

Farmacogenetica in de psychiatrie



Roos van Westrhenen

Dr. R. van Westrhenen, psychiater en klinisch farmacoloog, MD, PhD, hoofdonderzoeker (coördinator) PSY-PGx, Horizon2020; hoofd Polikliniek Farmacogenetica Parnassia/ PsyQ; onderzoeker, Universiteit Maastricht, Maastricht; universitair hoofddocent, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN), King's College Londen, Verenigd Koninkrijk

Samenvatting

Bij patiënten, die problemen hebben gehad bij het gebruik van antidepressiva en/of kan farmacogenetisch onderzoek worden overwogen. Met problemen worden met name bijwerkingen bedoeld, maar ook als er sprake is van (beperkte)effectiviteit. Er zijn in Nederland 16 ziekenhuislaboratoria waar genotyperingen in het kader van de patiëntenzorg worden verricht en men kan zich het beste in verbinding stellen met het eigen laboratorium of dichtstbijzijnde centrum voor aanvragen van de testen (zie ref. 2 voor een overzicht en contactgegevens). Op dit moment wordt aangeraden om voor mensen die problemen hebben gehad bij het gebruik van psychofarmaca alleen CYP2C19 en CYP2D6 te bepalen. Afhankelijk van de psychofarmacahistorie van de individuele patiënt heeft het in individuele gevallen mogelijk toegevoegde waarde om ook CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4 te bepalen.¹ De uitslagen van de genotypering kunnen vertaald worden in klinische acties met behulp van doseringsadviezen die staan beschreven in de Leidraad *Farmacogenetica van de NVvP*.¹ In dit artikel wordt er nader ingegaan op de toepassing en plaatsbepaling van farmacogenetisch onderzoek in de psychiatrie. Alhoewel er binnen de KNMP initiatieven zijn om de apothekers direct aan patiënten genotyperingen te laten aanbieden, is enige terughoudendheid op zijn plaats en zou dit het beste in samenspraak met de voorschrijvend arts kunnen gebeuren.

• Wat weten we?

De werkgroep Farmacogenetica van de KNMP, die actief is sinds 2005, heeft een groot aantal richtlijnen opgesteld voor de keuze en de dosering van psychofarmaca in aanwezigheid van farmacogenetische varianten bij patiënten.

• Wat is er nieuw?

In 2020 werd de Leidraad Farmacogenetica in de dagelijkse psychiatrische praktijk¹ geautoriseerd door de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). Hierin worden onder andere antwoorden gegeven op de meest voorkomende vragen over farmacogenetisch onderzoek in de psychiatrie.

• Wat betekent dit voor mijn dagelijkse praktijk?

Op dit moment wordt aangeraden om voor mensen die problemen hebben gehad bij het gebruik van psychofarmaca alleen CYP2C19 en CYP2D6 te bepalen. Alhoewel er binnen de KNMP initiatieven zijn om de apothekers direct aan patiënten genotyperingen te laten aanbieden, is enige terughoudendheid op zijn plaats en zou dit het beste in samenspraak met de voorschrijvend arts kunnen gebeuren.

Inleiding

Farmacogenetica is een vakgebied dat zich bezighoudt met de invloed van genetische variaties in het DNA op het effect van geneesmiddelen. Deze variaties kunnen leiden tot verschillen in de activiteit van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren. Het doel van farmacogenetica is met kennis van variaties in het DNA te verklaren waarom geneesmiddelen bij sommige mensen veel bijwerkingen geven en/of bij sommige mensen niet of nauwelijks werken. Farmacogenetica wordt in Nederland steeds vaker toegepast. De werkgroep Farmacogenetica van de KNMP, die actief is sinds 2005, heeft een groot aantal richtlijnen opgesteld voor de keuze en de dosering van psychofarmaca in aanwezigheid van farmacogenetische varianten bij patiënten.² Deze adviezen zijn opgenomen in verschillende elektronische patiëntendossiers, waardoor het mogelijk is farmacogenetische adviezen te krijgen bij het voorschrijven van psychofarmaca. Ook patiënten komen regelmatig met vragen over farmacogenetica.

Op dit moment worden in Nederland, als het gaat om patiënten die psychofarmaca gebruiken, voornamelijk genotyperingen gedaan voor genen die coderen voor de zogenaamde cytochroom P450-enzymen (CYP), die betrokken zijn bij de metabolisering van geneesmiddelen. Het gaat hierbij in de psychiatrie voornamelijk over CYP2D6 en CYP2C19. De genotypen van beide genen worden vertaald in voorspelde normale metabolizer (NM), intermediaire metabolizer (IM), slechte metabolizer (PM), of ultrasnelle metabolizer (UM). Voor de CYP2D6- en CYP2C19-enzymen zijn al geruime tijd medicatieadviezen onder andere voor psychofarmaca beschikbaar en geïntegreerd in de voorschrijfsystemen en apotheeksystemen. Daarnaast zijn de uitgebreide adviezen inclusief onderbouwing beschikbaar voor leden van de KNMP via een afgeschermd digitale omgeving, de KNMP Kennisbank.³ Zorgverleners die geen toegang hebben tot de KNMP Kennisbank en geen gebruik kunnen maken van de contra-indicatiemodule in hun informatiesysteem, hebben toegang tot de actuele medicatieadviezen via een vrij toegankelijke Engelstalige pdf-file op de KNMP-website (www.knmp.nl, zoekterm 'pharmacogenetic guidelines'). Daar is echter niet gemakkelijk snel informatie te vinden.

