

CYP2D6: doxepine

2015/2016/2017

AUC = 'area under the concentration-time curve', Cl_{or} = orale klaring, C_{ss} = plasmaconcentratie in steady state, EM = extensive metabolizer, IM = intermediate metabolizer, MR = metabole ratio, NS = niet significant, PM = poor metabolizer, S = significant, UM = ultrarapid metabolizer

Bron	Code	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Koski A et al. A fatal doxepin poisoning associated with a defective CYP2D6 genotype. Am J Forensic Med Pathol 2007;28:259-61.	2 PM: F	Na overlijden van een 43-jarige man werd bloed afgenomen. De plasmaconcentratie doxepine bedroeg 2,4 mg/l (therapeutisch gebied ca. 0,03-0,15 mg/l), die van nordoxepine 2,9 mg/l. Als doodsoorzaak werd fatale doxepine-intoxicatie vastgesteld. MR doxepine/nordoxepine (0,83) was laag vergeleken met 20 andere fatale doxepine-intoxicaties (2,0-75, voor 19 van de 20 vergiftigingen 3,8-75). De man bleek CYP2D6 *3/*4 en CYP2C19 *1/*1. Omdat de lage MR doxepine/nordoxepine niet in overeenstemming is met acute intoxicatie, beschouwen de auteurs het waarschijnlijk dat het defecte CYP2D6-genotype heeft bijgedragen aan de dood, waarschijnlijk door herhaalde hoge doses doxepine.	
ref. 2 Kirchheiner J et al. Impact of the CYP2D6 ultra-rapid metabolizer genotype on doxepin pharmacokinetics and serotonin in platelets. Pharmacogenet Genomics 2005;15:579-87.	3 PM: A UM: A	25 gezonde vrijwilligers (11x EM (7x gendosis 2, 4x gendosis 1,5), 3x PM (gendosis 0), 6x UM (gendosis 3), 5x 'UM' (4x gendosis 2,5, 1x gendosis 2) kregen eenmalig doxepine 75 mg. PM t.o.v. EM: - toename AUC doxepine + nordoxepine van 1061 naar 2291 nmol.uur/l (S met 116%) UM t.o.v. EM: - afname AUC doxepine + nordoxepine van 1061 naar 479 nmol.uur/l (S met 55%) 'UM' t.o.v. EM: - afname AUC doxepine + nordoxepine van 1061 naar 562 nmol.uur/l (S met 47%) Er was een significante negatieve correlatie van de som van de plasmaconcentraties doxepine en nordoxepine met de systolische bloeddruk, maar geen verschil in hartslag, bloeddruk, QTc of sedatie tussen de verschillende CYP2D6-genotypes. NB. De resultaten voor 'UM' zijn in deze samenvatting apart beschreven, omdat het hier voor 20% het genotype n x 0,5 – 1 betreft (gendosis 2). Gendosis 2 is volgens de definitie van het WINAp een EM. NB. Genotypering was voor de allelen *3, *4, *5, *6, *9, *10, *35, *41 en voor genduplicatie van *1, *2, *4, *9, *10 en *41.	AUC doxepine + nordoxepine t.o.v. EM: PM: 216% UM: 45% 'UM': 53%
ref. 3 Grasmader K et al. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations	3	136 patiënten op antidepressiva, waaronder 4 op doxepine (dosis onbekend) werden gegenotypeerd. Van de 4 patiënten op doxepine was er een CYP2D6 PM, de andere drie waren ofwel CYP2D6 IM of EM. Relevante comedicaatie was niet uitgesloten. De gemiddelde dosisgecorrigeerde C_{ss} van doxepine + nordoxepine was 0,27 ng/ml per mg	Plasmaconcentratie doxepine + nordoxepine t.o.v. EM (+ IM):

