

‘Doe vaker farmacogenetische test’

19 APRIL 2021

Noortje van Herwaarden

Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:C4814



Wereldwijd heeft een groot deel van de bevolking een afwijkende activiteit van de leverenzymen CYP2D6 of CYP2C19, die betrokken zijn bij de metabolisatie van bepaalde geneesmiddelen. Dat blijkt uit een meta-analyse van Anne Koopmans en collega's.

CYP2D6- en CYP2C19-enzymen zijn verantwoordelijk voor het omzetten van veel geneesmiddelen, onder meer binnen de psychiatrie, zoals antipsychotica en antidepressiva. Genetische polymorfismen kunnen leiden tot veranderingen in de metabole activiteit van deze enzymen en tot het sneller of langzamer afbreken van een geneesmiddel dat door het betrokken enzym wordt gemetaboliseerd. Een combinatie van functionele en niet-functionele allelen (het genotype) leidt tot een bepaalde metabole activiteit: het fenotype. Binnen de farmacogenetica worden 4 metabole fenotypen onderscheiden: langzaam ('poor'), verlaagd ('intermediate'), normaal ('normal') en snel ('ultrarapid').

Het is bekend dat er aanzienlijke variatie is tussen migrantengroepen in hun vermogen om medicijnen te metaboliseren. De onderzoekers verrichten daarom een meta-analyse om de frequentie van de verschillende CYP2D6- en CYP2C19-genotypes wereldwijd in kaart te brengen (Transl Psychiatry. 2021;11:141). Ze includeerden 318 studies waarin CYP2D6- of CYP2C19-allelfrequenties en etniciteit werden gerapporteerd, met in totaal meer dan 336.000 deelnemers. Als uitkomst keken ze naar 'non-normal metabolizers'; een optelsom van de fenotypes die geen 'normale' enzymactiviteit hebben. Ze vonden een gemiddelde kans van 36,4% op een afwijkende enzymactiviteit van CYP2D6 en van 61,9% voor CYP2C19. De geografische variatie was groot: de kans op een afwijkende CYP2D6-enzymactiviteit was het hoogste in Algerije (61%) en het laagste in Gambia (2,7%), voor een afwijkende CYP2C19-enzymactiviteit waren de uitschieters India (80%) en Mexico (32%).

De onderzoekers adviseren op basis van deze interetnische variatie om een farmacogenetische test te verrichten voorafgaand aan het starten met medicatie die gemetaboliseerd wordt door de onderzochte leverenzymen. Ze stellen dat zo'n test zeker overwogen moet worden bij therapieresistentie of wanneer er bij het gebruik van deze medicatie ernstige bijwerkingen optreden.

Gevraagd om een reactie geeft Gabriël Jacobs, psychiater en klinisch farmacoloog bij het LUMC en het Centre for Human Drug Research (CHDR), aan dat de rationale achter het op één hoop gooien van alle 'non-normal metabolizers' in deze studie hem ontgaat. 'Het suggereert enige homogeniteit tussen de groepen, terwijl het "intermediate metaboliser"-fenotype bij psychofarmaca meestal niet tot relevante veranderingen in de plasmaconcentraties leidt, waardoor er meestal ook geen dosisaanpassingen nodig zijn.'

Ook bij de 'poor' (PM) en 'ultrarapid metabolizers' (UM), bij wie de dosis vaak moet worden aangepast, is de precieze aanpassing volgens Jacobs afhankelijk van het specifieke werkingsmechanisme en eventueel de secundaire farmacologie van het betreffende geneesmiddel. 'Daarnaast kan er ook sprake kan zijn van comedatie – zowel somatisch als psychiatrisch – die interacteert met psychofarmaca door hun metabolisme te remmen of te induceren. Een CYP-polymorfisme vormt dus maar een deel van een complexer geheel.'

De meta-analyse biedt volgens Jacobs dan ook geen basis om 'blind' farmacogenetisch onderzoek uit te voeren voordat een CYP2D6- of CYP2C19-substraat überhaupt voorgeschreven wordt. Wanneer bij dergelijke psychofarmaca telkens sprake is van uitgesproken bijwerkingen bij relatief lage orale doseringen (mogelijk PM), of er geen effect is bij relatief hoge orale doseringen (mogelijk UM), ziet Jacobs wél reden om te testen. 'Daarnaast moet men goed nagaan of er geen sprake is van een farmacokinetische interactie met een ander geneesmiddel.'