

Juiste dosis psychofarmacon dankzij genetisch profieltest

Iedereen die psychiatrische medicatie krijgt, zou standaard moeten worden getest op genetische polymorfismen, stelt hoogleraar farmacogenetica Ron van Schaik. “*Poor metabolizers* hebben een lagere dosis antipsychoticum of antidepressivum nodig, soms maar 30% van de normale dosering.”

Auteur **Marc de Leeuw**

“Kennis van het genetisch profiel kan helpen om psychofarmaca beter in te stellen”, zegt Ron van Schaik, hoogleraar farmacogenetica aan de Erasmus Universiteit in Rotterdam, die op 28 maart zijn oratie uitsprak. “Zo’n 10% van de bevolking is een *poor metabolizer* (PM) voor CYP2D6. PM’s hebben een lagere dosis antipsychoticum of antidepressivum nodig, soms maar 30% van de normale dosering. Een normale dosering zou in dat geval de kans op bijwerkingen verhogen.” Anderzijds is een hogere dosering nodig bij een ultrarapid metabolizers (UM), 2-3% van de bevolking die als gevolg van een CYP2D6-genverdubbeling een hoge enzymactiviteit heeft. Dat verklaart waarom behandelaars en patiënten soms tobben met de juiste instelling van medicatie, zegt Van Schaik. “Het

Erasmus MC beschikt over een farmacogenetisch laboratorium voor de bepaling van genetische profielen. Vanuit het hele land krijgen we aanvragen. Geregeld krijg ik na een test opgeluchte reacties van patiënten en/of behandelaars. Ze zijn blij dat ze nu weten dat door een afwijkend metabolisme de medicatie zo lastig was in te stellen.”

CYP2D6

Van alle geneesmiddelen wordt 20% afgebroken door CYP2D6. Met name antipsychotica en antidepressiva zijn voor het metabolisme afhankelijk van dit enzym (zie kader). Andere enzymen die een rol spelen zijn CYP2C19 en CYP3A4. De inactivering en klaring van het tricyclische antidepressivum imipramine is bijvoorbeeld afhankelijk van CYP2D6-activiteit. Eerst zet CYP2C19 imipramine om in zijn actieve metaboliet desipramine, dat wordt vervolgens geïnactiveerd door CYP2D6 [1]. Voor de van het DNA afgeleide fenotypes van CYP2D6 (PM, *intermediate metabolizer* (IM) en UM) gelden de volgende doseringsaanpassingen bij imipramine (KNMP Kennisbank):

- PM: 30% van de standaarddosering;
- IM: 70% van de standaarddosering;
- UM: dosisverhoging tot 170%.

Bij CYP2C19-polymorfismen is bij PM een verlaging van de imipraminedosis tot 70% aan te bevelen, bij IM en UM is dat niet nodig. Genetica beïnvloedt ook de werking van lithium, gebruikt ter preventie van manische en depressieve episodes bij bipolaire stoornis. Van Schaik wijst op een recente studie

KNMP Kennisbank geeft dosisaanpassingen

De KNMP Kennisbank geeft voor een groot aantal psychiatrische geneesmiddelen een doseeradvies bij genetische polymorfismen. Zo luidt het advies om bij PM voor CYP2D6 risperidon te vermijden en de doses van haloperidol en zuclopentixol te halveren.

Ook bij een groot aantal antidepressiva gelden dosisaanpassingen. Enkele voorbeelden: de dosering van amitriptyline wordt bij PM, IM en UM (CYP2D6) respectievelijk 50%, 60% en 125% van de normale dosering. De dosering van citalopram blijft bij alle fenotypen van CYP2D6 ongewijzigd. Alleen bij UM voor CYP2c19 geldt een dosisaanpassing van 125%. Mirtazapine blijft ongewijzigd. Bij clomipramine geldt een doseringsaanpassing van 70%, 70% en 150% bij respectievelijk PM, IM en UM voor CYP2D6.

Voor meer achtergronden zie www.erasmusmc.nl/farmacogenetica.



