

Nieuwe toedieningsvorm & nieuwe diagnostiek Clozapine?

Dr. P.K.C. Janssen, Opleider klinische farmacologie en ziekenhuisfarmacie
VieCuri Medisch Centrum Venlo en Universiteit Maastricht



Nieuwe toedieningsvorm & nieuwe diagnostiek Clozapine?

- **Deel 1: clozapine bloedspot**
- De toepasbaarheid van de bloedspot in de dagelijkse praktijk. Toepassing, aanvraag en interpretatie. Wat zijn de verschillen t.o.v. reguliere diagnostiek.
- **Deel 2: het clozapine depot**
- Is er een toekomst voor het clozapinedepot? Wat zijn de mogelijkheden en wat zijn de struikelblokken.



disclosure

- -



Deel 1: clozapine bloedspot



Onderdeel van

Clozapine
thuis



Inhoud

- Inleiding
- Achtergrond
- Situatie nu
- Onderzoeksprotocol
- Eerste resultaten



Clozapine

- Indicatie: schizofrenie en andere therapieresistente psychiatrische stoornissen
- In 2017 in Nederland 14.052 gebruikers van clozapine
- Vanuit het VVGI worden circa 250 patiënten per jaar behandeld met clozapine



In thuissituatie

- - bloedbeeld : hemocue
- - voorspellen metabolisme m.b.v. modelstoffen
- - bloedspot



Voordelen bloedspot

- Minder invasief (vingerprik i.p.v. venapuncties)
- Geen BIG geregistreerde nodig voor afnames
- Alles kan ambulant uitgevoerd worden
- Fenotypering binnen 24 uur



Onderzoeksdoel

- Het doel is om te meten of point-of-care technieken waarmee alle zorg rondom clozapine naar de thuissetting verplaatst wordt, gelijkwaardig is op remissie van schizofrenie bij therapieresistente schizofrene patiënten behandeld met clozapine vergeleken met de traditionele behandeling.



Hypothese

- Patiënt empowerment door verplaatsing van zorg en controle* rondom clozapinetherapie naar de thuissituatie zal leiden tot remissie van schizofrenie. Verplaatsing van zorg naar thuis leidt tot betere zorg, dit wordt primair veroorzaakt door:
 - Een betere compliance aan (farmaco)therapie.
 - Intensievere controle van het FACT team op algehele structuur in de thuissituatie, therapietrouw en persoonlijke verzorging.
 - Farmacotherapie op maat.

*Clozapinespiegels, leuko-diff bepalingen en farmacogenetisch onderzoek



Primaire vraagstelling

- Is gepersonaliseerde clozapinetherapie thuis een gelijkwaardig alternatief op de remissiescore bij therapieresistente schizofrene patiënten behandeld met clozapine?



Clozapine

- 1^e 18 weken: wekelijks leuko- en granulocytenaantal. Vervolgens vierwekelijks (*venapunctie*)
- Regelmatig clozapinespiegels (*venapunctie*)
- Genotypering van CYP enzymen op aanvraag (*venapunctie*)



- Clozapinespiegel
- Leucocyten differentiatie
- Fenotype van de
- Metabolisatieenzymen
-



Dried bloodspot



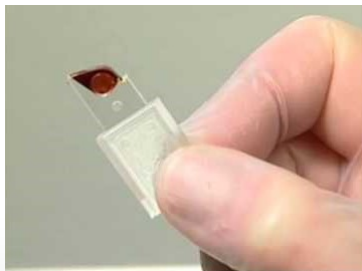
Klassieke venapunctie



Vingerprik

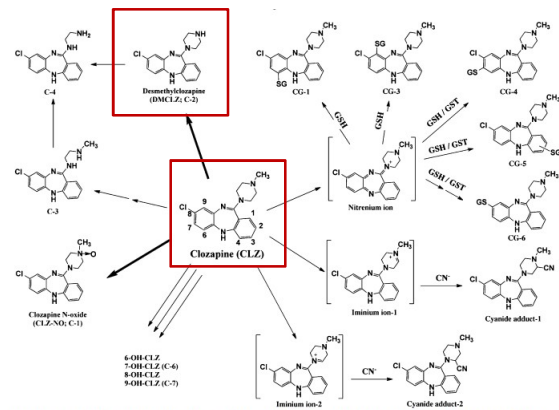
Afname: BIG-geregistreerde zorgverlener	Afname: patiënt zelf
Locatie: zorginstelling	Locatie: thuis

