

# Het nut van therapeutische drugmonitoring bij behandeling met moderne antidepressiva

K. Catthoor, G. Steegen, M. De Hert, M. Van Den Bossche, B. Sabbe, T. Dreesen, J. Detraux

- Achtergrond** Hoewel therapeutische drugmonitoring (TDM) een klinische waarde heeft voor patiënten die worden behandeld met tricyclische antidepressiva, wordt TDM meestal niet aanbevolen bij het gebruik van moderne antidepressiva. Er wordt evenwel geopperd dat methodologische tekortkomingen de resultaten in TDM-studies met moderne antidepressiva zouden beïnvloeden.
- Doel** Een kwaliteitsbeoordeling maken van gerandomiseerde en gecontroleerde studies (RCT's) waarin men specifiek geneesmiddelconcentratie-effectrelaties van moderne antidepressiva onderzocht bij patiënten met een depressieve stoornis om een antwoord te bieden over het eventuele nut van TDM tijdens een behandeling met deze middelen.
- Methode** Een systematisch literatuuronderzoek naar TDM-studies werd uitgevoerd via PubMed, Embase en Cochrane CENTRAL. Een onderzoeksprotocol werd gebruikt om een kwaliteitsbeoordeling te maken.
- Resultaten** In totaal werden 15 RCT's geïncludeerd. Evidentie voor het bestaan van een geneesmiddelconcentratie-effectrelatie tijdens de toediening van moderne antidepressiva bij volwassen patiënten met een depressieve stoornis bleek zo goed als onbestaand. Het geopperde argument dat methodologische tekortkomingen de resultaten in TDM-studies met moderne antidepressiva zouden beïnvloeden, lijkt ook niet doorslaggevend te zijn.
- Conclusie** Er is weinig evidentie dat methodologische tekortkomingen de resultaten in TDM-studies met moderne antidepressiva zouden beïnvloeden. Desondanks kan TDM tijdens de toediening van moderne antidepressiva nuttig zijn in specifieke situaties.

Door de groeiende belangstelling voor precisiegeneeskunde lijkt er voor therapeutische drugmonitoring (TDM) een steeds belangrijker rol te zijn weggelegd.<sup>1</sup> Ten gevolge van grote interindividuele verschillen in de absorptie, distributie, metabolisatie en excretie van geneesmiddelen, kan eenzelfde dosis van een bepaald geneesmiddel leiden tot een meer dan 20-voudige variatie in de *steady-state*concentratie van het middel.<sup>2,3</sup> Door gebruik te maken van TDM kan men de dosering van geneesmiddelen afstellen op de aanwezige concentraties van het middel in het bloed zodat een behandeling toegediend kan worden die de hoogste waarschijnlijkheid geeft op een klinische respons met een laag risico op neveneffecten.<sup>3-6</sup> Bij deze techniek wordt de bloedspiegel namelijk vergeleken met het therapeutisch referentiebereik van het geneesmiddel. Deze laatste specificeert enerzijds een drempelwaarde waaronder een klinische respons relatief gezien onwaarschijnlijk wordt of niet significant verschilt van placebo (de subtherapeutische spiegel), en anderzijds een grenswaarde waarboven de tolerantie voor het middel, onder meer door bijwerkingen, vermindert en het relatief gezien onwaarschijnlijk

wordt dat een verdere therapeutische verbetering kan worden bewerkstelligd (de suprathérapeutische spiegel) (zie **figuur 1**).<sup>3</sup>

TDM is vooral van meerwaarde bij geneesmiddelen met een duidelijk aangetoonde relatie tussen geneesmiddelconcentraties en klinisch effect en/of bijwerkingen, een onvoorspelbare farmacokinetiek (niet-lineaire farmacokinetiek bij dosisverhoging of grote inter- en intra-individuele variabiliteit, leidend tot 'pseudoresistentie')<sup>7</sup> of een nauw therapeutisch venster (d.w.z. geneesmiddelen waarbij het verschil tussen een net effectieve dosering en een toxische dosering klein is). Daarnaast kan TDM o.a. ook aangewend worden bij een vermoeden van een gebrekkige therapietrouw, zwangerschap, of bij specifieke patiëntengroepen (kinderen en oudere volwassenen).<sup>3-5</sup>