In de leidraad¹ worden adviezen gegeven voor de (mede) behandelaar van patiënten met een stemmings-, angst-, en/of psychotische stoornis, die antidepressiva of anti-psychotica (gaan) gebruiken. In deze leidraad beperken we ons tot genetische variaties in CYP-enzymen die relevant zijn voor de farmacokinetiek. Op dit moment leidt het onderzoek naar genetische variatie in farmacodynamische determinanten, zoals transporters en receptoren, nog niet tot concrete aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk. Mutaties in het DNA coderend voor eiwitten, zoals HLA*1502, die kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen bij

gebruik van de stemmingsstabiliserende anti-epileptica carbamazepine en lamotrigine vallen vooralsnog ook buiten deze leidraad. Mogelijk worden deze onderwerpen bij een herziening van de leidraad wel meegenomen.

Wanneer farmacogenetisch onderzoek aanvragen?

Het aantal prospectieve klinische onderzoeken waarin de waarde van een farmacogeneticageleide behandeling is onderzocht in vergelijking met standaard farmacotherapie-behandeling is beperkt en de beschikbare studies hebben methodologische beperkingen.^{4,5} Er is geen onderzoek uitgevoerd waarin is gekeken naar de toegevoegde waarde van een farmacogenetische bepaling in aanvulling op de bestaande praktijk, waarbij – bij sommige geneesmiddelen – een grote rol is weggelegd voor *therapeutic drug monitoring* (TDM). Er werden daarnaast geen prospectieve studies gevonden waarbij genotypering voorafgaand aan starten met een psychofarmacon bij patiënten met een psychiatrische stoornis is vergeleken met de situatie waarin medicatie wordt gestart en (eventueel) bij bijwerkingen of onvoldoende respons op de medicatie genotypering wordt uitgevoerd. Het is daarom nog niet mogelijk een algemeen geldend advies te geven om standaard grote groepen patiënten die psychofarmaca (gaan) gebruiken te genotypen. In specifieke situaties kan het wel zinvol zijn om farmacogenetisch onderzoek uit te voeren. Het inzetten van genotypering kan zinvol zijn bij patiënten met ernstigere bijwerkingen dan verwacht of bij onvoldoende effectiviteit van farmacotherapie, waarbij er een reële kans is dat dit te maken heeft met afwijkingen in de afbraakcapaciteit van enzymen. Dit is bijvoorbeeld het geval indien een patiënt op meerdere geneesmiddelen onverwacht heeft gereageerd die via hetzelfde enzym worden gemetaboliseerd. Ook als er een eerstegraads familielid is met ernstige bijwerkingen op een lage dosering van hetzelfde geneesmiddel kan dit een reden zijn voor een aanvraag.

Samenvatting Leidraad Farmacogenetica in de psychiatrie

Het is belangrijk genotypering alleen te overwegen bij patiënten die antidepressiva of antipsychotica hebben gebruikt en wanneer er sprake is van bijwerkingen of ineffectiviteit na het starten van behandeling met een SSRI of SNRI, waarvoor in de KNMP Kennisbank een farmacogenetisch medicatieadvies aanwezig is. Dit geldt met name als de patiënt bijwerkingen of ineffectiviteit heeft ervaren bij meerdere geneesmiddelen met een vergelijkbaar CYP-metabolisme. Voor tricyclische antidepressiva (TCA's) geldt: als er sprake is van afwijkende bloedspiegels bij behandeling met een TCA, zoals opvallend hoge spiegels bij lage dosering of lage spiegels bij hoge dosering. Bij bijwerkingen en/of ineffectiviteit worden eerst bloedspiegels bepaald alvorens eventueel tot genotypering wordt overgegaan.^{3,4}

