

Farmacogenetica comp

Van de psychiatrische patiënten reageert 20 tot 40 % onvoldoende op antidepressiva of antipsychotica. Mogelijk is dit te wijten aan genetische polymorfismen in metabolisme of receptoractiviteit. Genotypering kan helpen het juiste geneesmiddel en de juiste dosering te bepalen. De apotheker kan een rol spelen als farmacogenetisch consulent.

Tekst | H. Mulder, A.C.G. Egberts en F.W. Wilmink

Psychofarmaca worden vaak gebruikt bij psychiatrische patiënten. De respons op deze geneesmiddelen is variabel; ongeveer 20 tot 40 % van de psychiatrische patiënten reageert onvoldoende op de ingestelde behandeling. Bij psychofarmaca duurt het vaak enige weken voordat de balans tussen werking en bijwerking geëvalueerd kan worden. Doordat de therapie zo traag effect sorteert en door de hoge incidentie van bijwerkingen, lopen psychiatrische patiënten een hoog risico te stoppen met het voorgeschreven antidepressivum of antipsychoticum.

Individualiseren

De variabele respons suggereert dat farmacogenetica een instrument kan zijn om de behandeling met psychofarmaca te individualiseren. Farmacogenetica richt zich op de vraag of en in welke mate genetische variatie de respons op geneesmiddelen kan verklaren en voorspellen bij individuele patiënten. Genetische variatie wordt polymorfisme genoemd indien de variatie voorkomt bij meer dan 1 % van de totale populatie. Zulke polymorfismen kunnen vastgesteld worden met een genotypering, waarbij het DNA van een persoon wordt onderzocht op specifieke variaties. Het vaststellen van relevante genotypes voordat gestart wordt met een farmacotherapeutische behandeling, zou een individueel advies op maat mogelijk maken voor de keuze van een geneesmiddel en de bijpassende dosering.

Een deel van de variatie in werkzaamheid van psychofarmaca wordt veroorzaakt door

verschillen in hun metabolisme. Met name de enzymen van de cytochroom-P450-familie kennen diverse polymorfismen. Behalve door verschillen in farmacokinetiek, kan variabiliteit in de respons op geneesmiddelen ook verklaard worden door genetische variatie in factoren die de farmacodynamiek bepalen, zoals de receptoren waarop een geneesmiddel aangrijpt. Wij hebben onderzocht in hoeverre polymorfismen in de genen voor het cytochroom P450 2D6 (CYP2D6) en voor de serotonine-2C-receptor (HTR2C) geassocieerd zijn met een ontoereikende respons (onvoldoende respons, te veel bijwerkingen) op farmacotherapie in de dagelijkse psychiatrische praktijk.

Metabolisme

CYP2D6-polymorfismen verdelen een normale populatie in een aantal fenotypische categorieën. Bij de groep met normaal metabolisme (de zogenaamde *extensive metabolisers*, EM's) is de afbraakcapaciteit normaal. Bij de groep met vertraagd metabolisme (*poor metabolisers*, PM's) is sprake van een genotype met twee mutante allelen die een niet-functionerend enzym opleveren. Ten slotte is er een groep waarbij het metabolisme is versneld door duplicatie van het gen voor CYP2D6: de *ultrarapid metabolisers* (UM's). In een kaukasische populatie is ongeveer 5-10 % PM en 1-10 % UM. Het metabolisme van een EM vertoont grote spreiding, waarbij soms nog de categorie van *intermediate metabolisers* (IM's) onderscheiden wordt, met een afbraakcapaciteit die ligt tussen die van EM's en PM's.



Typing van de genen voor cytochroom P450 2D6 en/of de serotonine-2C-receptor zou de respons op antidepressiva en/of antipsychotica kunnen verbeteren.

