατηγορία αυτή θεωρούνται φυσιολογικοί μεταβολιστές
- **Εκφραστές του ενζύμου CYP3A5 (φορείς του αλληλομόρφου CYP3A5\*1):**
  - φέρουν έστω ένα αλληλόμορφο CYP3A5\*1, έτσι εκφράζουν λειτουργικό ένζυμο CYP3A5
  - αποτελούν την πιο σπάνια ομάδα στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς (10-15%)
  - Τα άτομα αυτά μεταβολίζουν τα φάρμακα-υποστρώματά τους πιο γρήγορα από το φυσιολογικό με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για ελαττωμένη αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών στις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις



# Εσώκλειστο αριπιπραζόλης

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ABILIFY safely and effectively. See full prescribing information for ABILIFY.

ABILIFY® (aripiprazole) Tablets

ABILIFY DISCMELT® (aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets

ABILIFY® (aripiprazole) Oral Solution

ABILIFY® (aripiprazole) Injection FOR INTRAMUSCULAR USE ONLY

Initial U.S. Approval: 2002

---

## 2.6 Dosage Adjustment

Dosage adjustments in adults are not routinely indicated on the basis of age, gender, race, or renal or hepatic impairment status [*see USE IN SPECIFIC POPULATIONS (8.4-8.10)*].

*Dosing recommendation in patients who are classified as CYP2D6 poor metabolizers (PM):* The aripiprazole dose in PM patients should initially be reduced to one-half (50%) of the usual dose and then adjusted to achieve a favorable clinical response. The dose of aripiprazole for PM patients who are administered a strong CYP3A4 inhibitor should be reduced to one-quarter (25%) of the usual dose [*see CLINICAL PHARMACOLOGY (12.3)*].



# Προσαρμογή δοσολογίας αντιψυχωσικών φαρμάκων σύμφωνα με τις φαρμακογονιδιωματικές πληροφορίες

Πίνακας προσαρμογής δοσολογίας αντιψυχωτικών: CYP2D6

|                 | Φαινότυπος όπως καθορίζεται γενετικά   |   |
|-----------------|--|---|
| Αντιψυχωτικά    | CYP2D6 IM <b>31,1%</b>   | CYP2D6 PM <b>3,9%</b>   |
| Αλοπεριδόλη     | -  | Μείωση δόσης κατά 50% <sup>1</sup>  |
| Αριπιπραζόλη    | -  | - Μείωση μέγιστης δόσης σε 10 mg/ημέρα (67% της μέγιστης προτεινόμενης ημερίσιας δόσης) <sup>1</sup><br>- Μείωση δόσης κατά 50% <sup>2</sup> , πρόσθετη μείωση στο 25% της δόσης εάν λαμβάνει αναστολέα CYP3A4 <sup>2</sup> |
| Ζουκλοπενθιζόλη | Μείωση δόσης κατά 25% ή επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου (π.χ. φλουοπενθιζόλη, κουετιαπίνη, ολανζαπίνη, κλοζαπίνη) <sup>1</sup> | Μείωση δόσης κατά 50% ή επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου (π.χ. φλουοπενθιζόλη, κουετιαπίνη, ολανζαπίνη, κλοζαπίνη) <sup>1</sup>  |
| Ιλοπεριδόνη     | -  | Μείωση δόσης κατά 50% <sup>2</sup>  |
| Ρισπεριδόνη     | -  | Μείωση δόσης κατά 50% <sup>3</sup>  |

<sup>1</sup> Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline

<sup>2</sup> Εσώκλειστο φαρμάκου, FDA

<sup>3</sup> de Leon et al, Psychosomatics 2008; 49:258-270

# Εσώκλειστο κλοβαζάμης

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ONFI safely and effectively. See full prescribing information for ONFI.

