

CYP2D6- en CYP2C19-genotypering

Citation for published version (APA):

Koopmans, A. B., Vinkers, D. J., Hoek, H. W., & van Harten, P. N. (2021). CYP2D6- en CYP2C19-genotypering: effectiviteit in de psychiatrische praktijk. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 63(7), 570-577.

Document status and date:

Published: 01/01/2021

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Document license:

Taverne

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CYP2D6- en CYP2C19-genotypering: effectiviteit in de psychiatrische praktijk¹

A.B. Koopmans, D.J. Vinkers, H.W. Hoek, P.N. van Harten

- Achtergrond** Bij patiënten met een vertraagd of versneld CYP2D6- en/of CYP2C19-metabolisme adviseren internationale richtlijnen dosisaanpassing van medicijnen die door deze enzymen gemetaboliseerd worden. Dit om de effectiviteit ervan te verbeteren en bijwerkingen te verminderen. Het is onduidelijk of bepalen van CYP2D6 en CYP2C19 in de praktijk zinvol is.
- Doel** Een actueel overzicht geven van de plaats van CYP2D6- en CYP2C19-bepaling in de psychiatrische praktijk met specifieke aandacht voor etnische verschillen.
- Methode** Meta-analyse naar de prevalentie van niet-normale metabolisierders (traag, intermediair en ultrasnel) wereldwijd. Daarnaast onderzochten we bij 269 psychiatrische patiënten op Curaçao en 166 Antillianen uit de algemene bevolking in Nederland de prevalentie van de CYP2D6- en CYP2C19-genotypen. We onderzochten de effectiviteit van genotypering door bij de patiënten met een niet-normaal CYP2D6-fenotype en gebruik van medicatie gemetaboliseerd door CYP2D6 (n = 45) de dosering van de antipsychotica aan te passen volgens de richtlijn. Ze werden gematcht met een controlegroep van 41 patiënten met een normaal metabolisme. Alle 45 patiënten gebruikten ≥ 2 jaar antipsychotica. De patiënten werden 4 maanden na dosisverandering opnieuw onderzocht.
- Resultaten** Uit de meta-analyse bleek dat de prevalentie van een niet-normaal metabolisme wereldwijd 36% voor CYP2D6 en 62% voor CYP2C19 is. Er werd een grote variatie gevonden tussen verschillende bevolkingsgroepen van 2,7-61,2% voor CYP2D6 en 31,7-80,1% voor CYP2C19. De verdeling van de fenotypen bij de psychiatrische patiënten op Curaçao bleek vergelijkbaar met die van de algemene bevolking en met de verdeling van fenotypen onder Europeanen. Er werd geen effect gevonden van dosisaanpassing bij een niet-normaal CYP2D6-fenotype.
- Conclusie** Meer dan 75% van de wereldbevolking heeft een niet-normaal CYP2D6- en/of CYP2C19-fenotype. Dosisaanpassing aan het CYP2D6-fenotype, zoals voorgeschreven in de richtlijn van de KNMP, is geen effectieve interventie voor patiënten die reeds langdurig ingesteld zijn op antipsychotica. Verder onderzoek is nodig om de plaats te bepalen van CYP-genotypering in de psychiatrie.

De enzymen CYP2D6 en CYP2C19 spelen een belangrijke rol in het metabolisme van de meeste antipsychotica en antidepressiva. Erfelijke informatie voor het functioneren van het enzym ligt vast op een gen, het genotype genoemd, en heeft dezelfde naam als het enzym waarvoor het codeert. Het gen wordt gecodeerd door twee allelen, op beide chromosomen van het chromosomenpaar één. Van het DNA dat codeert voor een enzym kunnen meerdere variaties bestaan in de bevolking. Die variaties bepalen grotendeels de metaboliseringscapaciteit van het enzym. Variaties in de DNA-code produceren dan meer of minder actieve eiwitten. Een variatie die bij ten minste 1% van de bevolking voorkomt, wordt een polymorfisme genoemd. Er zijn al meer dan 100 varianten bekend van het CYP2D6-gen en meer dan 50 van het

CYP2C19-gen. Bij genotypering wordt er gescreend op de meest voorkomende varianten. Het genotype wordt vertaald in het fenotype, de verschijningsvorm van het genotype, maar wordt ook beïnvloed door omgevingsfactoren. Comedicatie, comorbiditeit en roken zijn bijvoorbeeld van invloed op de metaboliseringscapaciteit van CYP-enzymen.

De fenotypen van CYP2D6 en CYP2C19 worden ingedeeld in vier groepen: trage (*poor*) metabolisierders (PM), intermediaire metabolisierders (IM), normale metabolisierders (NM; vroeger '*extensive* metabolisierders' (EM) genoemd) en ultrasnelle metabolisierders (UM) (Caudle e.a. 2017). Een snel CYP2D6- en/of CYP2C19-metabolisme leidt bij een normale dosering tot een lagere spiegel van het medicijn en daardoor soms

AUTEURS

Anne B. Koopmans, psychiater, i-psy, Utrecht.

