


Sirkku Ahlström

LT, Anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri
HUS, Leikkaussalit ja tehohoito
HUS Naistenlinikka
sirkku.ahlstrom@hus.fi

Clinical and genetic factors predicting propofol and rocuronium requirements, and post-operative nausea and vomiting

Sirkku Ahlström

Helsingin Yliopisto 24.5.2024

Vastaväittäjä

Professori Miia Turpeinen, Oulun yliopisto

Esitarkastajat

 Dosentti Maija-Liisa Kalliomäki, Tampereen yliopisto
Dosentti Johanna Sistonen, HUSLAB

Kustos

Professori Klaus Olkkola, Helsingin yliopisto

► Rokuroni ja propofoli ovat laajasti käytössä olevia anestesia-aineita. Annostelua ohjaa lähtökohtaisesti potilaan paino, mutta suurta yksilöiden välistä vaihtelua esiintyy. Propofolin annosteluun vaikuttavia tunnistettuja tekijöitä ovat mm. ikä, kriittinen

sairaus, ahdistuneisuus, alkoholin-kulutustottumukset, tupakointi, sukupuoli, etnisyyys, valproaattilääkitys ja sydämen minuuttivirtaus (1–10). Nykykäsityksen mukaan propofolin yksi vaikutuskohteista on keskushermoston GABA_A-reseptorit (11). On kuitenkin todettu, että kuten inhalatioanesteeteilla, myös propofolilla on todennäköisesti useita vaikutuskohteita (12, 13). Propofoli metaboloituu pääasiassa maksassa UDP-glukuronosyyli transferaasin sekä CYP2B6- ja CYP2C9-isoentsyymien kautta (1). Sydämen minuuttivirtaus vaikuttaa sekä kliinisen vaikutuksen alkuun että puhdistumaan. Perimän osuutta yksilöiden välisessä annosvaihtelussa on tutkittu tunnettujen vaikutuskohteiden, kuten GABA_A-reseptoria koodaavien geenien ja farmakokinetiikkaan vaikuttavien proteiinien geenien alueilta, mutta näiden kandidaattigeenitutkimusten tulokset ovat olleet epä johdonmukaisia.

Rokuronin tunnettu vaikutuskohde on hermo-lihasliitoksessa, jossa se sitoutuu postsynaptiseen nikotiini-reseptoriin. Rokuroni erittyy muuttomattomana sapen (> 70 %) ja virtsan (10–25 %) kautta (14). Tutkimukset ovat osoittaneet, että rokuroni on ligandi kolangiosyyteissä sijaitseville

OATP (organic anion transporter polypeptide) kuljetusproteiineille (15). Yksilöiden välisiä eroja annostelussa on yritetty selittää iällä, sukupuolella, sairauksilla, maksan verenkierron muutoksilla, tupakoinnilla ja etnisyydellä (16–21). Geeneissä esiintyvän vaihtelun osuutta yksilöiden välisissä eroissa on tutkittu muutamissa pienissä aineistoissa.

Anestesian jälkeen keskimäärin joka kolmas potilas kärsii leikkauksen jälkeisestä pahoinvoinnista ja oksentelusta (PONV). Riskiryhmissä esiintyvyys voi olla jopa neljä viidestä potilaasta (22). PONV on nykytiedon valossa monitekijäinen ja syntyy vaikuttavat niin yksilön ominaisuudet kuin anestesiaan ja kirurgiaan liittyvät tekijät. PONV:n riskitekijöiden tunnistaminen auttaisi kohdentamaan ennaltaehkäisevää lääkitystä. Tunnistettuja tekijöitä ovat mm. leikkauksen jälkeiset opioidit, inhalaatioanesteetit, aiempi PONV tai taipumus matkapahoinvointiin, tupakoimattomuus, anestesian kesto yli 60 minuuttia, gynekologinen leikkaus ja naissukupuoli (23–25). Yksilön herkkyyttä PONV:lle on yritetty selittää tutkimalla mm. tunnettujen välittäjäainereseptoreita koodaavia geenejä. Mahdollisia selittäviä tekijöitä on noussut esiin