ONFI<sup>®</sup> (clobazam) tablets, for oral use, CIV

ONFI<sup>®</sup> (clobazam) oral suspension, CIV

Initial U.S. Approval: 2011

## 2.5 Dosage Adjustments in CYP2C19 Poor Metabolizers

In CYP2C19 poor metabolizers, levels of N-desmethyloclobazam, clobazam's active metabolite, will be increased. Therefore, in patients known to be CYP2C19 poor metabolizers, the starting dose should be 5 mg/day and dose titration should proceed slowly according to weight, but to half the dose presented in Table 1, as tolerated. If necessary and based upon clinical response, an additional titration to the maximum dose (20 mg/day or 40 mg/day, depending on the weight group) may be started on day 21 [*see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.5)*].

## Υποδοχείς ντοπαμίνης & σεροτονίνης: Συσχέτιση θεραπείας με αντιψυχωσικά

- DRD2 A2/A1: αύξηση επιπέδων προλακτίνης
- DRD3 Ser9Gly: ανταπόκριση στα άτυπα αντιψυχωσικά, όψιμη δυσκινησία
- 5HT2AR T102C: ανταπόκριση στα άτυπα αντιψυχωσικά, όψιμη δυσκινησία
- 5HT2CR -759C/T: πρόσληψη βάρους

# Φαρμακογενετική και όψιμη δυσκινησία

- Η όψιμη δυσκινησία είναι μία μη αντιστρεπτή κινησιακή διαταραχή που επάγεται από τα αντιψυχωσικά φάρμακα, με συχνότητα εμφάνισης 20-30% στους ψυχιατρικούς ασθενείς που εκτίθενται σε χρόνια αντιψυχωσική αγωγή. Αποτελεί κύρια παρενέργεια των τυπικών αντιψυχωσικών 1<sup>ης</sup> γενιάς. Η συχνότητα εμφάνισης μειώθηκε, αλλά δεν εξαλείφθηκε, με την εισαγωγή των άτυπων αντιψυχωσικών 2<sup>ης</sup> γενιάς.

## Φαρμακογενετικές συσχετίσεις με προδιάθεση εκδήλωσης ΟΔ

- CYP2D6
  - IM: +1,43
  - PM: +1,64
- CYP1A2
  - \*1A/\*1F: +2,7
  - \*1A/\*1A: +3,4
- 5HT2AR (T102C)
  - 102C: +1,64
- DRD3 (Ser9Gly)
  - 9Gly: +1,8



# Φαρμακογενετική και αυτισμός

- Αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά, ηρεμιστικά, αντιψυχωσικά
- **Ρισπεριδόνη, Αριπιπραζόλη:**
  - CYP2D6, CYP3A5, 5HT2CR
  - 5HT2AR (T102C): 102CC
  - DRD3 (Ser9Gly): 9GlyGly

} μειωμένη κλινική βελτίωση ασθενούς
- Διεγερτικά κεντρικού νευρικού συστήματος
  - **Ατομοξετίνη** (strattera): CYP2D6 (CYP2C19)

# Εσώκλειστο Ατομοξετίνης

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use STRATTERA safely and effectively. See full prescribing information for STRATTERA.

STRATTERA® (atomoxetine hydrochloride) CAPSULES for Oral Use

Initial U.S. Approval: 2002

### WARNING: SUICIDAL IDEATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

*See full prescribing information for complete boxed warning.*

- Increased risk of suicidal ideation in children or adolescents (5.1)
- No suicides occurred in clinical trials (5.1)
- Patients started on therapy should be monitored closely (5.1)

### RECENT MAJOR CHANGES

Contraindications, Pheochromocytoma (4.4) 03/2011  
Warnings and Precautions, Allergic Events (5.8) 07/2010

### INDICATIONS AND USAGE

STRATTERA® is a selective norepinephrine reuptake inhibitor indicated for the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). (1.1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

Initial, Target and Maximum Daily Dose (2.1)

(Acute and Maintenance/Extended Treatment)

| Body Weight                                    | Initial Daily Dose | Target Total Daily Dose | Maximum Total Daily Dose |
|--|--------------------|-------------------------|--------------------------|
| Children and adolescents up to 70 kg           | 0.5 mg/kg          | 1.2 mg/kg               | 1.4 mg/kg                |
| Children and adolescents over 70 kg and adults | 40 mg              | 80 mg                   | 100 mg                   |