Richtlijnen over antidepressiva, zoals de in 2018 in *World Journal of Biological Psychiatry* gepubliceerde richtlijn, bevelen het gebruik van TDM bij de toediening van tricyclische antidepressiva (TCA) aan, dit wegens de grote klinische waarde die het gebruik van deze techniek heeft tijdens de toediening van deze middelen. TCA heb-

## AUTEURS

**Kirsten Catthoor**, psychiater psychosezorg, Psychiatrisch Ziekenhuis Stuivenberg, Ziekenhuis Netwerk Antwerpen (ZNA), Antwerpen, onderzoeker, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), en voorzitter Vlaamse Vereniging voor Psychiatrie.

**Geertje Steegen**, psychiater, psychosezorg, UVC Brugmann, Laken.

**Marc De Hert**, psychiater, Departement Neurowetenschappen, Onderzoeksgroep Psychiatrie, UPC Z.org KU Leuven, Kortenberg, Leuven Brain Institute KU Leuven, en AHLEC, Leerstoel Gezondheidsrecht en Gezondheidsethiek Universiteit Antwerpen.

**Maarten Van Den Bossche**, psychiater, afd. Ouderen- en Neuropsychiatrie, UPC KU Leuven; hoofddocent, Center for Neuropsychiatry, Onderzoeksgroep Psychiatrie, Departement Neurowetenschappen, Leuven Brain Institute, KU Leuven.

**Bernard Sabbe**, psychiater, emeritus gewoon hoogleraar, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, vakgroep CAPRI, Universiteit Antwerpen.

**Tom Dreesen**, psychiater, Mentona, Ambulant centrum voor psychiatrie en psychotherapie, Hoelbeek.

**Johan Detraux**, psycholoog, Departement Neurowetenschappen, Onderzoeksgroep Psychiatrie, UPC Z.org KU Leuven, Kortenberg.

### Correspondentie

Johan Detraux (johan.detraux@upckuleuven.be).

### Strijdige belangen

Dit onderzoeksproject werd mede mogelijk gemaakt dankzij een unrestricted financiële ondersteuning door Janssen Pharmaceutica, Lundbeck en Eli Lilly.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-8-2024.

### Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(10):597-602

ben namelijk een relatief nauw therapeutisch venster en de relatie tussen plasmaspiegel en therapeutisch effect werd voor de meeste TCA aangetoond.<sup>4,5,8</sup> Dezelfde richtlijnen raden TDM evenwel niet als standaardpraktijk aan tijdens een behandeling met moderne antidepressiva, d.w.z. antidepressiva die niet tot de groep van TCA of monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) behoren, waaronder de selectieve serotonineheropnameremmers, (SSRI's), de selectieve serotonine-en-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), en de noradrenaline- en dopamine-heropnameremmers zoals bupropion. De reden hiervan is dat er voor deze middelen beperkte evidentie is voor het bestaan van een verband tussen geneesmiddelconcentraties in het plasma of in het bloed en de klinische effecten van het middel. Diverse auteurs stellen evenwel dat bepaalde methodologische tekortkomingen van de beschikbare studies een verklaring zouden kunnen bieden voor de niet-consistente resultaten die gevonden worden omtrent het gebruik van TDM bij moderne antidepressiva.<sup>2,3,9,10</sup>

Tot voor kort bestonden er geen gestandaardiseerde schalen voor de kwaliteitsbeoordeling van studies die specifiek het verband tussen geneesmiddelconcentraties in het bloed en de therapeutische effecten van het middel onderzoeken. In 2021 publiceerden Hart e.a. een onderzoeksprotocol dat een hulpmiddel biedt om gepubliceerde TDM-studies te beoordelen op hun kwaliteit.<sup>1</sup> In deze systematische overzichtsstudie willen we daarom aan de hand van dit protocol een kwaliteitsbeoordeling maken van gepubliceerde gerandomiseerde en gecontroleerde studies (RCT's) die specifiek