David J. Vinkers, vrijgevestigd psychiater, Rotterdam.

Hans Wijbrand Hoek, psychiater en opleider psychiatrie, Parnassia Groep, Den Haag; hoogleraar Psychiatrie, Universitair Centrum Psychiatrie – UMC Groningen; bijzonder hoogleraar Epidemiologie, Columbia University Mailman School of Public Health, New York.

Peter N. Van Harten, psychiater, GGz Centraal, Amersfoort; hoogleraar Bewegingsstoornissen, Maastricht University.

Correspondentieadres

Dr. A.B. Koopmans, Parnassia Groep Academie,
Kiwistraat 43, 2552 DH, Den Haag.
Email: koopmansanne@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-3-2021.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(7/8):570-577

tot een verminderde effectiviteit. Een langzaam metabolisme leidt bij een normale dosering tot een hogere spiegel en soms tot meer bijwerkingen. Naast verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen zijn er ook aanwijzingen voor hogere zorgkosten onder niet-normale metaboli-seerders doordat ze bijvoorbeeld langer opgenomen blijven in het ziekenhuis omdat het langer duurt voordat ze goed ingesteld zijn op medicatie (Herbild e.a. 2013). In de literatuur zijn er enkele retrospectieve studies die een effect laten zien van CYP2D6-genotypering op behandeluitkomsten bij patiënten met schizofrenie (Jukic e.a. 2019). Opvallend is dat veel van deze studies niet-significante resultaten presenteren, mogelijk door te kleine patiëntaantallen.

Er bestaan wereldwijd grote verschillen in activiteit van de CYP2D6- en CYP2C19-enzymen bij diverse etniciteiten (Gaedigk e.a. 2017). In Nederland wonen meer dan 150.000 mensen gemigreerd vanuit de voormalige Nederlandse Antillen. De incidentie van psychotische stoornissen bij Antillianen in Nederland is verhoogd en er is vaker sprake van een behandeling met antipsychotica in een gedwongen kader (Selten e.a. 2001; Vinkers e.a. 2011). In bepaalde subpopulaties in het Caribisch gebied is de prevalentie van CYP2D6-PM hoog (~10%) (Naranjo e.a. 2018). Tevens is er bij psychiatrische patiënten op Curaçao een relatief hoge prevalentie van bewegingsstoornissen gevonden zoals parkinsonisme, tardieve dyskinesie, en in het bijzonder tardieve dystonie (van Harten e.a. 1996).

Mogelijk is er een relatie tussen het CYP2D6- of CYP2C19-genotype en deze dosisafhankelijke bijwerkingen. Onze hypothese is dat bij patiënten reeds ingesteld op antipsychotica, medicatieaanpassing op basis van het CYP-fenotype, voor vermindering van bijwerkingen en verbetering van behandeluitkomsten en kwaliteit van leven zou kunnen zorgen.

De richtlijn van de KNMP (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie) adviseert

dosisaanpassing bij patiënten met een CYP2D6- en CYP2C19-PM, -IM of -UM-fenotype. Het is echter niet duidelijk of het bepalen van CYP2D6 en CYP2C19 in de praktijk ook daadwerkelijk leidt tot meer effectiviteit en minder bijwerkingen. Er is veel discussie in de recente literatuur of we nu juist wel of niet vaker moeten genotyperen (Vinkers 2019).

In 2018 ging er zelfs een waarschuwing uit van de FDA (Food and Drug Administration) dat er onvoldoende evi-dentie was voor het op grote schaal klinisch toepassen van CYP-genotypering. De FDA stelde dat artsen geen medicatieaanpassingen zouden moeten doen op basis van genetische-testuitkomsten waar geen wetenschap-pelijke evidentie voor is en waarschuwde voor commer-ciële partijen.

Vanwege het ontbreken van consensus over de concept-richtlijn 'Farmacogenetica in de psychiatrie' tussen de werkgroep en de commentatoren, is de conceptrichtlijn niet geautoriseerd door de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) (van Westrhenen e.a. 2018).

Als alternatief is er toen besloten om een leidraad 'Farmacogenetica voor de dagelijkse psychiatrische praktijk' te publiceren (van Westrhenen & Mulder 2020). Het is dus een onderwerp dat vraagt om meer duidelijkheid.

In het proefschrift waar we dit artikel op baseren, wordt onderzoek beschreven naar de actuele plaatsbepaling van CYP2D6- en CYP2C19-genotypering in de psychi-atrische praktijk met specifieke aandacht voor etnische verschillen. Wij onderzochten:

- De prevalentie, wereldwijd, van niet-normale metaboli-seerders van CYP2D6 en CYP2C19 onder verschil-lende etniciteiten. De prevalentie van een niet-nor-maal fenotype is gedefinieerd als de prevalentie van PM + IM + UM.
- De verschillen in prevalentie van CYP2D6- en CYP2C19-fenotypen tussen psychiatrische patiënten en de algemene bevolking, en of de prevalentie bij de

bewoners van Curaçao vergelijkbaar was met die van de Europese bevolking.