Väitöskirja

Clinical and genetic factors predicting propofol and rocuronium requirements, and post-operative nausea and vomiting

Osatyöt

- I Ahlström S, Bergman P, Jokela R, Ottensmann L, Ahola-Olli A, Pirinen M, Olkkola KT, Kaunisto MA, Kalso E. First genome-wide association study on rocuronium dose requirements shows association with SLC10A2. *Br J Anaesth*. 2021 May;126(5):949-957.
- II Ahlström SE, Bergman PH, Jokela RM, Olkkola KT, Kaunisto MA, Kalso EA. Clinical and genetic factors associated with post-operative nausea and vomiting after propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023 Sep;67(8):1018-1027.
- III Ahlström S, Reiterä P, Jokela R, Olkkola KT, Kaunisto MA, Kalso E. Influence of Clinical and Genetic Factors on Propofol Dose Requirements: A Genome-wide Association Study. *Anesthesiology*. 2024 Aug 1;141(2):300-312.

serotoniini-, dopamiini-, neurokiniini 1-, muskariini- ja myy-opioidireseptori-järjestelmistä.

Tavoitteet

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kartoittaa kliinisiä ja geneettisiä tekijöitä, jotka voisivat ennustaa rokuroinin (osatyö I) ja propofolin (osatyö III) tarvetta leikkauksen aikana, sekä ennakoita PONV:ia (osatyö II). Monimuuttujamallinnuksella selvitettiin ensin kliinisten tekijöiden osuutta. Perimässä esiintyvän vaihtelun osuutta kartoitettiin genomien laajuisella assosiaatiotutkimuksella (GWAS), joka on hypoteeseista vapaa tutkimusmenetelmä geneettisten riskitekijöiden tunnistamiseen. Arvioiden mukaan 99,6 % ihmisten perimästä on identtistä ja loput 0,6 % selittää yhdessä ympäristötekijöiden kanssa yksilölliset ominaisuutemme. GWAS-tutkimuksessa analysoidaan kattavasti perimässä esiintyviä yhden emäksen vaihdoksia (SNP eli ”snippi”, engl. single nucleotide polymorphism), jotka voivat selittää jopa 80 % yksilöiden ominaisuuksista kuten alttiudesta sairauksille (26).

Aineisto ja menetelmät

Väitöskirjan potilasaineisto on 1 000 rintasyöpäleikkauksessa ollut naista (BrePainGen) (27). Yleisanestesia ja intubaatio toteutettiin propofolilla, remifentaniililla ja rokuronilla. Anestesian päätteeksi kaikki potilaat saivat PONV:ia ehkäisevän lääkityksen (ondansetroni ja droperidoli). PONV-oireita seurattiin useassa aikapisteessä seitsemänteen leikkauksen jälkeiseen päivään asti. DNA-näyte eristettiin verinäytteestä ja genotyyppi suoritettiin mikrosirutekniikalla (Illumina BeadChip). Kliiniset muuttujat (lineaarinen (osatyöt I ja III) tai logistinen (osatyö II) regressiomalli) huomioitiin GWAS-analysissä arvioitaessa perimän vaikutusta.

Tulokset

Osatyössä I (918 potilasta) ikä, BMI, ASA-luokka ja anestesian aikana kulu-



Oikealta: Ohjaaja dos. Mari Kaunisto, vastaväittäjä prof. Miia Turpeinen, väitellyt Sirkku Ahlström, ohjaaja ja kustos prof. Klaus Olkkola, prof. Eija Kalso ja ohjaaja dos. Ritva Jokela. Kuva: Juhani Törnqvist; 24.5.2024.