Aanvragen van genotyperingen

Farmacogenetisch onderzoek kan door artsen aangevraagd worden via vrijwel alle klinisch chemische laboratoria. Niet alle laboratoria verrichten zelf dit onderzoek, maar zullen het onderzoek dan uitbesteden aan laboratoria die dit onderzoek wel uitvoeren. Een overzicht van laboratoria die farmacogenetisch onderzoek uitvoeren is te vinden op www.farmacogenetica.nl. Indien nodig, kan met een deskundige overlegd worden welke genenbepaling zinvol is. Het aanvragen van testen bij commerciële aanbieders wordt vooralsnog afgeraden, omdat de kwaliteit van de genotypering niet altijd transparant is en de interpretatie van zowel het genotype als de advisering ten aanzien van de gebruikte geneesmiddelen kan afwijken van de Nederlandse adviezen en tot verwarring kan leiden. De zorg rondom farmacogenetica valt onder medische zorg en de financiering is geregeld in de Zorgverzekeringswet (Zvw), voor patiënten tot 18 jaar in de Jeugdwet, en voor langdurig opgenomen patiënten in de Wet langdurige zorg (Wlz). De verzekeraar vergoedt echter voor zover bekend farmacogenetica alleen als het wordt aangevraagd door een medisch specialist of een huisarts op medische indicatie.

Wat aan te vragen?

In de leidraad wordt alleen advies gegeven over genetische variatie in CYP-enzymen die relevant zijn voor de farmacokinetiek. Op dit moment leidt het onderzoek naar genetische variatie in farmacodynamische determinanten, zoals transporters en receptoren, nog niet tot concrete aanbevelingen voor de dagelijkse psychiatrische praktijk. Zoals eerder aangegeven zijn voor CYP2D6 en CYP2C19 al geruime tijd medicatieadviezen beschikbaar. Alleen bepaling van deze genen wordt dus aangeraden. De Kennisbank van de KNMP maakt voor de opgestelde doseringsadviezen gebruik van uitgebreid beschikbare literatuur met veelal farmacokinetische studies met bloedspiegels als eindpunten. Voor verschillende antidepressiva en antipsychotica is voor een aantal middelen geconcludeerd dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is om op basis van het genotype alternatieve doseringen voor te stellen. Deze adviezen zijn wereldwijd overgenomen vanwege gedegen wetenschappelijke onderbouwing.⁶

Er is vooralsnog geen evidentie voor het belang van bepaling van CYP1A2, CYP3A4 en CYP2C9 bij patiënten die psychofarmaca gebruiken. Overweeg genotypering van CYP1A2, CYP2C9 en/of CYP3A4 alleen na grondige farmacologische analyse en/of overleg met een klinisch farmacoloog of (ziekenhuis)apotheker met ervaring op het gebied van de farmacogenetica.

Vertaling van de uitslag van farmacogenetisch onderzoek naar de klinische praktijk voor eerste en tweede lijn

Het is essentieel de uitslag van farmacogenetisch onderzoek vast te leggen in het patiëntendossier en, mits

toegestaan door de patiënt, te delen met andere zorgverleners, omdat een eventuele variatie in enzymactiviteit ook voor andere (somatische) geneesmiddelen van belang kan zijn. Vanaf het moment dat informatie beschikbaar is over het farmacogenetisch profiel van een patiënt, kan deze gebruikt worden voor het selecteren en doseren van reeds gebruikte medicatie en nieuw voor te schrijven medicatie. Overweeg een aanpassing van de startdosering bij het starten van geneesmiddelen waarvoor in de KNMP Kennisbank een doseeradvies beschikbaar is op basis van een bekend genotype.

Vanuit de werkgroep Farmacogenetica van de KNMP zijn medicatieadviezen opgesteld voor verschillende groepen psychofarmaca, waaronder de antidepressiva en antipsychotica. Daarbij wordt soms aangeraden de dosering aan te passen of een ander middel te kiezen. Er zijn ook middelen beoordeeld waarbij geen aanpassing van de dosis nodig is gebleken.

Medicatieadviezen zijn beschikbaar voor:³

- antidepressiva: amitriptyline, citalopram, clomipramine, doxepine, escitalopram, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline, venlafaxine;
- antipsychotica: aripiprazol, brexpiprazol, haloperidol, pimozide, risperidon, zuclopentixol.

Er is (momenteel) onvoldoende/geen onderbouwing voor een advies voor aanpassing van de therapie op basis van farmacogenetica voor de:

- antidepressiva: duloxetine, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, moclobemide;
- antipsychotica: clozapine, flufenazine, flupentixol, olanzapine, quetiapine.¹

Update selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

In een recent gepubliceerde update van de Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) werden de gen-geneesmiddelinteracties gepresenteerd tussen de genen CYP2C19 en CYP2D6 en antidepressiva van het type selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI).⁶ Dosisaanbevelingen werden verkregen op basis van een gestructureerde analyse van gepubliceerde wetenschappelijke literatuur.

In deze publicatie geeft de DPWG aan, dat bij CYP2C19-PM-patiënten de dosis *escitalopram* niet hoger zijn mag dan 50% van de normale maximale dosis. Bij CYP2C19-IM-patiënten is dit 75% van de normale maximumdosis. Escitalopram dient te worden vermeden bij UM-patiënten.