Dosing adjustment — Hepatic Impairment, Strong CYP2D6 Inhibitor, and in patients known to be CYP2D6 poor metabolizers (PMs). (2.4, 12.3)

- Σε παιδιά και εφήβους Φτωχούς Μεταβολιστές με βάρος σώματος έως 70 kg, η προτεινόμενη δόση έναρξης πρέπει να προσαρμοστεί σε **0.5 mg/kg/ημέρα**.
- Σε παιδιά και εφήβους με βάρος σώματος μεγαλύτερο των 70 kg, η προτεινόμενη δόση στους Φτωχούς Μεταβολιστές για το ένζυμο CYP2D6 ανέρχεται σε **40 mg/ημέρα**.

# Συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών με εμφάνιση ψυχικών διαταραχών

- **5HTTLPR S/L:** εκδήλωση κατάθλιψης, νευρωτικών διαταραχών και διαταραχών άγχους
- **DRD3 Ser9Gly:** ψυχαναγκαστική συμπεριφορά σε ασθενείς με κατάθλιψη, εμφάνιση μανιοκατάθλιψης και εκδήλωση διπολικής διαταραχής σε μικρή ηλικία έναρξης με εκδήλωση οξέος παραληρητικού επεισοδίου
- **DRD2 A2/A1:** εμφάνιση συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης, αυτοκαταστροφική συμπεριφορά, μετατραυματική διαταραχή άγχους (άγχος, αυπνία, κατάθλιψη, κοινωνική δυσλειτουργία) και αύξηση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης
- **DBH C-1021T:** διαταραχή συγκέντρωσης ενηλίκων και με εμφάνιση χαρακτηριστικών της προσωπικότητας που συνδέονται με αυτήν, όπως επιθετικότητα και νευρωτική διαταραχή, ψυχωτικές διαταραχές και ψυχωτική κατάθλιψη
- **BDNF Val66Met:** αυτοκτονική συμπεριφορά (ιδεασμός ή απόπειρα)

# Οφέλη εφαρμογής φαρμακογονιδιοματικής στην κλινική πρακτική της ψυχιατρικής

## Αναδρομικές μελέτες

- 👍 Μείωση συμπτωμάτων κατάθλιψης (PHQ-9 scores)
- 👍 Λιγότερες νοσηλείες λόγω υποτροπών

## Προοπτικές μελέτες

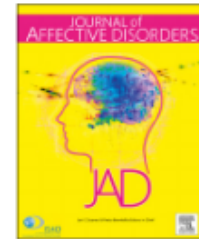
- 👍 Αύξηση συμμόρφωσης ασθενών με τη φαρμακευτική αγωγή
- 👍 Μεγαλύτερη και συνεχής μείωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης (κλίμακες QIDS-C16 και HAM-D17)
- 👍 Αύξηση παραγωγικότητας και μείωση ημερών απουσίας από τη δουλειά με ιατρική άδεια
- 👍 Μείωση συνολικού κόστους στο σύστημα υγείας (κατά 5188 δολάρια)





Contents lists available at ScienceDirect

## Journal of Affective Disorders

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jad](http://www.elsevier.com/locate/jad)

## Review article

## The effect of pharmacogenomic testing on response and remission rates in the acute treatment of major depressive disorder: A meta-analysis

Joshua D. Rosenblat<sup>a</sup>, Yena Lee<sup>b</sup>, Roger S. McIntyre<sup>c,\*</sup><sup>a</sup> Resident of Psychiatry, Clinician Scientist Stream, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada,<sup>b</sup> Graduate Student, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada,<sup>c</sup> Head, Mood Disorder Psychopharmacology Unit, University Health Network, Professor of Psychiatry and Pharmacology, University of Toronto, 399 Bathurst Street, MP 9-325, Toronto, Ontario M5T 2S8, Canada,

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Genetic  
 Depression  
 CYP450  
 Pharmacodynamics  
 Pharmacokinetics  
 Antidepressant  
 Pharmacogenetics  
 Pharmacogenomics  
 Cost-effectiveness  
 Genesight  
 CNSDose