- De effectiviteit van CYP2D6-genotypering eventueel gevolgd door dosisaanpassing, op gezondheidsuitkomsten bij psychiatrische patiënten met langdurig anti-psychoticagebruik.

METHODE

Prevalentie van niet-normale metaboliseerders wereldwijd

We hebben een systematische zoekopdracht gedaan met de volgende zoektermen 'CYP2D6' AND/OR 'CYP2C19' AND 'prevalence' OR 'ethnicity' OR 'race' AND 'healthy subject' OR 'normal control', in combinatie met de namen van alle continenten en landen. De inclusiecriteria waren: 1. minimaal 20 deelnemers zonder specifieke ziekte of aandoening; 2. gerapporteerde etniciteit; 3. een minimaal aantal allelen is bepaald, afhankelijk van de geografische regio waarin de studie heeft plaatsgevonden.

Op basis van de prevalentie van de allelen bekeken we per geografische regio welke allelen frequent voorkomen in de regio. We kozen ervoor om bij een prevalentie van meer dan 0,05 (5%), het allel op te nemen in de minimale set te bepalen allelen voor de betreffende regio. Een studie voldeed aan de inclusiecriteria van de meta-analyse als deze minimale set allelen bepaald is. De allelset bevatte minimaal de volgende varianten: CYP2C19*2 en *17 in Afrika, Zuid-Amerika, Europa, Midden-Oosten, Centraal/ Zuidoost-Azië en bij Afrikaanse Amerikanen; CYP2C19*2, *3 en *17 in Oceanië en CYP2C19*2 en *3 in Oost-Azië; CYP2D6*2, *5, *17, *29 en *41 in Afrika; CYP2D6*2 en *4 in Zuid-Amerika; CYP2D6*2 en *10 in Oost-Azië; CYP2D6*2, *4 en *41 bij Europeanen; CYP2D6*2, *4, *10 en *41 in het Midden-Oosten en Centraal/Zuidoost-Azië; CYP2D6*5 in Oceanië; CYP2D6*2, *4, *17 en *29 bij Afrikaanse Amerikanen.

We screenen 2879 artikelen, waaruit we er uiteindelijk 118 konden includeren in de meta-analyse.

Prevalentie en effectiviteitsonderzoek op Curaçao

Onderzoeksgroep

Patiënten werden gerekruteerd via de Klinika Capriles (het enige psychiatrische ziekenhuis op het eiland), de psychiatrische afdeling van de gevangenis (FOBA) en de psychiatrische polikliniek (Psychiaters Maatschap Antillen). Patiënten werden geïnformeerd over de studieprocedures en ondertekenden een *informed consent*. Inclusiecriteria waren: het hebben van de Antilliaanse etniciteit (gebaseerd op CBS-criteria: geboren op de voormalige Nederlandse Antillen en ten minste één ouder geboren op de voormalige Nederlandse Antillen); leeftijd \geq 18 jaar; minimaal 2 jaar gebruik van een antipsychoticum en/of een antidepressivum.

De onderzochte groep bestond uit 269 psychiatrische patiënten wonende op Curaçao en 166 mensen uit de algemene bevolking afkomstig van de voormalige Nederlandse Antillen, woonachtig in Nederland. Zij werden allen gegenotypeerd op CYP2D6 *1, *2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *17, *29, *41 en CYP2C19 *1, *2, *17 met afname van wangslimvlies in het Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam. De samples werden geanalyseerd met de INFINITI DNA-chip, Taqman en PCR-RFL (Koopmans e.a. 2017). De effectiviteitsstudie was een vervolg op de dataverzameling op Curaçao.

Uit de groep van 269 patiënten van wie we het genotype bepaald hadden, werden alle patiënten geselecteerd met een niet-normaal CYP2D6-fenotype en gebruik van medicatie gemetaboliseerd door CYP2D6. We konden 33 patiënten includeren die een dosisaanpassing volgens de richtlijn van de KNMP nodig hadden op basis van hun genotype. In de richtlijn wordt geen onderscheid gemaakt tussen genotypische of fenotypische trage metaboliseerders. Om de power van de studie te vergroten hebben we ook patiënten geïncludeerd die op basis van interacterende medicatie ($n = 12$) een dosisaanpassing nodig hadden. De in totaal 45 patiënten werden gematcht met een controlegroep van 41 NM-patiënten.

