

# Dorte Rollmann

## Farmakogenetiske aspekter af død forårsaget af heroin og metadon forgiftning

- Undersøgelse af et retsmedicinsk materiale for forekomst af heroin og metadon forgiftning som dødsårsag og betydningen af farmakogenetiske faktorer

Projektet udføres under det Sundhedsvidenskabelige Fakultet ved Retsmedicinsk Institut og ved Institut for Sundhedstjenesteforskning i tilknytning til forskningsenheden for Klinisk Farmakologi. Professor, overlæge, dr.med. Kim Brøsen fungerer som hovedvejleder. Medvejledere: Professor, dr.med. Jørgen L. Thomsen, Retsmedicinsk Institut, SDU, Overlæge ph.d. Per Damkier, IST, Forskningsenheden for Klinisk Farmakologi, SDU, cand.scient, ph.d. adjunkt Charlotte Brasch Andersen, IST, Forskningsenheden for Klinisk Farmakologi, SDU.

### Baggrund

I Danmark dør godt 200 narkomaner årligt på grund af forgiftning med heroin eller metadon. Misbrug er for de fleste en kronisk uhelbredelig tilstand med en betydelig overdødelighed, sygelighed og i enhver henseende reduceret livskvalitet. Narkotikaafvænning med metadon, buprenorfin eller heroin i kombination med psykologisk og social støtte og sundhedsfaglig rådgivning og behandling har vist sig at reducere kriminaliteten betydeligt, men er samtidig skyld i et betydeligt antal dødsfald.

### Formål

At undersøge om bestemte genetiske varianter hos narkomaner giver øget risiko for at dø af en overdosis med enten morfin eller metadon eller kombinationen. Ved at inkludere en kontrol gruppe af raske forsøgspersoner undersøges om en eventuel ændret gensammensætning blandt de døde narkomaner er et udtryk for en genetisk risiko for at dø af overdosis.

### Metode

I perioden 2009-12 undersøges blod og DNA hos 400 afdøde narkomaner, hvor dødsårsagen er forgiftning med heroin og/eller metadon. Som kontrolpersoner undersøges 400 raske frivillige forsøgspersoner som opnås fra en etableret biobank samt 400 narkomaner, som er i substitutionsbehandling med metadon/buprenorfin ved Rusmiddelcenter, Fyn. Hos disse tre grupper undersøges for relevante enkelt nukleotid polymorfier, (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP) jf. nedenstående:

- *C802T* polymorfien i *UGT2B7* genet, som koder for enzymet glukuronyltransferase, der metaboliserer morfin
- *CYP2B6\*6* og *CYP3A5\*3* polymorfierne i de 2 gener, der koder for de cytokrom P450 enzymer (CYP)enzymer, *CYP2B6* og *CYP3A4/5*, som metaboliserer metadon
- *A118G* polymorfien i *OPRM1* genet som koder for  $\mu$ -opioidreceptoren
- *C3435T* polymorfien i *mdr1* genet, som koder for ABC transporteren P-glykoprotein
- *1947AA* i genet som koder for katekolamin-O-metyltransferase (COMT)

Heroin omdannes organismen til morfin, og blodkoncentrationerne af morfin og metabolitten morfin-6-glukuronid, og blodkoncentrationerne af de to enantiomere af metadon, (R)-metadon og (S)-metadon måles hos alle 2 x 400 narkomaner. Der foretages sammenligning mellem SNP hyppighederne af ovennævnte kandidatgener blandt de døde narkomaner med de levende narkomaner og med de raske forsøgspersoner. Endvidere sammenlignes blodkoncentrationerne af morfin, (R)- og (S)-metadon blandt de døde og de levende narkomaner.

Studiet vil på længere sigt kunne danne grundlag for udvikling af en gentest med henblik på behandlingsvalg ved agonist substitutionsbehandling af narkomaner eller ved anvendelse af metadon og morfin mod smerter.