

Frågedatum: 2023-11-09

RELIS database 2023; id.nr. 349, LÄIF

E-post: laif@skane.se

Tlf. 046-174620

www.svelic.se

Utredningen som riktar sig till hälso- och sjukvårdspersonal, har utformats utefter tillgänglig litteratur och resurser vid tidpunkten för utredning. Innehållet i utredningen uppdateras inte. Hälso- och sjukvårdspersonal är ansvarig för hur de använder informationen vid rådgivning eller behandling av patienter.

Inverkan av olika Cytokrom p450 enzym på metadons metabolism.

Fråga: Hur metaboliseras metadon? Finns det snabba metaboliserare?

Svar: Produktresumén för Metadon 2care4 anger CYP3A4 som det viktigaste enzymet för metabolismen av metadon, och risk för farmakokinetiska interaktioner uppges således finnas främst vid samtidig behandling med substanser som påverkar CYP3A4 (1). Drugbank Online och Micromedex uppger att metabolismen av metadon huvudsakligen involverar CYP3A4, CYP2B6 och CYP2C19, med mindre inblandning från CYP2D6 och CYP2C9 (2, 3). Båda källorna refererar i första hand produktresuméer från olika länder, som i sin tur verkar baseras på äldre data.

Detta kan vara av betydelse, eftersom tidigare uppfattningar om metadonmetabolismen reviderats något på senare tid (4). Betydelsen av CYP3A4 har i samband med detta tonats ner, inte minst då metadonmetabolismen inte tycks påverkas nämnvärt av CYP3A4-inducerare eller -hämmare (4). Enligt en kohortstudie som undersökte genetiska varianter av CYP3A4 samt dess funktionella aktivitetsnivå under pågående metadonbehandling finns det dock en viss association mellan dessa faktorer och metadonkoncentrationerna i steady state (5), vilket talar för att CYP3A4 ändå spelar en viss roll.

Data från senare år tyder på att det är CYP2B6 som kan vara det kliniskt mest relevanta enzymet för metabolismen av metadon (4). I klinisk vardag är det således angeläget att vara uppmärksam för interaktioner och genetiska polymorfismer som involverar CYP2B6. Tiklopidin till exempel hämmar CYP2B6, medan ritonavir (en hämmare av CYP3A4) förefaller inducera CYP2B6.

Bland genetiska variationer av CYP2B6 verkar särskilt CYP2B6*4 och CYP2B6*6 ha klinisk betydelse. CYP2B6*4 ger upphov till en ovanligt snabb metabolism (och därmed förhållandevis låga metadonnivåer), speciellt bland homozygota bärare. CYP2B6*6 associeras å andra sidan med långsammare metadonmetabolism än vad som ses i genomsnittet (och därmed ökade koncentrationer och behov av lägre doser); i en studie hittades en sänkning av clearance på upp till 45 procent (6) bland homozygota bärare av CYP2B6*6. En översiktsartikel från 2021 rapporterar liknande resultat med minskad respektive ökad clearance av metadon relaterat till olika CYP2B6-genotyper (7). För CYP2B6*6-bärare kan den nedsatta clearance resultera i en ökning av koncentrationen med 30 till 260 % vid given dos (8). Generellt kan man förvänta sig att faktorer som ökar CYP2B6-aktiviteten leder till minskade metadonnivåer, medan faktorer som minskar CYP2B6-aktiviteten ökar

metadonnivåerna.

Det har också diskuterats att minskningar i halveringstiden av metadon, som ses hos vissa individer under de första veckorna efter insatt behandling, skulle kunna bero på en autoinduktion av CYP2B6. Eftersom denna hypotes baseras på in vitro-data är det emellertid svårt att särskilja om denna effekt gäller CYP3A4 eller CYP2B6 eller båda (4).

Baserat på data från två studier (från 2006 respektive 2009) förefaller CYP2C9 och CYP2C19 inte i någon kliniskt viktig utsträckning bidra till metadonmetabolismen (4), även om en senare studie fann lätt ökade metadonkoncentrationer bland individer med låg aktivitet av CYP2C9 eller CYP2C19 (9). En annan studie hittade en mindre koncentrationsskillnad på ungefär 20 % mellan olika CYP2C19-genotyper (10).

Även data som avser betydelsen av CYP2D6 för metadonkoncentrationerna är begränsade. Hos snabba CYP2D6-metaboliserare hittades inte någon påverkan av olika genetiska varianter i en studie (11) medan det rapporterades upp emot 30 procent minskade plasmanivåer bland ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare i en annan (5); punktskattningarna i denna studie baserades dock på ett något svagt statistiskt underlag (5).

Referenser:

1. Läkemedelsverket [Internet]. Uppsala: Läkemedelsverket; 2018. Metadon ApS cG 20 mg; [hämtat 2023-10-30]. Hämtad från: https://docetp.mpa.se/LMF/Metadon%20care4%2020%20mg%2040%20mg%20tablet%20PL_09001bee807a4fe
2. Drugbank Online [Internet]. Alberta: OMx Personal Health Analytics Inc; c 2005. Metadon [hämtat 2023-10-30]. Hämtad från: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00333>
3. Metadon. I: IBM Micromedex® Drugdex® evaluation [Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Watson Health; c 2023 [hämtat 2023-10-30]. Hämtad från: <http://www.micromedexsolutions.com>
4. Kharasch ED. Current Concepts in Methadone Metabolism and Transport. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6(2):125-34.
5. Crettol S, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Gothuey I, et al. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(6):668-81.
6. Kharasch ED, Regina KJ, Blood J, Friedel C. Methadone Pharmacogenetics: CYP2B6 Polymorphisms Determine Plasma Concentrations, Clearance, and Metabolism. *Anesthesiology.* 2015;123(5):1142-53.
7. Langmia IM, Just KS, Yamoune S, Brockmüller J, Masimirembwa C, Stingl JC. CYP2B6 Functional Variability in Drug Metabolism and Exposure Across Populations-Implication for Drug Safety, Dosing, and Individualized Therapy. *Front Genet.* 2021;12:692234.
8. Dennis BB, Bawor M, Thabane L, Sohani Z, Samaan Z. Impact of ABCB1 and CYP2B6 genetic polymorphisms on methadone metabolism, dose and treatment response in patients with opioid addiction: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e86114.
9. Kringen MK, Chalabianloo F, Bernard JP, Bramness JG, Molden E, Høiseth G. Combined Effect of CYP2B6 Genotype and Other Candidate Genes on a Steady-State Serum Concentration of Methadone in Opioid Maintenance Treatment. *Ther Drug Monit.* 2017;39(5):550-5.
10. Wang SC, Ho IK, Tsou HH, Liu SW, Hsiao CF, Chen CH, et al. Functional genetic polymorphisms in CYP2C19 gene in relation to cardiac side effects and treatment dose in a methadone maintenance cohort. *Omics.* 2013;17(10):519-26.
11. Ahmad T, Valentovic MA, Rankin GO. Effects of cytochrome P450 single nucleotide polymorphisms on methadone metabolism and pharmacodynamics. *Biochem Pharmacol.* 2018;153:196-204.