nut propofolimäärä olivat yhteydessä rokuroinin kulutukseen. GWAS tunnisti alueen lähellä geeniä *SLCO1A2*, jonka SNP:t yhdessä kliinisten tekijöiden kanssa selittivät 41 % rokuroinin annosvaihtelusta. Osatyössä II (815 potilasta) 35 %:lla potilaista oli PONV:ia jossain vaiheessa 7 päivän seuranta-aikana. Leikkauksen jälkeen ensimmäisten 2–24 tunnin aikana PONV:ia oli 23 %:lla potilaista. Ikä, ASA-luokka, heräämössä kulunut oksikodonin määrä, aiempi leikkauksen jälkeinen pahoinvointi ja oksentelu ja matkapahoinvointitaiipumus ennustivat PONV:ia. GWAS (187 tapausta ja 628 verrokkaa) ei tuottanut tilastollisesti merkitseviä assosiaatioita signaaleja, mutta tunnisti 6 perimän kohtaa, joilla oli suuntaa antava yhteys PONV:iin. Aiemmin tutkituista perinnöllisistä tekijöistä SNP lähellä dopamiinireseptoria koodaavaa geeniä (*DRD2*) toistui PONV:ia ennustavana tekijänä. Osatyössä III (926 potilasta) BMI, tupakointi, alkoholinkulutustottumukset, remifentaniilin kulutus leikkauksen aikana ja keskimääräinen entropia-arvo anestesian aikana selittivät propofolin kulutusta anestesian aikana. GWAS yhdisti propofolin kulutukseen 2 perimän aluetta: SNP:t lähellä geenejä *ROBO3/FEZ1* ja *NALCN* (sodium leak channel). Lisäksi geenillä *KCNJ2* (Kir2.1; potassium inwardly rectifying channel) havaittiin lähes tilastollisesti merkitsevä yhteys kulutukseen. Osatyössä III ei havaittu yhteyttä aiemmin raportoituhiin propofolin farmakokinetiikkaan assosioituneisiin SNP:eihin.

Pohdinta ja johtopäätökset

Rokuroini on keskipitkävaikutteinen hermo-lihasliitoksen salpaaja, jonka kliinisessä vaikutusajassa on suurta yksilöiden välistä vaihtelua ja lääkevaikutuksen monitorointi on turvallisuuden kannalta välttämätöntä. Rokuroinin kulutus yhdistyi *SLCO1A2*-geenin koodaamaan kuljettajaproteiiniin OATP1A2, jota ilmenee mm. maksassa. Osatyössä tunnistetut perimän kohdat vähensivät rokuroinin kulutusta eli pienempi annos riitti saavuttamaan toivotun vaikutuksen. OATP1A2 osallistuu aineiden erittämiseen sappeen. Geenin sisäisen vaihtelun vaikutusmekanismia kuljetusproteiinin toimintoihin ei vielä tunneta.

PONV vaatii edelleen huomiotamme. Tässäkin tutkimuksessa kolmesta PONV:ia ehkäisevästä lääkityksestä huolimatta noin joka viides poti sitä silti. Aiemmin julkaistut ja kliinisessä käytössä vakiintuneet riskiä arvioivat työkalut saivat tässäkin työssä vahvistusta. Osatyön II asetelmalla pyrittiin tutkimaan niiden potilaiden perimää, jotka saavat PONV:n ennaltaehkäisevästä lääkityksestä huolimatta. Genomin laajuisesti merkitseviä PONV:ia ennustavia geneettisiä tekijöitä ei tunnistettu, mutta dopamiinireseptoriin ja PONV:iin välinen suuntaa antava yhteys havaittiin.

Mikään tunnettu propofolin metaboliaan osallistuva tai sen kohdereseptoreja koodaava geeni ei vaikuttanut ennustavan yksilöiden välistä vaihtelua propofolin tarpeessa. >>

Osatyö III yhdisti kuitenkin muita gee-nejä propofolin kulutukseen: geenit *ROBO3* ja *FEZ1* tunnetaan rooleis-taan hermosolujen välisten yhteyk-sien muodostumisen säätelijöinä ja *FEZ1* näyttää yhdistyvän myös välit-täjäaineiden vapautumiskoneistoon (SNARE proteiinit) (28, 29). Hiirillä on osoitettu, että sammuttamalla *fez1* geeni, hiiret muuttuvat hyperaktiivisi- ja reagoivat muihin hiiriin verrattu-na poikkeavasti psykostimulantteihin (30). *NALCN* ja *KCNJ2* koodaavat ionikanavia muodostavia proteiineja, jotka säätelevät solukalvon jännitettä. Kummankin kanavan on hiirillä osoi-tettu olevan välttämätön, sillä eläimet menehtyvät pian syntymän jälkeen ilman näitä geenejä (31, 32). Eläinmal-leilla on myös havaittu, että mutaatiot *NALCN*-kanavakompleksissa vaikutta-vat herkkyyteen inhalaatioanestee-teille sekä etanolille (33). Kir-kanava-perheeseen kuuluvien kanavien tiedetään mm. välittävän opioidien klii-nistä vaikutusta (GIRK) ja yhdistyvän GABAB-reseptorien vaikutuksiin (34, 35). Osatyössä III tunnistettujen gee-nien roolia ja tärkeyttä propofoliantes-tesiaassa on jatkossa syytä tutkia lisää.