## ABSTRACT

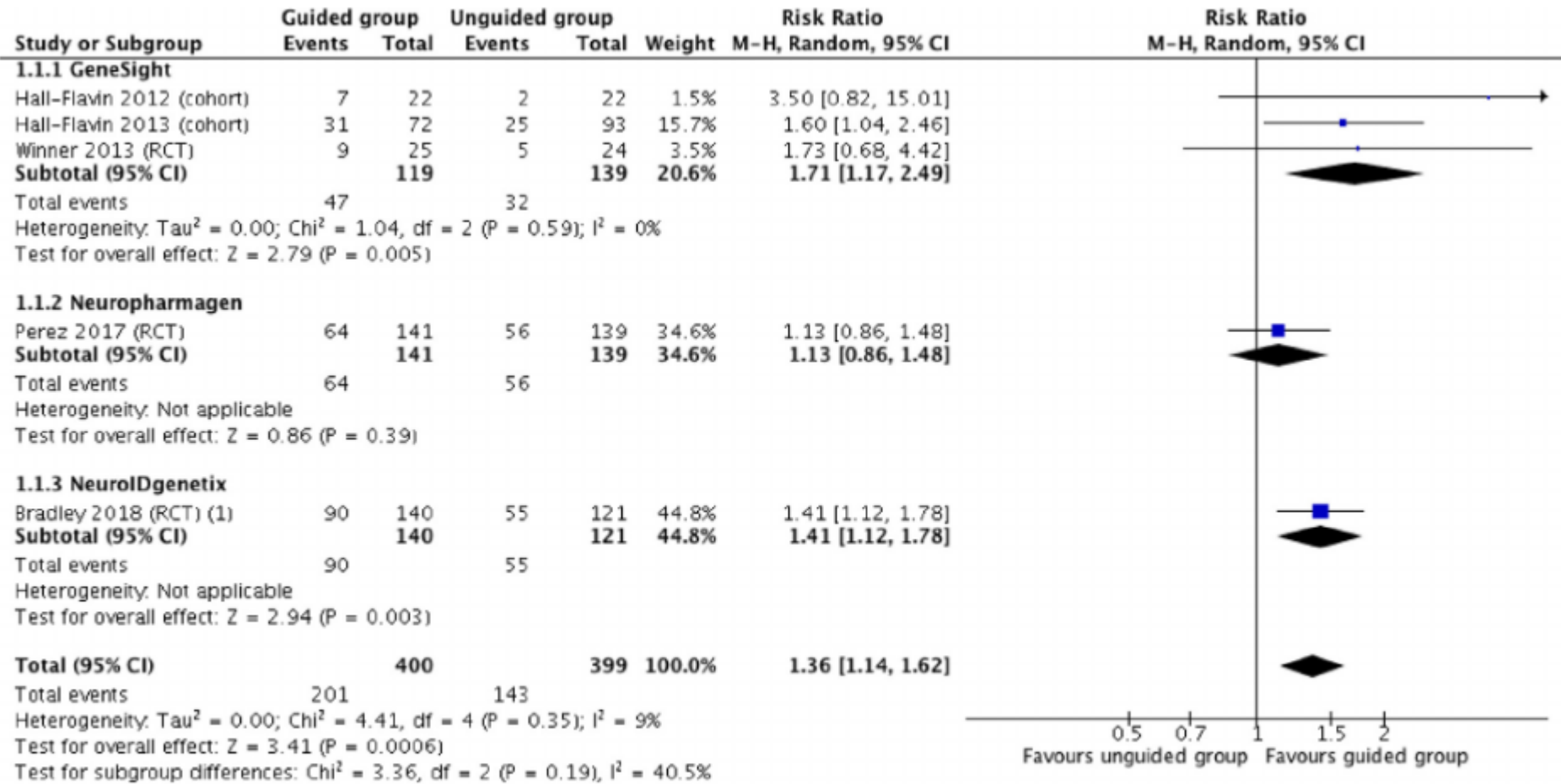
**Background:** Pharmacogenomic testing has recently become scalable and available to guide the treatment of major depressive disorder (MDD). The objective of the current meta-analysis was to determine if guidance from pharmacogenomic testing results in relatively higher rates of remission and response compared to treatment as usual (i.e., ‘unguided’ trial-and-error method) in adults with MDD.