Procedure

Stapsgewijs werd door een onafhankelijk arts in 2 maanden bij 41 patiënten antipsychotica afgebouwd naar 50-75% van de oorspronkelijke dosering of er werd geswitcht naar een antipsychoticum gemetaboliseerd door een ander enzym. Patiënten werden vóór en vier maanden na de dosisaanpassing onderzocht: er werd gevraagd naar psychiatrische symptomen (*Brief Psychiatric Rating Scale*), gekeken naar metabole bijwerkingen (*body mass index*, bloeddruk, glucose en vetspectrum), en gevraagd naar bewegingsstoornissen (*St Hans Rating Scale*, *Barnes Akathisia Rating Scale*), sociaal functioneren (naastenversie van het *World Health Organization Disability Assessment Schedule* (WHODAS) 2.0), subjectief welbevinden (*Subjective Well-being under Neuroleptics* (SWN-20) en kwaliteit van leven (EQoL-5d).

Poweranalyse en statistische analyses

Wij hebben de benodigde steekproefgrootte als volgt berekend. In Nederland wordt ongeveer 40% van de voorgeschreven antipsychotica (haloperidol, risperidon, aripiprazol en zuclopentixol) gemetaboliseerd door CYP2D6. Bij ongeveer 36% (PM + IM+ UM) van deze patiënten adviseert de KNMP een dosisaanpassing. Dit betekent dat 15% ($0,41 * 0,36$) van alle patiënten die gebruikmaken van antipsychotica zouden kunnen profiteren van genotypering.

Om een klinisch relevant verschil te kunnen meten (25% reductie van psychiatrische symptomen of 30% reductie van disfunctioneren gemeten met de WHODAS 2.0 of 75% reductie van de parkinsonsymptomen) met een power van 80% en een $\alpha = 0,05$, was het minimale aantal proefpersonen voor dosisaanpassing 40. Om bij 40

proefpersonen tot een dosisaanpassing te komen werd de totaal benodigde groepsgrootte voor genotypering geschat op 265 ($40/15 \times 100$) proefpersonen. Het significantieniveau in alle twee de studies was $\alpha = 0,05$ (Koopmans e.a. 2017; 2018). De χ^2 -test gebruikten we voor dichotome variabelen en een onafhankelijke t-test voor continue variabelen. Non-parametrische tests zetten we in voor variabelen die niet-normaal verdeeld waren (SHRS, BARS, EQ 5-D). Bonferronicorrectie werd ingezet in verband met multipel testen (Koopmans e.a. 2018). Na bonferronicorrectie was het significantieniveau voor de effectiviteitsstudie $\alpha < 0,005$ ($0,05/11$). ANOVA gebruikten we om de gemiddelden tussen de fenotypen te vergelijken. De relatie tussen het fenotype en de DDD onderzochten we met Kendalls tau. Als gevolg van populatiestratificatie en te kleine steekproeven kan *confounding* van resultaten optreden. Om dit te ondervangen, toetsten we de uitkomsten van de prevalentiestudie aan de wet van Hardy-Weinberg. Aan de hand van deze wet kun je, uitgaande van het genotype, de frequentie van de fenotypen berekenen. Als in de onderzochte populatie de frequentie van de fenotypen niet significant afwijkt van de verwachting volgens de wet van Hardy-Weinberg, pleit dat sterk voor een willekeurige paring.

RESULTATEN

Prevalentie van niet-normale metaboliseerders wereldwijd

We vonden dat wereldwijd de prevalentie van een niet-normaal CYP2D6-fenotype 36% en van een niet-normaal CYP2C19-fenotype 62% is. Omdat CYP2D6 en CYP2C19 op verschillende chromosomen liggen en dus

onafhankelijk van elkaar overerven, is wereldwijd de prevalentie van een normaal CYP2D6- én een normaal CYP2C19-fenotype daarmee $0,64 \times 0,38 = 0,24$ (24%). De geografische verschillen zijn groot, voor CYP2D6 loopt dit uiteen van 2,7-61,2% en voor CYP2C19 van 31,7-80,1%. De prevalentie van een niet-normaal fenotype hebben we weergegeven in wereldkaarten (figuur 1 en 2).