PROF. DR. RON VAN SCHAIK IN HET FARMACOGENETISCH LABORATORIUM VAN HET ERASMUS MC: "PATIËNTEN EN BEHANDELAARS ZIJN BLIJ ALS ZE WETEN WAAROM DE MEDICATIE ZO LASTIG WAS IN TE STELLEN."

waaruit blijkt dat genetische polymorfismen van het GADL1-gen verband houden met de respons van bipolaire I-stoornis (minstens één doorgemaakte manische episode) op onderhoudstherapie met lithium. De aanwezigheid van twee *single nucleotide polymorphisms* (SNP's), rs17026688 en rs17026651, voorspelt met 93% zekerheid dat de patiënt een goede respons zal hebben op lithium [2]. Het bedrijf Medimate ontwikkelde het MiniLab voor de bepaling van de lithiumspiegel. Hiermee kunnen mensen in de apotheek of wellicht ook thuis hun lithiumspiegel bepalen [3].

Stel dat dergelijke tests ook beschikbaar komen voor andere psychofarmaca, is bepaling van polymorfismen dan nog wel nodig?

"Ja. Farmacogenetisch onderzoek helpt om de spiegel sneller binnen het therapeutisch venster te krijgen. Een bloedspiegelmeting is altijd achteraf, vaak is er tijd nodig voor deze waarde stabiel is. Als je vooraf weet dat iemand een PM is, kun je meteen met een lagere dosering starten. Een klein beetje bloed of speeksel is al voldoende voor een test." Deze bepalingen worden gedaan in negen klinische centra in Nederland (www.erfelijkheid.nl).

Van Schaik verwacht dat een goede instelling van de medicatie de therapietrouw zal verbeteren. "Hoe vaker wordt geswitcht naar een ander geneesmiddel wegens bijwerkingen, hoe groter de kans op therapietrouw."

Voor de kosten hoeft een genetische profilering niet te worden gelaten. "Het testen van vijftien variaties van CYP2D6 bijvoorbeeld, kost ongeveer €180 per persoon. Deze informatie is vervolgens levenslang bruikbaar."

Aripiprazol

Farmacogenetica speelt ook een rol bij schizofrenie. Van Schaik vertelt over een 51-jarige vrouw met deze aandoening die onvoldoende reageerde op aripiprazol. "De dosering werd verhoogd van 15 naar 30 mg per dag. Binnen twee weken gaf dit progressieve symptomen van lethargie en geheugenverlies. De bloedspiegel was extreem hoog (2990 ng/ml), zevenmaal hoger dan verwacht bij deze dosering. Farmacogenetische analyse wees uit dat de patiënt een PM was voor CYP2D6 (genotype CYP2D6 *4/*4: twee inactieve allelen van CYP2D6). Dit verklaarde de extreem hoge spiegels. De KNMP Kennisbank geeft het advies bij patiënten met dit genotype om maar maximaal 10 mg aripiprazol per dag te geven."

Of genetica ook een rol heeft bij agressie of suïcide door antidepressivumgebruik, is nog niet duidelijk, zegt Van Schaik. "Maar uit onderzoek blijkt dat bij suïcides het CYP2D6-UM-fenotype tienmaal vaker voorkomt dan in de algehele bevolking [4]. Onduidelijk is of inadequate behandeling door een te lage spiegel de oorzaak is." ■

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

**HET TESTEN
VAN VIJFTIEN
VARIATIES VAN
CYP2D6 KOST
€180 PER
PERSOON**

- 1 Schenk PW, Van Fessem MAC, Verploegh-van Rij S, et al. Association of graded allele-specific changes in CYP2D6 function with imipramine dose requirement in a large group of depressed patients. *Mol Psychiatry* 2008;13(6):597-605.
- 2 Chen CH, Lee CS, Lee TM, et al. Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. *N Engl J Med* 2013;370(2):119-128.
- 3 Bos E. Bloedprik ondersteunt nieuwe generatie medicatiebewaking. *Pharm Weekbl* 2014;149(13):10-12.
- 4 Zackrisson AL, Lindblom B en Ahlner J. High frequency of occurrence of CYP2D6 gene duplication/multiplication indicating ultrarapid metabolism among suicide cases. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(3):354-9.