**Methods:** Article databases were systematically searched from inception to December 2, 2017 for human studies assessing the clinical utility of pharmacogenomics in the acute treatment of MDD. Treatment outcomes in MDD may be defined continuously or categorically (i.e., response/remission). Herein, we delimit our focus on categorical outcomes. Using a random-effects model, data was pooled to determine the risk ratio (RR) of response and remission, respectively, in the pharmacogenomic-guided treatment group compared to the unguided group. **Results:** Four randomized controlled trials (RCTs) and two open-label, controlled cohort studies were included. The pooled RR for treatment response comparing guided versus unguided treatment was 1.36 (95% confidence interval [CI] = 1.14 to 1.62;  $p = 0.0006$ ;  $n = 799$ ) in favour of guided treatment. The pooled RR for remission was 1.74 (95%CI = 1.09 to 2.77;  $p = 0.02$ ,  $n = 735$ ) also in favour of guided treatment. Heterogeneity in study results suggest that different genetic tests may variably impact response and remission rates.

**Limitations:** The available evidence is limited, with significant methodological deficiencies.

**Conclusion:** The current analysis provides preliminary support for improved response and remission rates in MDD when treatment is guided by pharmacogenomics.

# Η Εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής στην Ψυχιατρική αυξάνει το ποσοστό ανταπόκρισης ασθενών με κατάθλιψη



## Footnotes

(1) Study only reported response rates for subgroup with moderate to severe depression and did not report results for entire sample

Fig. 3. Pooled risk ratio (RR) of response rates comparing pharmacogenomic guided treatment versus unguided treatment (i.e., treatment as usual).

# Η άποψη των ψυχιάτρων για την εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής

- Ψυχίατροι που είχαν χρησιμοποιήσει τουλάχιστον μία φορά τη φαρμακογονιδιωματική στην πρακτική τους αναφέρουν ότι έχουν θετική άποψη και αναγνωρίζουν τα οφέλη από την κλινική εφαρμογή
- 80% αυτών πιστεύουν ότι ο φαρμακογονιδιωματικός έλεγχος πρέπει να είναι αναπόσπαστο μέρος των αποφάσεων για τη φαρμακοθεραπεία στην κλινική πρακτική της ψυχιατρικής
- 76% αυτών αναφέρουν ικανοποιητική ή πολύ ικανοποιητική κατανόηση του τρόπου εφαρμογής των φαρμακογονιδιωματικών αποτελεσμάτων

## Σε ποιους ψυχιατρικούς ασθενείς είναι χρήσιμες οι φαρμακογενετικές αναλύσεις

- σε **νέους ασθενείς** οι οποίοι ξεκινούν τώρα αγωγή φαρμακοθεραπείας
- σε ασθενείς που έχουν **παρενέργειες από συγκεκριμένο/α φάρμακο/α**
- σε ασθενείς που **παρουσιάζουν μειωμένο ή καθόλου θεραπευτικό αποτέλεσμα από τη λήψη συγκεκριμένου/ων φαρμάκου/ων**
- σε ασθενείς που λαμβάνουν **ταυτόχρονα πολλά φάρμακα**

# Εξατομίκευση ψυχιατρικών φαρμάκων: είναι μόνο γονίδια;

Drug Metab Drug Interact 2012;27(1):19–31 © 2012 by Walter de Gruyter • Berlin • Boston. DOI 10.1515/dmdi-2011-0033

---

Review

## Pharmacokinetic interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with other commonly prescribed drugs in the era of pharmacogenomics

### Abstract

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are widely prescribed to treat depression and a broad range of other comorbidities. The increased use of SSRIs in patients with various comorbidities treated with different drugs engenders the risk of pharmacokinetic drug interactions via cytochrome P450 (CYP450) enzymes inhibition. In the present review, we provide an overview of documented clinically significant drug interactions between SSRIs and other drugs co-prescribed in psychiatric patients for the same or other diseases. We further discuss the significance of drug interactions in the era of pharmacogenomics to underline the need for using information on both genotype and drug interactions towards implementing better clinical outcomes through personalized medicine.