Demografische gegevens van de patiënten op Curaçao

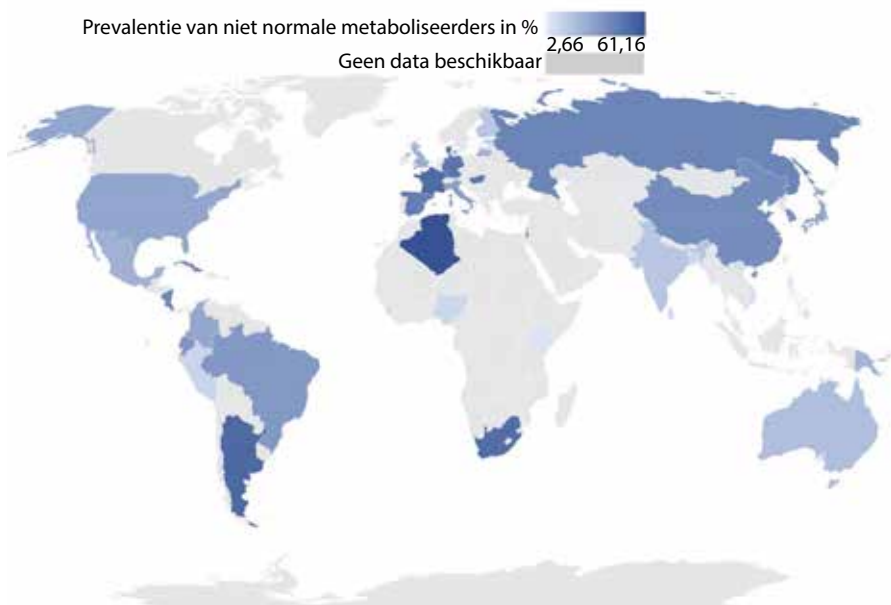
De steekpopulatie bestond uit 269 chronische psychiatrische patiënten, 94% was gediagnosticeerd met een psychotische stoornis. Andere diagnoses waren ernstige depressie, bipolaire stoornis en verstandelijke beperking. Een kwart van de populatie was poliklinisch, van wie 92% in een instelling voor begeleid wonen verbleef en een lange behandelvoorgeschiedenis had. De andere driekwart was opgenomen op afdelingen voor chronische psychiatrische patiënten. De gemiddelde leeftijd in de gehele groep was 49,5 jaar, 35% van de patiënten was vrouw.

In totaal gebruikten 111 van de 269 patiënten medicatie gemetaboliseerd door CYP2D6. 153 patiënten gebruikten twee typen antipsychotica en 24 patiënten gebruikten antidepressiva. Bijna 70% van de patiënten was ingesteld op depotmedicatie en alle opgenomen patiënten kregen hun medicatie van de verpleging, waardoor therapietrouw in 90% van de onderzochte populatie gegarandeerd kon worden.

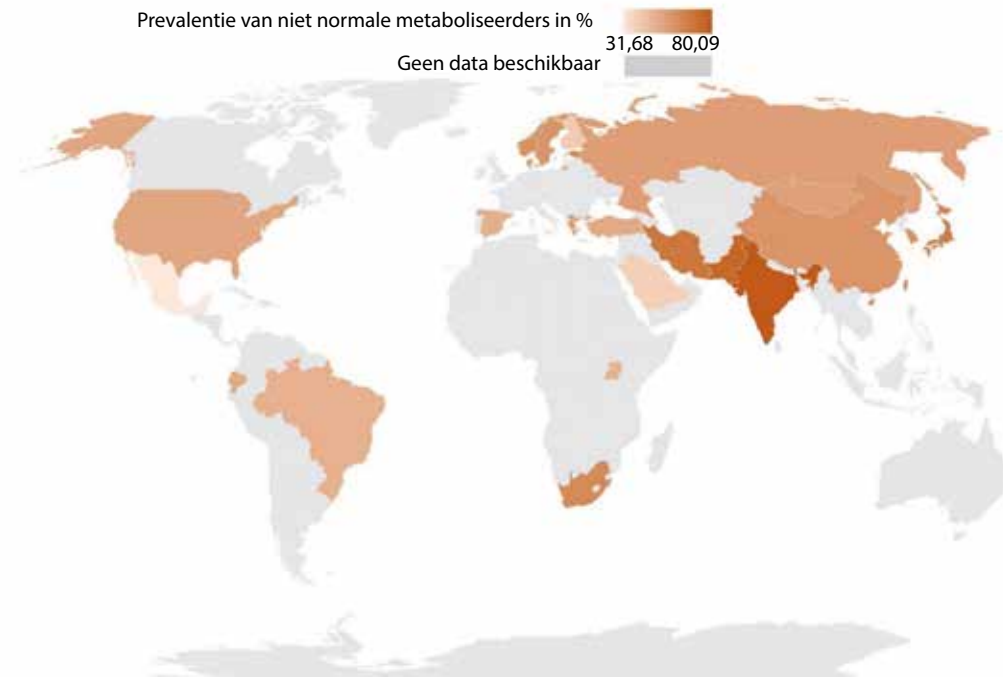
De gebruikte antipsychotica in de interventiegroep waren: haloperidol ($n = 15$), risperidon ($n = 21$) en zuclopentixol ($n = 9$).