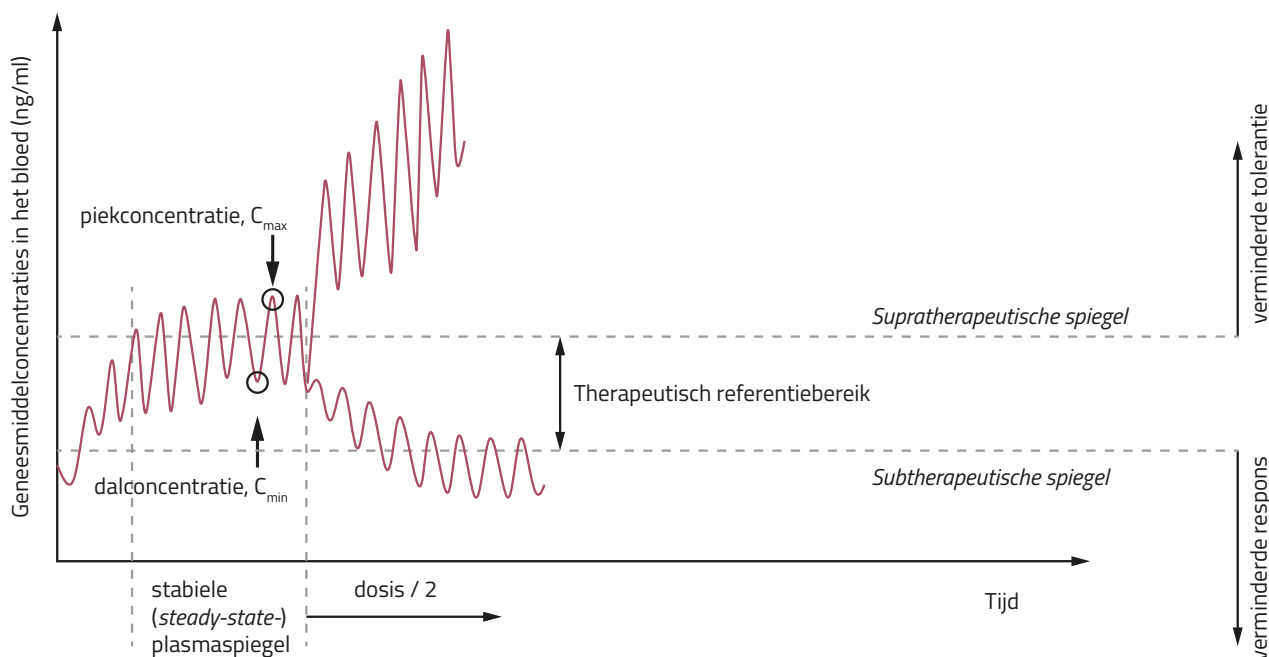
geneesmiddelconcentratie-effectrelaties van moderne antidepressiva onderzoeken bij volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Op basis hiervan willen we een antwoord trachten te vinden op de vraag naar het eventuele nut van TDM tijdens een behandeling met moderne antidepressiva bij deze patiëntenpopulatie.

## METHODE

### Zoekmethode en in- en exclusiecriteria

We voerden een literatuuronderzoek uit (tot maart 2023) via PubMed, Embase en Cochrane CENTRAL naar *peer-reviewed* studies die informatie verschaffen over de geneesmiddelconcentratie-effectrelatie (werkzaamheid en/of verdraagzaamheid) van moderne antidepressiva bij volwassen patiënten met een depressieve stoornis (d.w.z. patiënten tussen 18 en 65 jaar, zonder relevante farmacokinetische comorbiditeit, of genetische afwijkingen in de metabolisatie van geneesmiddelen). De literatuurstudie gebeurde aan de hand van diverse zoekstrings waarin combinaties en variaties werden gebruikt van indextermen (MESH-termen, waaronder 'Drug Monitoring' en 'Antidepressive Agents, Second-Generation', en Emtree-termen, waaronder 'drug monitoring' en 'antidepressant agent') en tekstwoorden (zoals 'drug concentration\*', 'blood level\*', 'serum level\*', 'second-generation antidepress\*', en 'atypical antidepress\*') (de volledige zoekstrings kunnen opgevraagd worden bij de corresponderende auteur). Aanvullend maakten we gebruik van referenties uit de geselecteerde