Vangelis G. Manolopoulos<sup>1,2,\*</sup>, Georgia Ragia<sup>1</sup>  
and Georgios Alevizopoulos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Pharmacology, Medical School, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

<sup>2</sup>Clinical Pharmacology Unit, Academic General Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, Greece

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Agioi Anargyroi General Hospital, Faculty of Nursing, University of Athens, Athens, Greece

**ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΩΝ  
ΦΑΡΜΑΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΩΝ  
ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΠΡΑΚΤΙΚΗ**

Η εμπειρία του εργαστηρίου  
Φαρμακολογίας

# Περιστατικό 1<sup>ο</sup>

- Θήλυ, 44 ετών
- Διάγνωση: κατάθλιψη με ψυχωσικά στοιχεία
- Έλαβε στο παρελθόν χλωριμιπραμίνη, σερτραλίνη και μιρταζαπίνη: απουσία θεραπευτικού αποτελέσματος και εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών
- Τη στιγμή που μας ζητήθηκε ο φαρμακογονιδιοματικός έλεγχος η ασθενής λάμβανε ολανζαπίνη (*CYP1A2*), εσκιταλοπράμη (*CYP2C19* & *CYP3A5*) και αμιτριπτιλίνη (*CYP2D6* & *CYP2C19*)
- Σύμφωνα με τα αποτελέσματά της είχε ένα εξαιρετικά σπάνιο φαρμακογονιδιοματικό προφίλ (συχνότητα εμφάνισης <3‰ στον Ελληνικό πληθυσμό (*CYP2C19* Φτωχός Μεταβολιστής, *CYP1A2* Ταχύς Μεταβολιστής, *CYP3A5* Ταχύς Μεταβολιστής, *CYP2D6* Φυσιολογικός Μεταβολιστής)
- Της χορηγήθηκε ζουκλοπενθιζόλη 400mg ενέσιμα ανά 15 μέρες, στο οποίο ανταποκρίνεται ικανοποιητικά

# Περιστατικό 2<sup>ο</sup>

- Άρρεν, 32 ετών
- Διάγνωση: ψυχαναγκασμός με σοβαρά επεισόδια ψυχωσικού χαρακτήρα
- Ο ασθενής ήταν ιδιαίτερα διστακτικός, έβγαινε ελάχιστα από το σπίτι και πάντοτε κοιτούσε χαμηλά χωρίς να χαιρετά κανέναν. Όποτε έβγαινε φορούσε πάντα από φόβο μην κατουρηθεί
- Ο γιατρός χορήγησε ολανζαπίνη και σταδιακά ανέβαζε τη δοσολογία του φαρμάκου
- Τη στιγμή που μας ζητήθηκε ο έλεγχος, η δόση της ολανζαπίνης είχε αυξηθεί στα **500mg την ημέρα**
- Ο ασθενής γονοτυπήθηκε για το ένζυμο CYP1A2, και βρέθηκε **Ταχύς Μεταβολιστής**
- Η δόση της ολανζαπίνης αυξήθηκε στα 900mg/ημέρα
- ☺ Πλέον ζητά ο ίδιος από τον πατέρα του να πάνε μια βόλτα, χαιρετά τους γείτονες και έχει κόψει την πάντα
- ☺ Τα αποτελέσματα βοήθησαν σημαντικά στη βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς και στη βελτίωση της σχέσης εμπιστοσύνης του γιατρού με τη μητέρα του



