

Te vroeg voor farmacogenetica in de psychiatrische praktijk

C.H. VINKERS



Wat zouden psychiaters en patiënten er niet voor over hebben om te weten welk antidepressivum voor welke patiënt werkt. Helaas is de psychiatrische praktijk weerbarstiger. Als een antidepressivum nodig is, proberen we met trial-and-error om een antidepressivum te vinden dat goed werkt en niet teveel bijwerkingen geeft. Dat is soms erg lastig: antidepressiva werken helaas lang niet altijd voldoende en soms zijn er veel (onacceptabele) bijwerkingen.

De potentie van farmacogenetica

Is daar niets aan te doen? Zou *precision medicine* – een behandeling op maat gericht op het individu – kunnen helpen om antidepressiva gericht voor te schrijven? Maar hoe doe je dat? Eén mogelijke manier is farmacogenetica, ook wel een ‘geneesmiddelpaspoort’ genoemd. Door bepaling van iemands DNA kun je zien hoe actief de metaboliserende CYP-leverenzymen zijn, variërend van zeer langzaam tot zeer snel. Farmacogenetica is overigens niet alleen gericht op genetische variatie in de farmacokinetiek (CYP-enzymen), maar ook op farmacodynamiek (genetische variatie van bijv. serotonine- of dopaminereceptoren).

In dit artikel focus ik me op de farmacokinetische vorm van farmacogenetica. Veel psychofarmaca – waaronder antidepressiva en antipsychotica – worden namelijk door CYP-enzymen (bijv. CYP2D6, CYP3A4 en CYP1A2) in de lever afgebroken tot actieve of inactieve metabolieten. De activiteit van CYP-enzymen is dus zeer relevant voor veel psychofarmaca. Als je weet welke CYP-enzymen belangrijk zijn en je weet hoe actief dat CYP-enzym is, kan je dan zeggen welk antidepressivum de meeste kans van slagen heeft?

Dat klinkt veelbelovend: een intuïtieve aanpak met mogelijk grote klinische gevolgen. De vraag is of het veld van farmacogenetica al zo ver is om geïmplementeerd te worden in de psychiatrische praktijk. Daar ligt het grote knelpunt: met de huidige stand van de wetenschap is het volgens mij nog te vroeg om farmacogenetica (op grotere schaal) in de psychiatrische praktijk te gebruiken. Dat kan pas gebeuren als er voldoende bewijs is dat het werkt en dat het kosteneffectief is. In dit artikel zal ik onderbouwen waarom naar mijn mening dit bewijs er (nog) niet is.

Eisen aan bewijs

Om farmacogenetica op grotere schaal of routinematig in de psychiatrie te gebruiken is overtuigend bewijs nodig van goede kwaliteit. Aan welke eisen moeten farmacogeneticastudies in de psychiatrie voldoen? Klinische studies dienen prospectief, gerandomiseerd, voldoende groot en dubbel geblindeerd te zijn, en ze moeten vergelijken met een goede behandeling (niet *care as usual* – iets doen werkt altijd beter dan niets doen) en men dient rekening te houden met de ernst van de ziekte en met andere medicatie. Kortom: een flinke lijst. Bovendien moet men bedacht zijn op commerciële belangen van bedrijven die op dit vlak actief zijn.

Wetenschappelijke basis

Vanaf 2016 werden onafhankelijk van elkaar vier overzichtsstudies gepubliceerd over farmacogenetica in de psychiatrie (Dubovsky 2016; Rosenblat e.a. 2017; Zeier e.a. 2018; Zubenko e.a. 2018)

Iedere psychiater die met farmacogenetica werkt of dit overweegt te doen zou deze studies goed moeten kennen. De conclusies laten niets aan duidelijkheid te wensen over: de meeste onderzoeken waren klein met controlegroepen die verschilden van de onderzoeksgroep qua leeftijd, geslacht, type en ernst depressie, comorbiditeit, middelenmisbruik, huidige medicatie en eerdere behandeling. Ook werd vaak niet adequaat gerandomiseerd en geblindeerd, en werd geen rekening gehouden met therapie(on)trouw. Zonder randomisatie en blinding is het lastig te weten of farmacogenetica ook echt werkt. Vaak was er ook sprake van subsidieverstrekking (*funding*) door commerciële bedrijven. De voorschrijvers waren vaak geen psychiaters en de gekozen medicatie was lang niet altijd volgens de laatste inzichten en richtlijnen. In de weinige studies met goede methodologische kwaliteit vond men meestal geen positieve effecten.

Een andere overweging is dat we voor bepaalde psychofarmaca spiegels bepalen (*therapeutic drug monitoring*, TDM). Daarmee meet men kwantitatief en precies wat er in het bloed gebeurt. Dat gebeurt bij tricyclische antidepressiva zoals clomipramine en nortriptyline, maar ook bij cloza-

pine en haloperidol. Je weet dan nauwkeurig wat je moet doen op basis van de spiegel. TDM is op dit moment betrouwbaarder en nauwkeuriger dan de beschikbare farmacogenetische testen.

Dit alles doet niets af aan de potentie van de farmacogenetica, maar het bewijs op dit moment bestaat uit een beperkt aantal methodologisch beperkte kleine studies met commerciële belangenverstrengeling. In de genoemde kritische studies vraagt men zich bovendien af of farmacogenetica wel kosteneffectief is. Waarom zou je geld uitgeven aan iets wat tot nu toe onvoldoende bewezen is?