**Figuur 1. Geneesmiddelconcentraties in het bloed in functie van de tijd na toediening van orale medicatie<sup>3</sup>**



studies en bestaande overzichtsstudies om bijkomende gegevens te verzamelen. Deze studie werd uitgevoerd overeenkomstig de PRISMA-aanbevelingen voor systematische overzichtsstudies.<sup>14</sup>

Studies werden geïncludeerd indien:

- het ging om een gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek (met het verzamelen van farmacokinetische gegevens aan de hand van dit onderzoeksdesign vermijdt men de *bias* van patiëntselectie die binnen een naturalistische TDM-setting kan voorkomen);
- de studipopulatie voor ten minste 80% bestond uit volwassen patiënten (18-65 jaar) met een depressieve stoornis, vastgesteld aan de hand van een diagnostisch classificatiesysteem en/of structureel diagnostisch interview;
- de studies gegevens omtrent de relatie tussen geneesmiddelconcentraties en werkzaamheid en/of neveneffecten tijdens de behandeling met een moderne antidepressiva vermeldden;

Studies werden geëxcludeerd indien de studipopulatie bestond uit kinderen of adolescenten, oudere volwassenen (gemiddelde leeftijd > 65 jaar), zwangere vrouwen, patiënten met een ernstige medische conditie (bijv. chronisch nierfalen), of patiënten met een therapieresistente depressie, depressie met psychotische kenmerken, of bipolaire stoornis. Ook casusstudies, artikelen die niet *peer-reviewed* zijn of samenvattingen van conferenties werden geëxcludeerd.

### Kwaliteitsbeoordeling

Om de mogelijke invloed van studiekenmerken op de gevonden resultaten van de geïncludeerde studies te onderzoeken, werden deze aan een kwaliteitsbeoordeling onderworpen. Deze beoordeling gebeurde aan de hand van 13 criteria die aanbevolen werden in een recent gepubliceerd protocol voor systematische overzichtsstudies om gevalideerde therapeutische referentiebereiken voor geneesmiddelen op te stellen.<sup>1</sup> Deze criteria verwijzen naar de studieopzet, de gebruikte instrumenten voor het bepalen van geneesmiddelconcentraties en uitkomstmaten, en het gebruik van comedatie (zie ook **tabel 1** voor een overzicht van deze kenmerken).

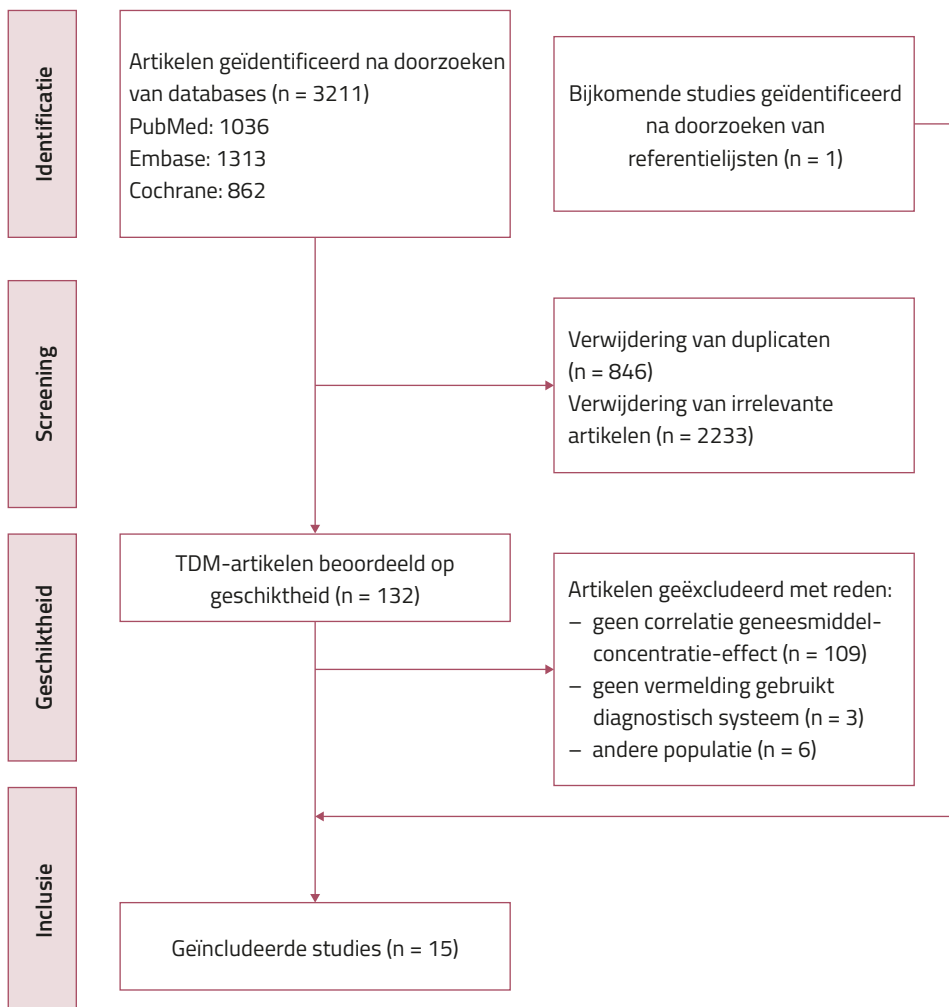
Zo moet de gebruikte analytische methode om geneesmiddelconcentraties in het bloed te meten nauwkeurig, selectief, gevoelig, reproduceerbaar en stabiel zijn.<sup>1</sup> Gecombineerde (*ultra*)-*high-performance* vloeistofchromatografie- en massaspectrometrietechnieken hebben een hoge specificiteit en detectiegevoeligheid. Een chromatografische immuniteitstest wordt als minder specifiek beschouwd. De hogere sensitiviteit van eerstgenoemde analysemethoden moet het mogelijk maken om geneesmiddelconcentraties onder de ondergrens (d.w.z. de subtherapeutische spiegel) van therapeutische referentiebereiken te meten.<sup>1,3</sup>