Bij CYP2C19-PM-patiënten mag de dosis *citalopram* de 50% van de normale maximumdosis niet overschrijden. Bij CYP2C19-IM-patiënten is dit 70% (65-75%) van de normale

maximumdosis. In tegenstelling tot escitalopram is geen actie nodig voor CYP2C19-UM-patiënten.

Bij CYP2C19-PM-patiënten mag de dosis sertraline niet hoger zijn dan 37,5% van de normale maximale dosis. Er is geen actie nodig voor CYP2C19-IM- en -UM-patiënten.

Bij CYP2D6-UM-patiënten moet paroxetine worden vermeden. Er is geen actie nodig voor CYP2D6-PM-en -IM-patiënten. Er is ook geen actie nodig voor de andere gen-geneesmiddelcombinaties.

Klinische effecten (toename van bijwerkingen of afname van de werkzaamheid) ontbreken voor deze andere gen-geneesmiddelcombinaties. DPWG classificeert CYP2C19-genotypering vóór de start van escitalopram, citalopram en sertraline, en CYP2D6 genotypering vóór de start van paroxetine als 'potentieel gunstig' voor de voorspelling van toxiciteit/effectiviteit.

Plaatsbepaling

Naast genotyperingen in ziekenhuislaboratoria worden genotyperingen *direct to consumers* aangeboden door commerciële partijen. Deze partijen testen ook voor allerlei andere genen (zoals SERT, COMT etc.) waarvoor nog weinig klinische evidentie is dat dit ook daadwerkelijk leidt tot betere farmacotherapie.⁶ De aanbevelingen die meegeleverd worden snijden vaak weinig hout en kunnen tot verwarring leiden bij de patiënt. Het is niet nodig om deze route te bewandelen, omdat er in Nederland uitstekende voorzieningen zijn om dit, waar nodig, in de reguliere zorg te doen.

Hoewel er binnen de KNMP initiatieven zijn om de apothekers direct aan patiënten genotyperingen te laten aanbieden, is enige terughoudendheid op zijn plaats. Antidepressiva dienen alleen te worden voorgeschreven aan patiënten met ernstigere depressies en alleen in combinatie met andere behandelinterventies, waaronder gesprekken met focus op bibliografie, psycho-educatie, activatie en lichaamsbeweging.

De inschatting of het om een ernstigere depressie gaat, moet door een arts gebeuren en ook voor de evaluatie is een objectief klinisch oordeel door een arts belangrijk.

Wat betreft antipsychotica moet nog meer voorzichtigheid worden betracht, aangezien die ook veelvuldig off label worden voorgeschreven, wat niet de voorkeur geniet. De balans tussen werkzaamheid en bijwerkingen luistert nauw. Het is niet verstandig dat de patiënt dat alleen met een apotheker bespreekt en dat op grond daarvan beslissingen worden genomen over medicatieaanpassingen. Ook kan het zinvol zijn om de diagnose te laten heroverwogen door een clinicus, als medicatie niet werkzaam is. Dat apothekers een patiënt attenderen op de mogelijkheden van farmacogenetisch onderzoek bij beperkte effectiviteit en/of bijwerkingen lijkt gunstig, maar zou het beste in samenwerking met de voorschrijvend arts kunnen gebeuren door gezamenlijke afstemming.

Literatuur

- 1 NVvP. Leidraad Farmacogenetica voor de dagelijkse psychiatrische praktijk (Leidraad farmacogenetica voor de dagelijkse psychiatrische praktijk.pdf (2).pdf).
- 2 www.kennisbank.knmp.nl
- 3 Westrhenen R van, Schaik R van, Gelder T van, et al. Policy and practice review: A First guideline on the use of pharmacogenetics in clinical psychiatry. *Frontiers in Pharmacology* 2021. doi.org/10.3389/fphar.2021.640032.
- 4 Westrhenen R van, Ingelman-Sundberg M. Editorial. From Trial and Error to Individualised Pharmacogenomics-Based Pharmacotherapy in Psychiatry. *Front Pharmacol.*, 22 September 2021 (Frontiers | Editorial: From Trial and Error to Individualised Pharmacogenomics-Based Pharmacotherapy in Psychiatry | Pharmacology (frontiersin.org)).
- 5 www.cpic.org
- 6 Nijenhuis M, Brouwer J, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) Guideline for the Gene-Drug Interaction between CYP2C19 and CYP2D6 and SSRIs. *Eur J of Human Gen nov* 2021 <https://doi.org/10.1038/s41431-021-01004-7>.

Financiële banden: de auteur ontving financiering van de Europese Unie onder het Horizon2020-programma voor het PSY-PGx-project.grant agreement No. 945151; de auteur is lid van de Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG); de auteur is vaste docent bij PsyFar en Schola Medica.