

CYP1A2-genotype: geen invloed op effect van roken bij clozapine en olanzapine

Antipsychotica: invloed CYP1A2

Auteurs **Mandy van Rhenen en Marga Nijenhuis**, Geneesmiddel Informatie Centrum

CYP1A2 is nauw betrokken bij het metabolisme van clozapine. De belangrijkste genvarianten van CYP1A2 blijken echter geen invloed te hebben op de plasmaconcentratie van clozapine.

Clozapine wordt gebruikt bij therapieresistente schizofrenie. Daarbij is *therapeutic drug monitoring* noodzakelijk om te hoge spiegels te voorkomen. De plasmaconcentratie is namelijk niet goed te voorspellen op basis van de dosering.

Niet-genetische factoren

CYP1A2 wordt onder andere beïnvloed door roken, voeding en geneesmiddelen (zie tabel) [1]. Ook het geslacht is relevant: mannen (80 kg) hebben een richtdosering clozapine van 325 mg per dag versus 265 mg voor vrouwen (70 kg). Door CYP1A2 te remmen kan het benodigde aantal tabletten clozapine verlaagd worden. In de praktijk gebeurt dit door clozapine te combineren met fluvoxamine [3].

Roken

Roken induceert CYP1A2, dat clozapine en olanzapine omzet in inactieve metabolieten. Hierdoor hebben rokers een hogere dosis clozapine en olanzapine nodig dan niet-rokers.

Bij het stoppen met roken stijgt de plasmaconcentratie van clozapine sterk. Een studie bij elf patiënten constateerde een gemiddelde stijging van 72% van de clozapineconcentratie [2]. Het aantal sigaretten per dag had geen invloed op de grootte van het effect op clozapine en olanzapine, bleek uit een andere studie met 73 patiënten (80% roker).

Aangezien niemand minder dan zeven sigaretten rookte, is onbekend of bij minder sigaretten ook maximale inductie optreedt. Bij gelijke doses clozapine of olanzapine hadden rokers een 50% lagere plasmaconcentratie dan niet-rokers [4]. Noemenswaardig is dat niet nicotine de inductie van CYP1A2 veroorzaakt, maar de verbrandingsproducten van tabak. Nicotinepleisters hebben dus geen effect op clozapine [5].

Genetische varianten CYP1A2

CYP1A2 heeft twee veel voorkomende genvarianten: *1F en *1A. Bij een andere stof die wordt afgebroken door CYP1A2 (coffeïne) is gevonden dat *1F het effect van roken versterkt.

De werkgroep Farmacogenetica van de KNMP heeft de huidige literatuur over het effect van variaties in CYP1A2 voor zowel clozapine als olanzapine beoordeeld. Onverwacht bleek er voor clozapine en olanzapine geen verschil te zijn tussen *1F en *1A. Dit geldt voor zowel rokers als niet-rokers.

Daarentegen werden voor clozapine wel aanwijzingen gevonden dat de genetische variant *1C tot hogere plasmaconcentraties leidt. *1C komt echter weinig voor in Nederland. Naar

schatting is 2% van de Nederlandse bevolking heterozygoot voor *1C en 0,01% homozygoot. Voor olanzapine waren er geen aanwijzingen voor een effect van *1C [6].

Bovenstaande betekent dat bepaling van het CYP1A2-genotype voor olanzapine nooit zinvol is, omdat de uitkomst geen extra informatie geeft. Voor clozapine kan het eventueel alleen zinvol zijn om een ongewoon lage dosisbehoefte te verklaren. Het CYP1A2-genotype beïnvloedt het effect van het stoppen of starten met roken in ieder geval niet. ■

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

| voedsel dat CYP1A2 induceert | |
|-------------------------------------|------------------|
| verschillende oliën | pizza |
| paprika | sla |
| verschillende kruiden | appel |
| cornflakes | pompoenzaden |
| pasta | parmezaanse kaas |
| sojabloem | wortels |
| tomaat | geroosterd vlees |
| (gegrilde) vis | koolsoorten |
| geneesmiddelen die CYP1A2 induceren | |
| omeprazol | carbamazepine |
| CYP1A2-remmers | |
| fluvoxamine | ciprofloxacine |
| koffie | |

INDUCTIE EN REMMING VAN CYP1A2 [1,2]

Personalia

Masterdiploma: H. Aharouay, I. van der Bijl, J. Bongers, L. van den Boogerd, C.W. Cheung, E. Cramer, A.L. van Dapperen, L. Debets, M.E. Doeve, A. Egberts, A. el Farissi, P.L. Gilberts, C.M.J. de Groot, F. Hasrat, L.P.J. Hendriks, L.M. Henricks, S.A. Hoogerwerf, S. Huang, N.A. Janssen, S. Kazemi, N. Kelleci, M. Kokkelink, S.S.W. van Kraaij, S.Y.H. Lambooi, J.H.M. van Lanen, J. Liang, H. Maagdenberg, F. Maassen, M.C.A. Mathijsen, A.C. van de Meent, H. Meijer, E.S. Mense, M.A.C. van Mulken, H. Nawzad, S. Niciatia, W. Pannekoek, M.E. Plantenga, M.J.M. van Ras, G.W. Roest, A.H. Rongen, J.J.M. Rood, S.J. Schalkwijk, M. Seyen, T.J.L. Smeets, N.M.D. van Stavel, S. Steeman, R. Stemkens, J.H.L.C. Tse, H. van der Velden, I.T.W. de Veth, A.C. van der Vossen, A.H.M. de Vries Schultink, G. Yasar, S.L. Zborowski.

Literatuur

- 1 KNMP. Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica-CYP1A2. Geraadpleegd op de KNMP Kennisbank. Laatste wijziging: 12 december 2013.
- 2 Bersani FS et al. Factors affecting interindividual differences in clozapine response: a review and case report. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2011; 26:177-87.
- 3 NVZA. Therapeutic drug monitoring-monografie: clozapine. Versie 3, oktober 2012 [definitief].
- 4 Haslemo T et al. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:1049-53.
- 5 Lucas C et al. Smoking and drug interactions. *Aust prescr* 2013; 36:102-4.
- 6 G-Standaard. Farmacogenetica bestand, adviezen CYP1A2-clozapine en CYP1A2-olanzapine. Geraadpleegd op de KNMP Kennisbank. Datum beslissing werkgroep: 11 november 2013.