Om klinische *bias* te voorkomen zouden er tijdens de studieperiode geen medicijnen ingenomen mogen worden die zouden kunnen interfereren met het metabolisme van het onderzochte antidepressivum. Als dit het geval is of als de studie geen gedetailleerde informatie over

comedicatie of een subanalyse/correctie vermeld, dient het onderzoek als onvoldoende te worden beoordeeld. Ook zou er een placebo-wash-out- of -run-in fase bij het begin van de studie moeten worden voorzien om al voor het opstarten van de behandeling met het antidepressivum patiënten die positief reageren op een placebo-behandeling te verwijderen (hetgeen vooral bij mensen met een lichte depressieve stoornis het geval zou zijn).<sup>1</sup> Het gebruik van een vaste dosering tijdens de studieperiode wordt algemeen beschouwd als de beste manier om de relatie tussen geneesmiddelconcentraties van een middel en het klinische effect ervan te beschrijven. Het geven van hogere doseringen bij patiënten die niet reageren op de behandeling en van lagere doseringen bij het optreden van bijwerkingen in studies waarbij gebruikgemaakt wordt van een flexibele dosering, kan namelijk op een artificiële wijze leiden tot negatieve correlaties tussen geneesmiddelconcentraties van een middel en de klinische effecten ervan.<sup>1</sup> Het is ook belangrijk dat het onderzoek voldoende informatie verstrekt over het tijdstip waarop bloedmonsters genomen worden omdat dit de concentraties van het antidepressivum in het bloed kan beïnvloeden (in het

bijzonder bij middelen met een korte eliminatiehalfwaardetijd,  $T_{1/2el}$ ). Deze bepaling gebeurt bij voorkeur tijdens het bereiken van een stabiele (*steady-state*) plasmaspiegel, d.w.z. wanneer de dagelijks geabsorbeerde fractie van de dosis gelijk is aan de dagelijks geëlimineerde hoeveelheid (zie **figuur 1**).<sup>1,3</sup> Praktisch gezien wordt dit plateau bereikt na ongeveer 4 tot 5 maal de  $T_{1/2el}$  van het geneesmiddel. Voor meer dan 90% van de psychofarmaca gebeurt dit binnen één week van toediening van de onderhoudsdosis. Over het algemeen zijn monsters van *steady-state* dalconcentraties ( $C_{min}$ ) (zie **figuur 1**) aangewezen omdat TDM bij het optimaliseren van farmacotherapie zich gewoonlijk baseert op minimale geneesmiddelconcentraties. Het nemen van bloedmonsters vóór de *steady state* is bereikt, kan resulteren in een onderschatting van de klinische werkzaamheid van het middel (en bijgevolg in overdosering bij de patiënt).<sup>1,3,5</sup> Ten slotte dient de studie een voldoende breed bereik van geneesmiddelconcentraties te presenteren, die ook gegevens omvat van sub- en/of suprathérapeutische geneesmiddelconcentraties (zie **figuur 1**), om tot een representatieve verdeling van geneesmiddelconcentraties te komen.<sup>1</sup>