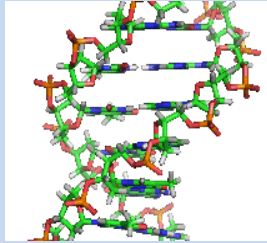
# Περιστατικό 3<sup>ο</sup>

- Άρρεν 16 ετών, 55 kg
- Διάγνωση: φάσμα αυτισμού
- Πολύ δύσκολο περιστατικό, βαριά μορφή αυτισμού και ακραία συμπεριφορά, επιθετική και βίαιη
- Ο ασθενής είχε λάβει ρισπεριδόνη **σχεδόν 4mg**, χωρίς βελτίωση
- Ο ασθενής γονοτύπηθηκε για το ένζυμο CYP2D6 και βρέθηκε **Ενδιάμεσος Μεταβολιστής**
- Μέρος της επιθετικής συμπεριφοράς είναι αποτέλεσμα των παρενεργειών του φαρμάκου
- Μείωση δόσης ρισπεριδόνης σε 1.5mg, σημαντική βελτίωση, 5μηνη παρακολούθηση

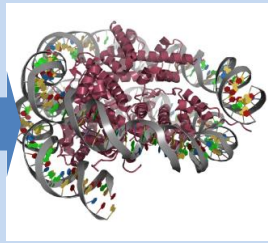
# Εν κατακλείδι

- Η φαρμακογονιδιατική των ψυχιατρικών φαρμάκων ΔΕΝ είναι απλώς ένα πεδίο έρευνας
- Αποτελεί ένα ώριμο πεδίο εφαρμογής στην κλινική πρακτική με **συσσωρευμένη γνώση, απτές οδηγίες εφαρμογής και αποδεδειγμένα κλινικά αποτελέσματα**
- Συμβάλλει στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της φαρμακοθεραπείας
- Συμβάλλει στη βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών

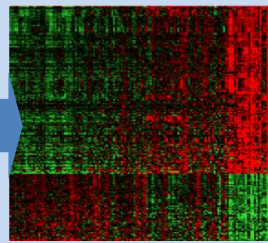
# The Future is «Omics»



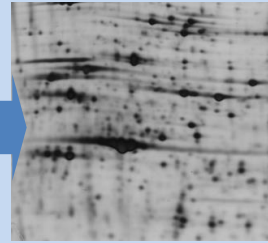
Genome



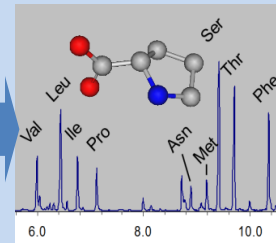
Epigenome



Transcriptome



Proteomics



Metabolomics

**Genomics**

Biomarkers

Family history  
Medical history



**Predicted drug  
response profile**



Assigned diagnosis  
Comorbidities  
Laboratory values  
Medications  
Exposures

Electronic health record (EHR) database  
Therapeutic decision support tools

**Treatment decision**

# Η Ιατρική Ακριβείας στην ψυχιατρική

- Επιγενετικές τροποποιήσεις που σχετίζονται με την εμφάνιση ψυχιατρικών παθήσεων
- Διαφορετικό πρότυπο μεθυλίωσης γονιδίων στον εγκέφαλο σε ασθενείς με κατάθλιψη ή σχιζοφρένεια
- Δράση ψυχιατρικών φαρμάκων σε επιγενετικές τροποποιήσεις
- miRNAs που εμπλέκονται στην εμφάνιση ψυχιατρικών παθήσεων ή στην ανταπόκριση στα ψυχιατρικά φάρμακα

Επιγονιδιωματική

Φαρμακογονιδιωματική

Γονιδιωματική

Διάγνωση

Κατάσταση ασθενών

Άλλα OMICS  
The “Psychiatome”

Άλλα φάρμακα

Αντενδείξεις σε ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, νόσο του Πάρκινσον, γαλουχία, αρρυθμία, άλλες καρδιοπάθειες, μορφές καρκίνου

Τρανσκριπτομική, μεταβολομική, πρωτεϊνομική  
Ταυτοποίηση νέων γενετικών ή μεταβολομικών αλλαγών που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία των ψυχιατρικών παθήσεων ή την ανταπόκριση στα φάρμακα

Ταυτοποίηση προγνωστικών δεικτών ή θεραπευτικών στόχων

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων (αναστολή ή επαγωγή)

Αλληλεπιδράσεις με κάπνισμα, βότανα και συμπληρώματα διατροφής