Bij aanvang van de studie was de gemiddelde DDD in de gehele groep 1,7. (DDD staat voor *defined daily dose*, een maat om de dosering van antipsychotica met elkaar te

Figuur 1. Prevalentie van niet-normale CYP2D6-metaboliseerders wereldwijd



Figuur 2. Prevalentie van niet-normale CYP2C19-metaboliseerders wereldwijd

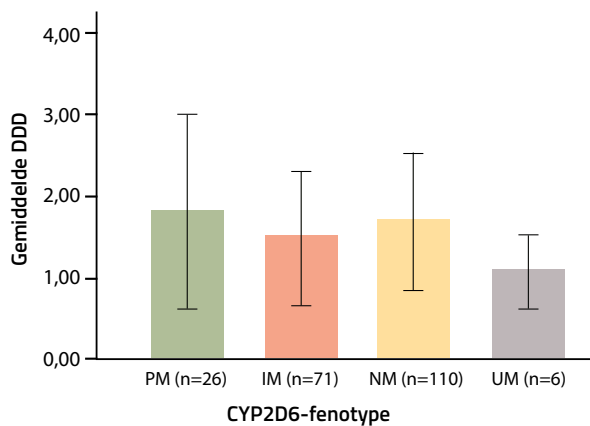


kunnen vergelijken.) Bij de nulmeting vonden we geen verschillen in gemiddelde dosering van de voorgeschreven antipsychotica tussen de verschillende fenotypen (figuur 3).

Prevalentie en effectiviteitsonderzoek op Curaçao

De prevalentie van de CYP2D6-fenotypen op Curaçao waren: PM: 5%, IM: 32%, NM: 61% en UM: 2%. De prevalentie van de CYP2C19-fenotypen waren: PM: 2%, IM: 27%, NM: 40% en UM: 31%. We vonden geen ver-

Figuur 3. Gemiddelde dosering voor-geschreven antipsychotica in DDD per CYP2D6-fenotype



Foutbalken +/- 1 SD, DDD: defined daily dose, PM: poor/trage metaboliseerders, IM: intermediaire metaboliseerders, NM: normale metaboliseerders, UM: ultrasnelle metaboliseerders

schillen in prevalentie tussen psychiatrische patiënten en de algemene bevolking. Ook was de verdeling van de fenotypen vergelijkbaar met de verdeling gezien bij Europeanen: voor CYP2D6: PM: 6%, IM: 33%, NM: 61% en UM: 5%; voor CYP2C19: PM: 2%, IM: 22%, NM: 44% en UM: 32% (Koopmans e.a. 2017).

Er waren geen verschillen in psychiatrische symptomen, bijwerkingen, het sociaal functioneren, subjectief welbevinden en kwaliteit van leven tussen de normale (controlegroep) en de niet-normale metaboliseerders (interventiegroep) vóór en na de dosisaanpassing. Na de dosisaanpassing waren er 6 patiënten in de interventiegroep die terugkeerden naar de oorspronkelijke dosering in verband met psychotische decompensatie. Er waren geen significante verschillen in klinische achteruitgang tussen de interventie- en de controlegroep. We deden aparte analyses met exclusie van de patiënten met een PM-fenotype op basis van inhiberende medicatie; dit had geen invloed op de resultaten.

De hoogste scores voor beperkingen in het sociale functioneren (WHODAS 2.0) werden gevonden in de domeinen 'begrijpen en communiceren' en 'deelname aan de samenleving'. De bijwerking parkinsonisme bleek geassocieerd met een breed spectrum van disfunctioneren zoals met de domeinen 'bewegen en verplaatsen' en 'uitvoeren van huishoudelijke taken' (Koopmans e.a. 2020).

DISCUSSIE

Wereldwijde prevalentie

Meer dan 75% van de wereldbevolking heeft een niet-normaal CYP2D6- en/of CYP2C19-fenotype. De variatie tussen de verschillende etniciteiten is groot (gemid-

delde 36%; uitersten: 2,7-61,2% (CYP2D6) en gemiddelde 62%; uitersten: 31,7-80,1% (CYP2C19); Koopmans e.a. 2021). Het merendeel van de antidepressiva en antipsychotica wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 en CYP2C19, dus dit is in potentie een belangrijke bevinding (<https://www.gipdatabank.nl/servicepagina/open-data>).

Effecten van genotypering op klinische uitkomsten

De verdeling over de verschillende fenotypen in de algemene bevolking van Curaçao is vergelijkbaar met die van de Europese bevolking (Koopmans e.a. 2017). In een prospectieve studie in de klinische praktijk van Curaçao vonden we geen positieve effecten van genotypering bij patiënten reeds ingesteld op antipsychotica (Koopmans e.a. 2018). Er was geen enkele patiënt die een klinisch relevante verbetering liet zien.

Een belangrijke bevinding was dat er bij aanvang van de studie geen verschillen waren in de dosering van voorgeschreven antipsychotica tussen de verschillende fenotypen. Zonder kennis van het fenotype passen artsen de dosering niet aan op basis van klinische symptomen die kunnen voorkomen als gevolg van een niet-normaal metabolisme zoals verminderde effectiviteit of bijwerkingen. We vonden zelfs gemiddeld hogere doseringen van antipsychotica bij langzame metabolisierders in vergelijking met snelle metabolisierders (PM 1,86 (SD 1,21) vs. UM 1,12 (SD 0,44); $p = 0,16$) (figuur 3).