and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. Eur J Clin Pharmacol 2004;60:329-36.	PM: C	gedoseerde doxepine. Voor de PM was de gecorrigeerde plasmaconcentratie 12% lager dan het gemiddelde. De PM had relevante bijwerkingen.	PM: 88%
ref. 4 Kirchheiner J et al. Contributions of CYP2D6, CYP2C9 and CYP2C19 to the biotransformation of E- and Z-doxepin in healthy volunteers. Pharmacogenetics 2002;12:571-80.	3 PM: A IM: A	42 gezonde vrijwilligers (8x *1/*1, 7x *1/*4, 1x *1/*5, 6x *4/*4, 1x *4/*5, 1x *3/*5; allen CYP2C19 EM en CYP2C9 EM) kregen eenmalig doxepine 75 mg. PM t.o.v. EM: - toename AUC doxepine + AUC _{0-48h} nordoxepine van 1,43 tot 4,15 µmol.uur/l (S met 190%) - afname Cl _{or} doxepine van 6,2 naar 1,4 l/uur per kg (S met 77%) - toename relatieve biologische beschikbaarheid E-doxepine van 0,56 naar 1,00 (S niet berekend; met 79%) IM t.o.v. EM: - toename AUC doxepine + AUC _{0-48h} nordoxepine van 1,43 tot 1,70 µmol.uur/l (S met 19%) - afname Cl _{or} doxepine van 6,2 naar 3,6 l/uur per kg (S met 42%) - toename relatieve biologische beschikbaarheid E-doxepine van 0,56 naar 0,72 (S niet berekend; met 29%) Het verschil in klaring wordt voornamelijk veroorzaakt door een verschil in klaring van de E-isomeer van doxepine. De toegenomen biologische beschikbaarheid wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een afgenomen 'first pass'-effect. NB. Genotypering was voor de allelen *3, *4, *5 en *6 en voor genduplicatie.	conclusie auteurs: "The CYP2D6 polymorphism had a major impact on E-doxepin pharmacokinetics and CYP2D6 PMs might be at an elevated risk for adverse drug effects when treated with common recommended doses." AUC doxepine + nordoxepine t.o.v. EM: PM: 290% IM: 119%
ref. 5 Tacke U et al. Debrisoquine hydroxylation phenotypes of patients with high versus low to normal serum antidepressant concentrations. J Clin Psychopharmacol 1992;12:262-7.	3 PM: AA	4 cases met hoge plasmaconcentraties bij normale doses doxepine werden vergeleken met 4 zorgvuldig geselecteerde controles met lage tot normale plasmaconcentraties. Bij fenotypering bleek 50% van de cases en 0% van de controles PM voor CYP2D6 (S niet bepaald). Verschillen in medicatie op het tijdstip van fenotypering werden niet uitgesloten. NB: genotype onbekend	

Risicogroep	IM met CYP2D6-remmer
-------------	----------------------

Opmerkingen

datum literatuursearch: 15 januari 2008

	Fenotype	Code	Gen-gnm interactie	Actie	Datum
Beslissing projectgroep	PM	3F	Ja	Ja	26 maart 2008
	IM	3A	Ja	Ja	
	UM	3A	Ja	Ja	

Actie Balie	- Bij eerste uitgifte: overleg met apotheker. - Bij vervolgitgifte: lever af. Indien de genetische variatie niet eerder bekend was: overleg met de apotheker.
-------------	--

Actie Apotheker	PM: Adviseer de voorschrijver om de dosering te verlagen tot 40% van de normale dosering en de plasmaconcentratie van doxepine en nordoxepine te monitoren voor het instellen van de onderhoudsdosis.
	IM: Adviseer de voorschrijver om de dosering te verlagen tot 80% van de normale dosering en de plasmaconcentratie van doxepine en nordoxepine te monitoren voor het instellen van de onderhoudsdosis.
	UM: - Adviseer de voorschrijver om een alternatief voor te schrijven volgens de vigerende richtlijnen. Antidepressiva die niet of in mindere mate via CYP2D6 gemetaboliseerd worden zijn bijv. citalopram en sertraline. - Als een alternatief niet mogelijk is: adviseer de voorschrijver om de dosering te verhogen tot 200% van de normale dosering en de plasmaconcentraties van doxepine en nordoxepine te monitoren voor het instellen van de onderhoudsdosering.
Actie Voorschrijver	PM: Idem.
	IM: Idem.
	UM: Idem.
Actie Ziekenhuis	PM: Idem.
	IM: Idem.
	UM: Idem.

Verantwoording keuzes:

Dosisaanpassingen zijn berekend op basis van de AUC of C_{ss} van doxepine + nordoxepine.

PM: Voor PM is een casus van overlijden door doxepine-intoxicatie gemeld, waarbij het defecte genotype waarschijnlijk heeft bijgedragen aan de dood. Aanpassen van de dosering of gebruik van een alternatief is dus gewenst. Het gewogen gemiddelde van berekende dosisaanpassing is een verlaging tot 44% van de normale dosis (34-46% voor twee studies, 114% voor een casus). Dit is vertaald naar een voor de praktijk werkbaar advies van 40%.

IM: Voor IM zijn alleen kinetische effecten bekend, maar naar analogie met PM en op basis van het beperkte therapeutische bereik van doxepine, wordt aanpassing van de dosis geadviseerd. Het gewogen gemiddelde van berekende dosisaanpassing is een verlaging tot 84% van de normale dosis (een studie met 8 personen). Dit is vertaald naar een voor de praktijk werkbaar advies van 80%.

UM: Het gewogen gemiddelde van berekende dosisaanpassing is een verhoging tot 221% van de normale dosis (een studie met 6 personen). Dit is vertaald naar een voor de praktijk werkbaar advies van 200%.
In verband met het ontbreken van kennis over de effecten van hoge concentraties hydroxymetabolieten kan uit voorzorg een alternatief gekozen worden.

Momenteel wordt de betrouwbaarheid van berekening van de dosisaanpassing beperkt doordat niet bekend is welke isomeer de actieve vorm is, terwijl in referentie Kirchheiner 2000 gevonden is dat met name het metabolisme van de E-isomeer wordt beïnvloed door CYP2D6.

Mechanisme:

Doxepine en de actieve metaboliet N-methyldoxepine (nordoxepine) worden door CYP2D6 omgezet in inactieve hydroxymetabolieten. Doxepine wordt voornamelijk door CYP2C19 omgezet in nordoxepine.