Hemocue



Metabolisme clozapine

- CYP2C19 en CYP1A2 → desmethylclozapine
- CYP2D6 → andere metabolieten



Metabolisme

- De belangrijkste CYP-enzymen
 - CYP1A2
 - CYP2D6
 - CYP2C19
- Spiegel wordt beïnvloed door voeding, roken, geneesmiddelinteracties en genotype
- Nadeel: genotype ≠ fenotype



Het elixer



- CYP2C19
 - Omeprazol → hydroxy-omeprazol
- CYP2D6
 - Dextromethorfan → dextrorfan & inactieve metabolieten 3-hydroxymorfinaan en 3-methoxymorfinaan.
- CYP1A2
 - Coffeïne → theofylline en theobromine
- Moederstoffen + metabolieten terug te vinden in urine
- Receptvrije geneesmiddelen



Hoe ?

- Inname in de avond 100mg coffeine, 36mg dextromethorfan en 20mg omeprazol
- In ochtend afname portie urine
- In laboratorium meten metabolieten en moederstof
- Voorbeeld: CYP1A2



Klassieke venapunctie	Vingerprik
	
Afname: BIG-geregistreeerde zorgverlener	Afname: patient zelf
Locatie: zorginstelling	Locatie: thuis



fenotypering genotypering

- Beïnvloeding omgevingsfactoren activiteit CYP1A2

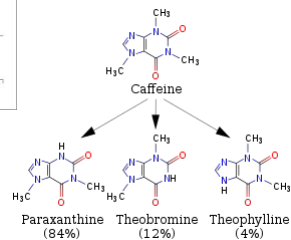
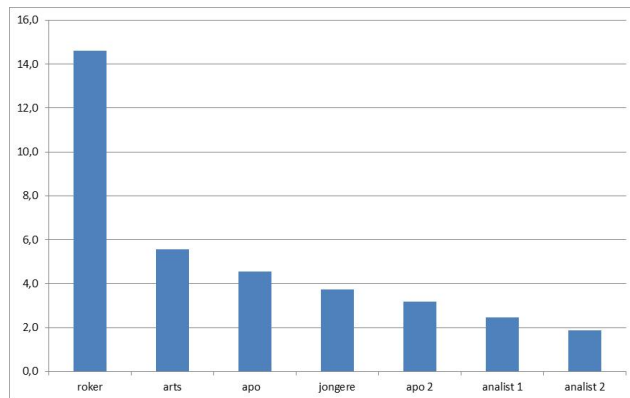


genotypering fenotypering

- Voorbeeld: caffeine
- 1 dag nuchter
- 's avonds inname 100mg caffeine
- 's ochtends urineportie
- Meten lab: caffeine & paraxantine



Verhouding paraxantine:caffeine

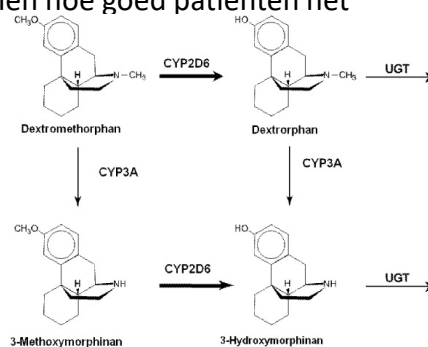


Idee is niet nieuw:

NU.nl:

ROTTERDAM - Een simpele hoestsiroop kan voorspellen hoe borstkankerpatiënten reageren op het veelgebruikte medicijn Tamoxifen. Dat blijkt uit onderzoek van het Erasmus MC.