Ons onderzoek toonde aan dat ongeveer de helft van de psychiatrische (52 %), psychogeriatrische (49 %) en geriatrische (46 %) patiënten minimaal één geneesmiddel gebruikte dat primair door CYP2D6 werd afgebroken. Van alle geneesmiddelen die werden afgebroken door CYP2D6, was 62 % een antidepressivum of een antipsychoticum. Dit suggereert dat populaties die behandeld

enseert variaties



ties dan bij het EM-genotype. Daarnaast was het risico op een plasmaconcentratie buiten het therapeutisch venster hoger bij PM's en IM's dan bij EM's. Er werd geen duidelijke associatie gevonden tussen CYP2D6-genotype en plasmaconcentraties van antipsychotica. Naast een associatie met bloedspiegels werd ook gevonden dat PM's voor CYP2D6 moeilijker ingesteld worden op de juiste psychiatrische farmacotherapie. Het CYP2D6-genotype PM was geassocieerd met frequenter switchen en meer doseringswijzigingen van antidepressiva dan EM's. Bij antipsychoticagebruikers werd een associatie gevonden tussen het CYP2D6-genotype PM en doseringswijzigingen, maar geen associatie met de frequentie van switchen.

Een mogelijke verklaring voor dit laatste resultaat zou kunnen zijn dat psychiaters extrapiramidale stoornissen (parkinsonisme, acathisie, dystonie) liever behandelen met anticholinergica dan te switchen naar een ander antipsychoticum. Deze hypothese werd bevestigd toen we bij patiënten die behandeld werden met antipsychotica, een associatie vonden tussen het CYP2D6-genotype PM en frequentere behandeling met anticholinergica. Bij psychiatrische patiënten worden anticholinergica bijna uitsluitend toegepast voor de behandeling van extrapiramidale stoornissen. Therapie met anticholinergica kan dan ook worden beschouwd als een valide marker voor extrapiramidale stoornissen.

De resultaten van dit onderzoek suggereren dat CYP2D6-genotypering in staat kan zijn gehospitaliseerde patiënten te identificeren die een verhoogd risico hebben op een ontoereikende respons op zowel antidepressiva als antipsychotica.

HTR2C-gen

Polymorfismen in het HTR2C-gen zijn interessant omdat ze geassocieerd zijn met zowel de respons op antipsychotica als met gewichtstoename en metabole stoornissen die door antipsychotica worden geïnduceerd. Wij vonden een verband tussen HTR2C-polymorfismen en een verhoogd risico op

obesitas en het metabool syndroom bij gebruikers van antipsychotica. De risico's op obesitas en metabool syndroom waren met name verhoogd bij dragers van een variant allel in een intrageen HTR2C-polymorfisme (allel rs1414334 C). Het verhoogde risico op het metabool syndroom werd gerepliceerd in een gepoolde analyse met een onafhankelijke onderzoekspopulatie. Het replicatieonderzoek liet bovendien zien dat rs1414334 C met name geassocieerd was met het metabool syndroom bij gebruikers van clozapine of risperidon.

Voor beide polymorfismen (CYP2D6 en HTR2C) zijn associaties gevonden met een verhoogd risico op onvoldoende respons op en/of bijwerkingen van psychofarmaca. De resultaten wekken de suggestie dat het vaststellen van deze genotypes voorafgaand aan de instelling op farmacotherapie de behandeling van individuele patiënten kan verbeteren. Toekomstig onderzoek zal moeten aantonen of genotypering voorafgaand aan het starten van farmacotherapie van psychiatrische patiënten daadwerkelijk de behandeling verbetert. Apothekers kunnen een belangrijke rol spelen bij het interpreteren van farmacogenetische uitslagen in de dagelijkse klinische praktijk. Om dit te realiseren is van belang dat universiteiten en KNMP investeren in farmacogenetische kennis van apothekers.

H. Mulder: Afdeling Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht; Afdeling klinische farmacie, Wilhelmina Ziekenhuis, Assen.
A.C.G. Egberts: Afdeling Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht; Afdeling klinische farmacie, UMC Utrecht.
F.W. Wilmlink: GGZ-Drenthe, Assen.
Dit artikel is gebaseerd op het proefschrift CYP2D6 and HTR2C polymorphisms in psychiatric pharmacotherapy van H. Mulder. De promotie is voorzien op 2 juli 2007, met A.C.G. Egberts als promotor en F.W. Wilmlink als co-promotor.
Correspondentie: Hans Mulder, hans.mulder@wza.nl.

worden met deze middelen, waarschijnlijk het meest profiteren van CYP2D6-genotypering.

Farmacokinetische polymorfismen, zoals CYP2D6, dragen met name de belofte met zich mee dat ze bijwerkingen kunnen voorspellen die samenhangen met de plasmaconcentratie en de dosering. Voor antidepressiva bleken de CYP2D6-genotypen PM en IM geassocieerd met hogere plasmaconcentra-