**Figuur 2. PRISMA-stroomdiagram van systematische analyse**



## RESULTATEN

Van de 3211 artikelen, geïdentificeerd na het doorzoeken van de databases, werden er, na verwijdering van duplicaten (n = 846) en irrelevante artikelen (n = 2233), 132 geselecteerd die gingen over TDM van moderne antidepressiva. Hiervan werden uiteindelijk 14 studies geïncludeerd. Een bijkomende studie werd geïdentificeerd na het doorzoeken van referentielijsten, hetgeen het totaal aantal geïncludeerde studies op 15 brengt<sup>11-25</sup> (zie **figuur 2** voor het stroomdiagram).

Er is slechts een beperkt aantal RCT's over het gebruik van TDM met moderne antidepressiva bij volwassen patiënten met een depressieve stoornis gepubliceerd. Bij de meeste van deze studies maakte men gebruik van een actieve controlegroep (n = 13), gevolgd door studies met een placebogroep (n = 1) en een dosistitratiegroep (n = 2). Studies betroffen de SSRI's citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, en de SNRI venlafaxine. Geen enkele studie over de antidepressiva trazodon, bupropion en mirtazapine beantwoordde aan de inclusiecriteria. De samenvattende informatie over de kwaliteitsbeoordeling van de diverse geïncludeerde studies is opgenomen in **tabel 1**. Bijna in alle studies rapporteerde men dat er geen relatie gevonden werd tussen de geneesmiddelconcentraties in het bloed en de klinische effecten van het middel. De criteria die in de meeste gevallen als onvoldoende werden beoordeeld, waren 'placebowash-out of -run-in bij het begin van de behandeling'/'verwijdering van patiënten die positief reageren op een placebobehandeling na vooraf gedefinieerde responscriteria' (slechts één derde van de studies voldeed aan deze beide criteria), en 'rapportering van *steady-state*concentratie' (in slechts de helft van de studies rapporteerde men *steady-state*concentraties). De criteria 'gebruik van een vast doseringsschema', 'rapportering van tijdstippen van bloedafname en inname van antidepressiva', en 'rapportering van lage waarden uit het therapeutisch referentiebereik' waren afwezig in één derde van de studies. Het gebruik van gestructureerde vragenlijsten en gevalideerde analytische methoden, alsook het controleren voor de gebruikte comedicaatie konden over het algemeen als voldoende worden beschouwd. De kwaliteitsbeoordeling van studies die na het jaar 2000 werden uitgevoerd (de geïncludeerde studies werden uitgevoerd tussen 1983 en 2016) blijkt niet steeds positiever uit te vallen dan die van studies die voor de eeuwwisseling uitgevoerd werden.

## DISCUSSIE

Evidentie voor het bestaan van een geneesmiddelconcentratie-effectrelatie tijdens de toediening van moderne antidepressiva bij volwassen patiënten met een depressieve stoornis is zo goed als niet-bestaand. Dit staat in schril contrast met de evidentie voor de kli-

nische waarde van TDM tijdens het gebruik van TCA die gebaseerd is op een veel groter aantal beschikbare studies.<sup>2</sup> Het door sommige auteurs<sup>2,3,9,10</sup> geopperde argument dat methodologische tekortkomingen van studies met moderne antidepressiva verantwoordelijk zouden zijn voor het gebrek aan vastgestelde verbanden in deze studies lijkt niet op te gaan. In studies met TCA worden namelijk dezelfde methodologische tekortkomingen vastgesteld als in studies met moderne antidepressiva.