Lopuksi

GWAS-tutkimusten merkitystä pohdittiin osatyötä III käsitelleessä pääkirjoituksessa (36). Kirjoitukses-sa tuotiin hyvin esiin GWAS-töiden potentiaali tilanteissa, joissa tulokset eivät sovikaan aiempiin hypoteeseihin biologisista mekanismeista tutkitun ilmiön taustalla. Tällöin tulokset voivat antaa uusia ideoita jatkotutkimuksille ja laajentaa ymmärrystämme ilmiöstä. Tulevaisuudessa tämän väitöskirjan osatöiden kaltaisten tutkimusten pohjalta voi tehdä meta-analyseja ja tarkempia selvityksiä esimerkiksi gee-nien ilmentymisestä ja epigenetiikas-ta. Lisätiedon karttuessa toivottavasti tämänkin väitöskirjan tulokset saavat vielä lisää merkitystä. ■

Viitteet

- Sahinovic MM, Struys M, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(12):1539-58.
- Cortínez LI, Anderson BJ, Penna A, Olivares L, Muñoz HR, Holford NH, et al. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model. *Br J Anaesth.* 2010;105(4):448-56.
- Maranets I, Kain ZN. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth Analg.* 1999;89(6):1346-51.
- Fassoulaki A, Farinotti R, Servin F, Desmonts JM. Chronic alcoholism increases the induction dose of propofol in humans. *Anesth Analg.* 1993;77(3):553-6.
- Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, Bertrand D, Tassonyi E, Tramèr MR. The effect of cigarette smoking on the hypnotic efficacy of propofol. *Anaesthesia.* 2006;61(9):826-31.
- Loryan I, Lindqvist M, Johansson I, Hiratsuka M, van der Heiden I, van Schaik RH, et al. Influence of sex on propofol metabolism, a pilot study: implications for propofol anaesthesia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(4):397-406.
- Ortolani O, Conti A, Chan YK, Sie MY, Ong GS. Comparison of propofol consumption and recovery time in Caucasians from Italy, with Chinese, Malays and Indians from Malaysia. *Anaesth Intensive Care.* 2004;32(2):250-5.
- Schneider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 1999;90(6):1502-16.
- Upton RN, Ludbrook GL, Grant C, Martinez AM. Cardiac output is a determinant of the initial concentrations of propofol after short-infusion administration. *Anesth Analg.* 1999;89(3):545-52.
- Ouchi K, Sugiyama K. Required propofol dose for anesthesia and time to emerge are affected by the use of antiepileptics: prospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:34.
- Patten D, Foxon GR, Martin KF, Halliwell RF. An electrophysiological study of the effects of propofol on native neuronal ligand-gated ion channels. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001;28(5-6):451-8.
- Tang P, Eckenhoff R. Recent progress on the molecular pharmacology of propofol. *F1000Res.* 2018;7:123.
- Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med.* 2003;348(21):2110-24.
- Proost JH, Eriksson LI, Mirakhor RK, Roest G, Wierda JM. Urinary, biliary and faecal excretion of rocuronium in humans. *British journal of anaesthesia.* 2000;85(5):717-23.
- Zhou Y, Yuan J, Li Z, Wang Z, Cheng D, Du Y, et al. Genetic polymorphisms and function of the organic anion-transporting polypeptide 1A2 and its clinical relevance in drug disposition. *Pharmacology.* 2015;95(3-4):201-8.
- Arain SR, Kern S, Ficke DJ, Ebert TJ. Variability of duration of action of neuromuscular-blocking drugs in elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2005;49(3):312-5.