Onderzoekers van het Erasmus MC hebben ontdekt dat hoestsiropen met de werkzame stof [Dextromethorfan](#) (in Nederland zonder recept verkrijgbaar) kunnen voorspellen hoe goed patiënten het kankermedicijn zullen omzetten



Fenotypering m.b.v. modelstoffen

- Voorspellen metabolisme clozapine m.b.v. fenotypering CYP1A2, 2C19 & 2D6



Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat

- Remissie (PANSS8 score)

Secundaire uitkomstmaat

- Log verhouding moederstof dochterstof (fenotype) versus hoogte clozapine dalspiegel.
 - Log coffeine/ paraxanthine (CYP1A2)
 - Log dextromethorfan/dextrorfan (CYP2D6)
 - Log omeprazol/hydroxy-omeprazol (CYP2C19)
- Patiënttevredenheid middels vragenlijst
- Artstevredenheid middels vragenlijst
- Genotype versus fenotype
 - CYP1A2
 - CYP2D6
 - CYP2C19
- Aantal opnames/ follow up year



Instructie

- Hoe af te nemen?
- <https://www.neoteryx.com/vams-blood-sampling-case-studies-resources-applications>
- <https://www.youtube.com/watch?v=...-YGXcg>



Geregeld

- Subsidie
- Verklaring METC Maastricht
- Lokale verklaring VVGi
- Enthousiaste collega's

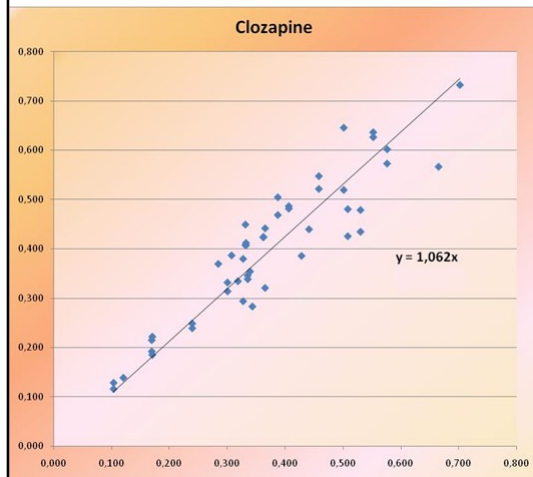


Status 27-11-2020

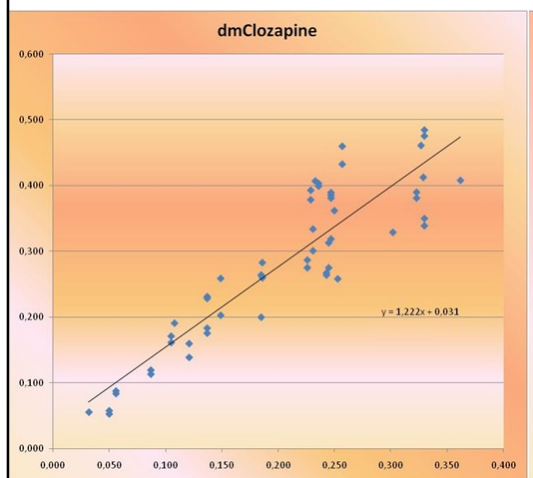
- Eerste patiënten reeds geïncludeerd
- Eerste resultaten gemeten
- Eerste vragenlijsten beoordeeld
- Eerste resultaten bloedspot vergeleken met venapunctie



Clozapine



Dm clozapine



Vervolg

- Onderzoek thans gaande
- Afronding 2021



Deel 2: het clozapine depot

- Is er een toekomst voor het clozapinedepot? Wat zijn de mogelijkheden en wat zijn de struikelblokken.

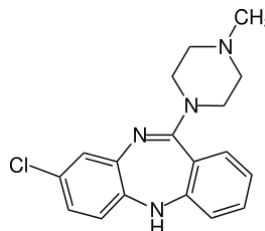


Welke formulering hebben we beschikbaar?



Oplossen Clozapine

- Lost niet op in water
- Lost redelijk op in vet

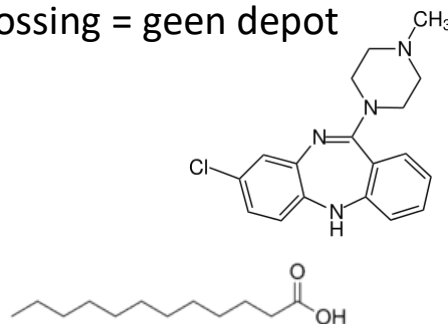


Injectie

- Clozapine injectie
 - Voorheen handelsproduct: Leponex Injektie van Novartis
 - Nu door ZiekenhuisApotheken:
 - Samenstelling Bevat (etiket): clozapine, laurinezuur, butylhydroxyanisol en miglyol.
- Oplosmiddel = Miglyol (olie)
- Conserveermiddel: butylhydroxy-anisol
- Laurinezuur: zorgt voor betere oplosbaarheid
- (bereiden onder N2 gas)