De gemiddelde DDD van 1,7 lijkt vrij hoog, maar is vergelijkbaar met die in andere onderzochte populaties met patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen (Kurylev e.a. 2018). Een Nederlandse studie bij opgenomen patiënten met schizofrenie liet bijvoorbeeld zien dat de DDD tussen de 2,3-2,5 ligt (Bakker e.a. 2011). Deze relatief hoge doseringen kunnen mede verantwoordelijk zijn voor het uitblijven van vermindering van bijwerkingen als gevolg van dosisaanpassing aan het fenotype. Als de dopamine 2-receptorbezetting groter is dan 78%, neemt de kans op bewegingsstoornissen significant toe (Kapur e.a. 2000). De kans is groot dat de patiënten die een dosisaanpassing hebben gekregen nog steeds ver boven die bezettingsgraad zaten, waardoor de dosisverlaging geen invloed heeft gehad op deze bijwerkingen. Dit zou ook verklaren waarom we geen verschillen vonden in bijwerkingen tussen de groep met een normaal en die met een niet-normaal fenotype.

Een tweede mogelijke verklaring is dat langdurig antipsychoticagebruik leidt tot adaptatie aan veranderde dopamineconcentraties in het brein, wat leidt tot structurele veranderingen in hersenstructuren, dopamine 2- en serotoninereceptorconcentraties en verhoogde affiniteit van de dopaminereceptoren voor endogeen dopamine (Li 2016; Yin e.a. 2016). Er zijn studies die laten zien dat bewegingsstoornissen als gevolg van langdurig antipsychoticagebruik niet in remissie gaan als de medicatie in dosering verlaagd of gestaakt wordt (Mentzel e.a. 2017).

Tevens zijn er aanwijzingen dat chronische blootstelling aan antipsychotica leidt tot verhoogde gevoeligheid voor psychose (Yin e.a. 2016). Deze verhoogde gevoeligheid wordt ook wel het 'dopaminesupersensitiviteitsyndroom' genoemd (Li 2016). Bij afbouwen van medicatie kan er een 'supersensitiviteitspsychose' ontstaan als gevolg van supergevoelige dopamine 2-receptoren die zonder antipsychotica direct ontregeld raken. Dit mechanisme zou verklaren waarom een gedeelte van de patiënten ($n = 6$) (15%) die een dosisaanpassing hadden gekregen, decompenseerde na stapsgewijze dosisaanpassing. Mogelijk is de dosisreductie met 25-50% in twee maanden voor sommige patiënten te snel geweest.

Ze recent is er een artikel verschenen waarin een dosisalgorithm voor dosisreducties van maximaal 25% in 6 maanden wordt voorgeschreven ter preventie van recidiefpsychose (Liu & Takeuchi 2020). Tevens zou het een verklaring kunnen zijn waarom er zulke hoge doseringen antipsychotica worden voorgeschreven bij patiënten met chronische schizofrenie.

Tot slot zijn er naast het CYP2D6-gen andere factoren van invloed op de snelheid van het medicatiemetabolisme. Omgevingsfactoren zoals alcohol, drugs, leeftijd, comorbiditeit en infectie kunnen het metabolisme van het enzym induceren of inhiberen (de Andrés e.a. 2016). Tevens blijkt uit genoombrede associatiestudies (GWAS) dat er naast het CYP2D6- en CYP2C19-gen, meer loci in het DNA een rol spelen in het medicatiemetabolisme (Ji e.a. 2014). Mogelijk spelen deze *single*nucleotidepolymorfismen een rol in het nog onverklaarde deel van de variatie in het uiteindelijke fenotype.

Vergelijking met internationale literatuur

Bij analyse van de literatuur blijkt het grootste gedeelte van de onderzoeken naar CYP2D6-genotypering bij patiënten met schizofrenie retrospectief. Er zijn drie prospectieve onderzoeken bij patiënten met schizofrenie waarbij een afname van bijwerkingen werd gevonden als gevolg van dosisaanpassing op basis van genotype (Herbild e.a. 2013; Kurylev e.a. 2018).

Er waren twee belangrijke verschillen met onze studie. Ten eerste gebruikten de patiënten een significant lagere gemiddelde aanvangsdosering antipsychotica (DDD = 1) en ten tweede was er op het moment van genotypering al een intentie om de dosering of het type antipsychotica te veranderen; klinische overwegingen werden meegenomen in de beslissing tot genotypering en dosisaanpassing. Mogelijk dat genotypering gebaseerd op klinische overwegingen wel bij kan dragen aan vermindering van bijwerkingen, maar dat routinematige CYP2D6-genotypering geen meerwaarde heeft.

Voor patiënten met depressieve stoornissen wordt er in een recente review een vergelijkbare conclusie getrokken (Solomon e.a. 2019). In verband met de heterogeniteit, beperkte studiegrootte en de matige methodologische kwaliteit van de gevonden studies, in combinatie met een grote variatie in de geteste allelen, is het moeilijk om een definitieve conclusie te trekken.