- Xue FS, Tong SY, Liao X, Liu JH, An G, Luo LK. Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. *Anesthesia and Analgesia.* 1997;85(3):667-71.
- Liu Y, Cao W, Liu Y, Wang Y, Lang R, Yue Y, et al. Changes in duration of action of rocuronium following decrease in hepatic blood flow during pneumoperitoneum for laparoscopic gynaecological surgery. *BMC anesthesiology.* 2017;17(1):45-017-0335-1.
- Rautoma P, Svartling N. Smoking increases the requirement for rocuronium. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie.* 1998;45(7):651-4.
- Dahaba AA, Perelman SI, Moskowitz DM, Bennett HL, Shander A, Xiao Z, et al. Geographic regional differences in rocuronium bromide dose-response relation and time course of action: an overlooked factor in determining recommended dosage. *Anesthesiology.* 2006;104(5):950-3.
- Weibel S, Rücker G, Eberhart LH, Pace NL, Hartl HM, Jordan OL, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):Cd012859.
- Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology.* 1999;91(3):693-700.
- Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia.* 1997;52(5):443-9.
- Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *British journal of anaesthesia.* 2002;88(5):659-68.
- Roberts R, Wells GA, Stewart AF, Dandona S, Chen L. The genome-wide association study-a new era for common polygenic disorders. *Journal of cardiovascular translational research.* 2010;3(3):173-82.
- Kaunisto MA, Jokela R, Tallgren M, Kambur O, Tikkanen E, Tasmuth T, et al. Pain in 1,000 women treated for breast cancer: a prospective study of pain sensitivity and postoperative pain. *Anesthesiology.* 2013;119(6):1410-21.
- Bademosi AT, Steeves J, Karunanithi S, Zalucki OH, Gormal RS, Liu S, et al. Trapping of Syntaxin1a in Presynaptic Nanoclusters by a Clinically Relevant General Anesthetic. *Cell Rep.* 2018;22(2):427-40.
- Maturana AD, Fujita T, Kuroda S. Functions of fasciculation and elongation protein zeta-1 (FEZ1) in the brain. *ScientificWorldJournal.* 2010;10:1646-54.
- Sakae N, Yamasaki N, Kitaichi K, Fukuda T, Yamada M, Yoshikawa H, et al. Mice lacking the schizophrenia-associated protein FEZ1 manifest hyperactivity and enhanced responsiveness to psychostimulants. *Hum Mol Genet.* 2008;17(20):3191-203.
- Lu B, Su Y, Das S, Liu J, Xia J, Ren D. The neuronal channel NALCN contributes resting sodium permeability and is required for normal respiratory rhythm. *Cell.* 2007;129(2):371-83.
- Zaritsky JJ, Eckman DM, Wellman GC, Nelson MT, Schwarz TL. Targeted disruption of Kir2.1 and Kir2.2 genes reveals the essential role of the inwardly rectifying K(+) current in K(+)-mediated vasodilation. *Circ Res.* 2000;87(2):160-6.
- Cochet-Bissuel M, Lory P, Monteil A. The sodium leak channel, NALCN, in health and disease. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:132.
- Torreccilla M, Marker CL, Cintora SC, Stoffel M, Williams JT, Wickman K. G-protein-gated potassium channels containing Kir3.2 and Kir3.3 subunits mediate the acute inhibitory effects of opioids on locus ceruleus neurons. *J Neurosci.* 2002;22(11):4328-34.
- Rossi P, Mapelli L, Roggeri L, Gall D, de Kerchove d'Exaerde A, Schiffmann SN, et al. Inhibition of constitutive inward rectifier currents in cerebellar granule cells by pharmacological and synaptic activation of GABA receptors. *Eur J Neurosci.* 2006;24(2):419-32.
- Sleigh JW, Morgan PG. Are Genome-wide Association Studies Worth the Trouble? *Anesthesiology.* 2024;141(2):214-6.