### Tekortkomingen in TCA-studies

Zo blijkt uit een meta-analyse dat in TCA-studies, waarbij vaak wel een verband wordt vastgesteld tussen geneesmiddelconcentraties in het bloed en de klinische effecten van het middel, tevens in slechts één derde van de gevallen sprake is van een 'placebowash-out of -run-in bij het begin van de behandeling' of een 'verwijdering van patiënten die positief reageren op een placebobehandeling'.<sup>2</sup> Verder blijkt dat men ook in ongeveer de helft van deze studies geen *steady-state*concentraties rapporteert. Een van de belangrijkste modererende variabelen in de relatie tussen geneesmiddelconcentraties en klinische effecten die in deze meta-analyse werden geïdentificeerd, was het gebruikte doseringsschema (vast vs. flexibel). De tegengestelde effecten in vaste en flexibele doseringsstudies die bij de genoemde meta-analyse in een subgroepanalyse werden vastgesteld, levert volgens de auteurs een sterke ondersteuning voor de hypothese dat de vaststelling van een invers verband tussen plasmaconcentraties en klinisch effect in flexibele doseringsstudies het gevolg zou kunnen zijn van een hogere dosering bij niet-responders en een lagere dosering bij het optreden van bijwerkingen.<sup>2</sup>

Tijdens effectiviteitsstudies wordt vaak gebruikgemaakt van flexibele dosering om de effectiviteit van een antidepressivum t.o.v. placebo of een actieve vergelijkingsstof te bewijzen. Door het doseringsschema aan te passen in het geval van een gebrekkige respons of het optreden van bijwerkingen kan de werkzaamheid van antidepressiva worden versterkt in vergelijking met de controlegroepen. Echter, een betekenisvolle relatie tussen geneesmiddelconcentraties en werkzaamheid kan worden verdoezeld door dit type van onderzoekopzet, aangezien een dergelijke studieopzet mogelijk kan leiden tot het vaststellen van een invers verband tussen geneesmiddelconcentraties en werkzaamheid. Placeboresponders blijven op een lage dosis staan, geassocieerd met lage geneesmiddelconcentraties. Patiënten die niet reageren op een depressieve behandeling zullen daarentegen hogere doses krijgen, geassocieerd met hogere geneesmiddelconcentraties, om een maximaal geneesmiddeleffect te krijgen.<sup>10</sup>

Een belangrijke opmerking over de genoemde meta-analyse is dat deze zelf behept is met methodologische tekortkomingen.<sup>2</sup> De auteurs van deze analyse beperkten zich namelijk voor de selectie van relevante RCT's tot PubMed en Web of Science. In onze systematische overzichtsstudie gebruikten we echter ook andere essen-

tiële databanken (met name Embase, die in tegenstelling tot PubMed meer Europese tijdschriften en farmacologische artikelen omvat, en Cochrane CENTRAL, de meest omvangrijke bron van RCT's). Een belangrijke methodologische beperking die in onze systematische overzichtsstudie vastgesteld werd, was dat de geïncludeerde studies ofwel (in de meeste gevallen) uitsluitend patiënten met een chronische depressie, ofwel (in een minderheid van de gevallen) een mix van patiënten met een chronische en eerste episode van een depressie omvatten. Aangezien onderzoek heeft aangetoond dat een groter aantal depressieve periodes een voorspellende factor is voor behandelingsresistente depressie/verminderde remissie, kunnen de vaststellingen van deze overzichtsstudie niet uitgebreid worden tot de volledige populatie van patiënten met een depressieve stoornis.