Potentiële schade

Farmacogenetica kan ook schaden. Dat kan het geval zijn als men de resultaten onjuist interpreteert, ondeskundig gebruikt, logistiek de adviezen niet goed monitort of wetenschappelijke beperkingen onvoldoende in acht neemt. Dan kan leiden tot bijvoorbeeld de keuze voor een verkeerd antidepressivum of antipsychoticum. Zo beschrijven Rahman e.a. (2017) in een casuïstische mededeling dat bij een patiënt met psychose op basis van farmacogenetisch onderzoek werd afgeraden om met clozapine te starten. Besloten werd om dit expliciete advies te negeren en toch clozapine te geven, met uitstekend resultaat: een snelle vermindering van de psychose met weer mogelijkheden om zelfstandig te wonen. De behandelaars moeten wel sterk in hun schoenen staan om dergelijke farmacogenetica-adviezen te negeren. Dat is nog lastiger als gedetailleerde (wetenschappelijke) kennis over dit onderwerp ontbreekt.

Verder kan het gebruik van farmacogenetica een gevoel van schijnzekerheid geven. Dat kan ertoe leiden dat de anamnese en evaluatie van de effecten minder zorgvuldig gebeuren en dat teveel nadruk komt op een lijst adviezen van het farmacogeneticapaspoort. Ook andere factoren zoals geslacht, leeftijd, ziekte-ernst, comorbiditeit, dieet, hormonen, algemene gezondheid en eerdere behandelingen spelen een rol in de behandeling. Bovendien moet een behandelaar beschikken over een goed overzicht van alle gebruikte medicatie (ook medicatievoorgeschiedenis) en hij of zij moet bijwerkingen structureel monitoren en vastleggen. Het is de vraag of dit in de huidige ggz-praktijk voldoende gewaarborgd is.

Wat te doen in de praktijk?

Hoewel farmacogenetica in potentie de klinische praktijk zou kunnen veranderen, zijn we op dit moment nog niet zover. Er is enige proof-of-concept voor CYP2D6 en CYP2C19 als er veel en ernstige bijwerkingen zijn of als er geen enkel effect is bij gebruik van meerdere antidepressiva (die via dezelfde CYP-enzymen worden gemetaboliseerd). Maar als

LITERATUUR

- Dubovsky SL. The limitations of genetic testing in psychiatry. *Psychother Psychosom* 2016; 85: 129-35.
- Rahman T, Ash DM, Lauriello J, Rawlani R. Misleading guidance from pharmacogenomic testing. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 922-4.
- Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. Does pharmacogenomic testing improve clinical outcomes for major depressive disorder? A systematic review of clinical trials and cost-effectiveness studies. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: 720-9.
- Zeier Z, Carpenter LL, Kalin NH, Rodriguez CI, McDonald WM, Widge AS, e.a. Clinical implementation of pharmacogenetic decision support tools for antidepressant drug prescribing. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 873-86.
- Zubenko GS, Sommer BR, Cohen BM. On the marketing and use of pharmacogenetic tests for psychiatric treatment. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 769-70.

AUTEUR

CHRISTIAAN H. VINKERS, psychiater, afd. Psychiatrie en afd. Anatomie en Neurowetenschappen, Amsterdam UMC (locatie VUmc) en GGZ InGeest, Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Christiaan H. Vinkers, Amsterdam UMC (locatie VUmc), afd. Psychiatrie/GGZ InGeest, Oldenaller 1, 1081 HJ Amsterdam.
E-mail: c.vinkers@vumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-1-2019.

TITLE IN ENGLISH


Too early for pharmacogenetics in psychiatric practice

het bewijs niet overtuigend is, en er bovendien het risico van schade is, bepleit ik om farmacogenetica nog geen belangrijke plaats te geven in de psychiatrische praktijk. Dat moet onderzoekers niet ontmoedigen: goede grote trials van goede kwaliteit zijn hard nodig. Maar voor routinematig een medicatiepaspoort bepalen in de psychiatrie en voor commerciële antidepressivates met websites gericht op patiënten is het nog te vroeg. Men moet farmacogenetica overwegen bij ernstige bijwerkingen en non-respons op verschillende antidepressiva waarvoor er een duidelijk advies is. Maar bij onvoldoende respons of ernstige bijwerkingen op medicatie kan men ook óf de dosering aanpassen óf een ander geneesmiddel kiezen dat via andere CYP-enzymen wordt gemetaboliseerd. Ook valt veel winst te behalen in het nauwkeurig volgen

van patiënten met medicatie, het sneller wisselen van medicatie en het geven van goede en eerlijke voorlichting (zoals op www.antidepressiva.nl). De multidisciplinaire richtlijn Depressie adviseert bij non-respons om na 4 weken van antidepressivum te wisselen. Er zou zeer veel winst te behalen zijn als we ons daaraan hielden.

Besluit

Na deze kritische noten moet er ook ruimte zijn voor perspectief. De hoop dat farmacogenetica de klinische praktijk zal veranderen, mag gekoesterd worden. We moeten het kind niet met het badwater weggooien. Maar we moeten ook eerlijk zijn: op dit moment is eerst meer en vooral methodologisch goed onderzoek nodig. Het zou fantastisch zijn als we met farmacogenetica onze patiënten beter kunnen helpen. Laten we tot die tijd niet te hard van stapel lopen.

 Dit artikel is een bewerking van een artikel dat online op De Jonge Psychiater (www.dejongepsychiater.nl) verscheen.