Huidige formulering

- Huidige ampullen: 25mg/ml
- Relatief lage concentratie waardoor relatief groot volume
- Normale oplossing = geen depot



Injectie

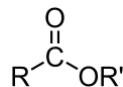
- **Cmax** 0,17mcg/ml (150 mg)
- **Tmax** 6-8u
- **Plasma eiwitbinding** 95%
- **T ½** ca. 21 u
- **Eliminatie** 50% urine 38%faeces

- Bron: Novartis, 2002 (injectie), F-Kompas & SmPC

Aanbevolen standaard route:depot

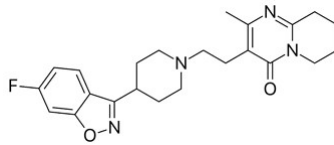
- Verpakken

- Verbinding met vetzuur: over het algemeen als ester. Naamgeving : *moederstof.....oaat.*

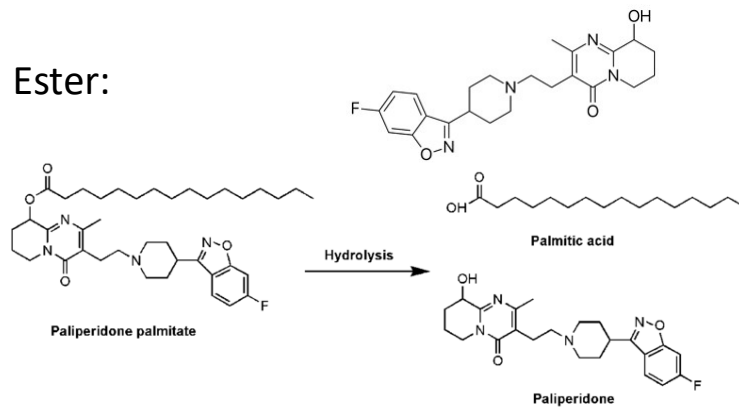


Voorbeeld

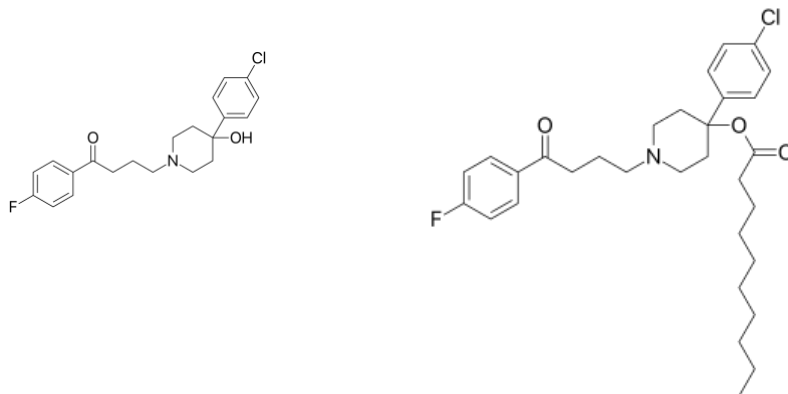
- Verpakken:



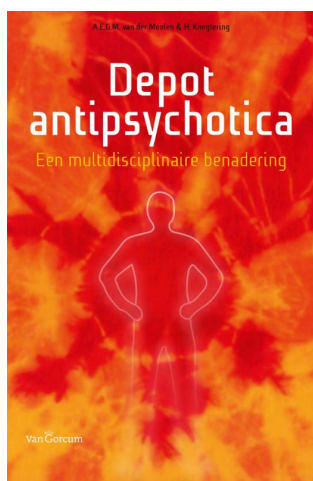
- Ester:



Voorbeeld haldol



Achtergrond info o.a. :



Argumenten m.b.t. clozapinedepot

- Praktisch
- Veiligheid
- Farmaceutisch technisch
- Farmaco kinetisch
- Farmaco dynamisch
- Haalbaarheid

Veiligheid

- Kans op granulocytopenie (3%) en agranulocytose (0,7%)
- voornamelijk in de eerste 18 behandelweken (incidentie 32:100.000 persoonsweken)
- Meest frequent gestelde vraag:
- In geval van depot: wat te doen bij agranulocytose