### Praktische toepassing therapeutische drugmonitoring

Als gevolg van grote interindividuele verschillen in geneesmiddelconcentraties in het bloed en een gebrek aan evidentie voor het bestaan van een dosis-responsrelatie, wordt de systematische monitoring van bloedspiegels voor SSRI's nauwelijks toegepast.<sup>26</sup> Een mogelijke verklaring hiervoor is het vastgestelde plafondeffect voor SSRI's: een minimale effectieve dosis leidt al tot ongeveer 80% van de serotonineheropnameremming, met verder weinig additioneel effect bij hogere doseringen.<sup>26,27</sup> Dit neemt niet weg dat TDM tijdens de toediening van SSRI's van belang kan zijn voor een aantal specifieke patiëntengroepen (bijv. kinderen, oudere volwassenen, patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornissen of zwangere vrouwen) of in diverse specifieke situaties. Zo kan TDM tijdens het gebruik van SSRI's waardevol zijn om geneesmiddelconcentraties in het bloed te bepalen bij een vermoeden van een gebrekkige therapietrouw of relevante farmacokinetische factoren (ultrasnelle of trage metabolisatie van het cytochromenzymstelsel of interfererende comedicatie). Diverse studies hebben bijvoorbeeld aangetoond dat TDM in de klinische praktijk nuttig kan zijn tijdens het gebruik van escitalopram, vooral om patiënten met een ultrasnelle of trage metabolisatie van het cytochromenzymstelsel of patiënten met een gebrekkige therapietrouw op te sporen.<sup>28,29</sup> Een andere klinische toepassing voor het gebruik van TDM bij toediening van moderne antidepressiva zou kunnen zijn het zich verzekeren van therapeutische spiegelwaarden bij behandelingsresistente patiënten of het zo spoedig mogelijk bereiken van therapeutische spiegelwaarden bij patiënten met suïcidale gedachten.<sup>29,30</sup>

De kosten die gepaard gaan met TDM moeten wel steeds afgewogen worden tegenover het klinisch voordeel dat zou worden verkregen wanneer TDM wordt toegepast. TDM tijdens het gebruik van moderne antidepressiva moet dus beperkt worden tot situaties waarbij verwacht mag worden dat het resultaat van de TDM het therapeutisch probleem helpt oplossen.<sup>28</sup>

### Belang van genotypering

Genotypering kan ook een belangrijke plaats innemen binnen TDM van moderne antidepressiva. Zo wordt in de 'leidraad farmacogenetica voor de dagelijkse psychiatrische praktijk', die in opdracht van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie opgesteld werd door een werkgroep met daarin enkele leden van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), genotypering aanbevolen bij het optreden van bijwerkingen of bij het vaststellen van ineffectiviteit na het starten van een behandeling met een SSRI of SNRI.<sup>28</sup>

Genotypering wordt eveneens aangeraden in het geval van een afwijkende reactie op geneesmiddelen die door CYP2D6 en/of CYP2C19 worden omgezet. Een (extreem) snel of traag metabolisme van antidepressiva wordt namelijk in veel gevallen veroorzaakt door genetische variaties of polymorfismen in CYP2D6- en CYP2C19-enzymactiviteit. Zo komt een trage CYP2D6-metabolisatie voor bij respectievelijk 7% en 0,8%, en een trage CYP2C19-metabolisatie voor bij respectievelijk 2% en 19% van de blanke (Europese en Noord-Amerikaanse) en Aziatische bevolking. Het kan bijgevolg belangrijk zijn met deze etnisch bepaalde verschillen rekening te houden bij de inname van de SSRI's paroxetine en fluvoxamine (hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2D6), en van (es)citalopram en sertraline (hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2C19).<sup>3,4,29,30</sup>

De potentiële klinische waarde van het combineren van TDM met genotypering werd benadrukt door een groot-schalige Noorse studie (n = 2087), waarbij aangetoond werd dat het CYP2C19-genotype een substantiële impact heeft op het therapeutisch effect van escitalopram. Vooral patiënten met een depressieve stoornis en (extreem) snel of traag metabolisme voor escitalopram zouden een voordeel hebben bij een dergelijke aanpak, met name in landen waar een hogere prevalentie van het CYP2C19-genotype vastgesteld werd (zoals in landen uit Zuidoost-Azië).<sup>29</sup>

## CONCLUSIE

Deze studie toont aan dat er weinig evidentie lijkt te zijn voor het argument dat methodologische tekortkomingen van studies een verklaring zouden kunnen bieden voor de niet-consistente resultaten die gevonden worden voor het gebruik van TDM bij moderne antidepressiva. Dit neemt niet weg dat TDM tijdens de toediening van moderne antidepressiva nuttig kan zijn, zeker in combinatie met genotypering, voor bepaalde patiëntenpopulaties of in specifieke situaties.

De literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.