Technisch

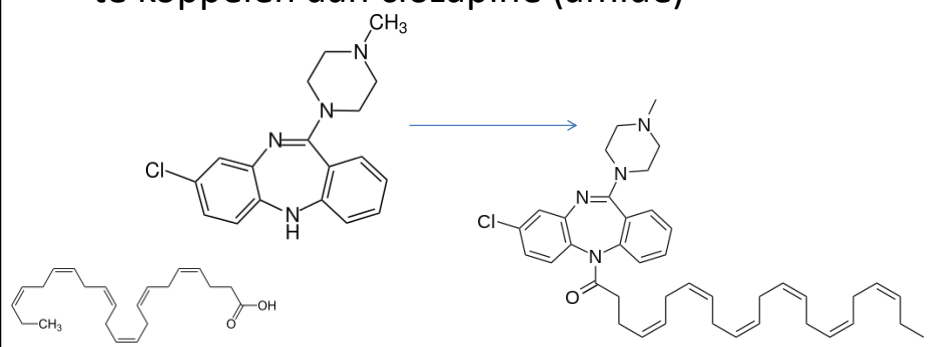
- Is het mogelijk een depotformulering te maken?
- Ja

Clozaprexin

- Ontwikkeling binnen firma Protarga i.s.m. Harvard
- EUROPEAN PATENT SPECIFICATION
- A COVALENT CONJUGATE OF CLOZAPINE WITH A FATTY ACID AND ITS USE FOR TREATING SCHIZOPHRENIA

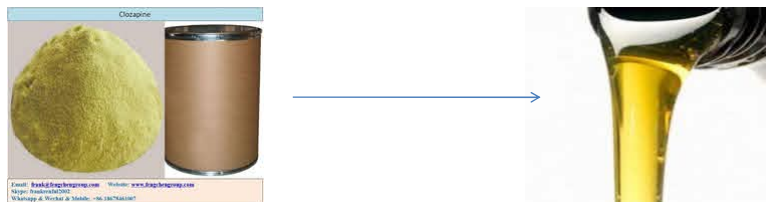
Depot

- Clozaprexin is een gepatenteerde verbinding die wordt gemaakt door het natuurlijke vetzuur Docosahexaeenzuur (DHA) chemisch te koppelen aan clozapine (amide)



clozaprexin

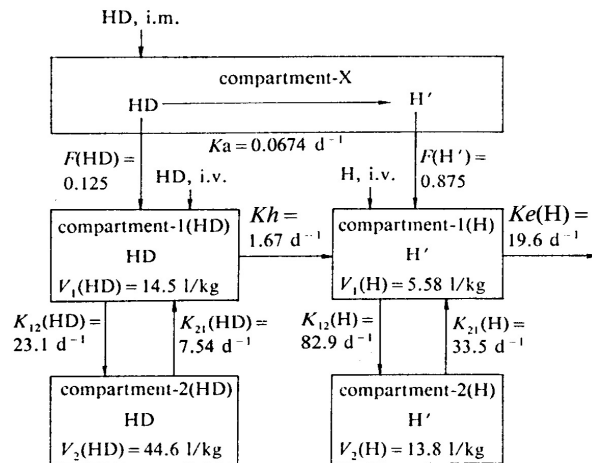
- Olieachtige vloeistof in alle verhoudingen mengbaar met olie
- Oraal toepasbaar
- Toepasbaar als depot



Claim (patentering)

- **[0049]** A long-term sustained release implant also may be used. "Long-term" release, as used herein, means that the implant is constructed and arranged to deliver therapeutic levels of the active ingredient for at least 30 days, and preferably 60 days. Long-term sustained release implants are well known to those of ordinary skill in the art and include some of the release systems described above.

Kinetisch / dynamisch



En toen?

- Luitpold Pharmaceuticals neemt Protarga over
- Verdere ontwikkeling binnen Luitpold is stop gezet

Hoe verder

- Voortzetting ontwikkeltraject zeer omvangrijk

Conclusie

- Potentieel interessante verbinding
- Kan ook oraal worden ingezet
- Haalbaarheid zonder inzet middelen niet waarschijnlijk.



Vragen ?