Het lijkt erop dat bij sommige individuen CYP2D6- en CYP2C19-genotypering tot snellere respons op medicatie kan leiden; maar antwoord op de vraag of routinematig genotyperen leidt tot verbetering van behandeluitkomsten vergt meer onderzoek. Voornamelijk is het ook bij patiënten met depressieve stoornissen onduidelijk op welk moment in de behandeling genotypering een plaats kan hebben.

Nederlandse aanbevelingen

De richtlijn van de KNMP adviseert om bij patiënten bij wie reeds een genotype bepaald is de dosering aan te passen. Deze adviezen zijn grotendeels gebaseerd op de aangetoonde relatie tussen het CYP-enzym en de bloedspiegel van het medicament. Zo is er recent een grote retrospectieve studie verschenen waarin de bloedspiegels van aripiprazol en risperidon 1,6 keer zo hoog waren bij PM in vergelijking met NM (Jukic e.a. 2019). De richtlijn van de KNMP geeft geen aanwijzingen bij wie op welk moment genotypering nuttig is.

De 'Leidraad farmacogenetica voor de dagelijkse psychiatrische praktijk' van de NVvP adviseert genotypering te overwegen wanneer er sprake is van bijwerkingen of ineffectiviteit van meerdere middelen gemetaboliseerd door eenzelfde CYP-enzym en/of er sprake is van afwijkende bloedspiegels in de behandeling met een tricyclisch antidepressivum (TCA) (van Westrhenen & Mulder 2020).

Omdat de onderzochte patiëntengroep in meerdere opzichten vergelijkbaar is met Europese patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen, is het waarschijnlijk dat de resultaten generaliseerbaar zijn naar Nederlandse patiënten die reeds langdurig ingesteld zijn op antipsychotica.

Samenvattend: de voorlopige conclusie is dat CYP2D6- en CYP2C19-genotypering als routinematige interventie geen meerwaarde heeft. Echter, genotypering gebaseerd op klinische symptomen bij medicatie die via het CYP-systeem gemetaboliseerd wordt, kan mogelijk bijdragen aan verhoging van de effectiviteit en vermindering van bijwerkingen.

Beperkingen

De belangrijkste kanttekening bij ons effectiviteitsonderzoek is dat we geen randomisatie hebben kunnen toepassen als gevolg van te kleine patiëntaantallen. Waar we in totaal 269 patiënten hebben gegenotypeerd, had een beperkt aantal (n = 45) een niet-normaal CYP2D6-fenotype in combinatie met gebruik van medicatie gemetaboliseerd door CYP2D6. Door een controlegroep met normale metabolisatoren te onderzoeken hebben we vergelijkingen kunnen maken in psychiatrische symptomen, bijwerkingen en functioneren voor dosisaanpassing.

Wat betreft het wereldwijde gemiddelde zijn sommige regio's minder onderzocht (Afrika en het Midden-Oosten), waardoor deze niet voldoende vertegenwoor-

digd zijn in het gemiddelde. Landen werden niet gewogen op aantal inwoners, waardoor kleine landen een relatief grote invloed hebben gehad op het wereldwijde gemiddelde.

Tot slot zijn er redenen om te twijfelen aan de klinische relevantie van de categorie 'intermediaire metabolisatoren'. IM laten slechts kleine verschillen in metabolisme zien ten opzichte van NM, waardoor de vraag ontstaat of dosisaanpassing in deze groep tot klinische verbetering kan leiden. Omdat richtlijnen dosisaanpassing adviseren in deze groep hebben wij deze wel opgenomen in het onderzoek. Als men de intermediaire metabolisatoren als normaal zou beschouwen, dalen de wereldwijde gemiddelden van het percentage niet-normale metabolisatoren naar 7,75% (CYP2D6) en 32,94% (CYP2C19) en heeft 62% ($0,92 * 0,67 = 0,62$) een normaal (=NM + IM) en 38% (PM+UM) een niet-normaal fenotype.

Aanbevelingen voor de toekomst

Hoewel er diverse studies zijn die het verband aantonen tussen CYP-enzymen en de hoogte van de bloedspiegel van een medicament, zijn er slechts enkele prospectieve studies naar het effect van genotypering op klinische uitkomsten. Het grootste deel van de studies bij patiënten met antipsychoticagebruik is retrospectief en heeft kleine patiëntaantallen. Omdat het uitblijven van een effect in onze studie mogelijk verklaard kan worden doordat patiënten reeds langdurig ingesteld waren op medicatie, zouden wij toekomstige onderzoekers adviseren zich met een prospectieve onderzoeksopzet te richten op patiënten zonder of met een korte medicatievoorgeschiedenis.

CONCLUSIES

Onze resultaten tonen aan dat wereldwijd de kans op een niet-normaal CYP2D6-fenotype 36% en een niet-normaal CYP2C19-fenotype 62% is. Dit betekent dat meer dan driekwart van de wereldbevolking (76%) een niet-normaal CYP2D6- en/of CYP2C19-genotype heeft. Dosisaanpassing op basis van CYP2D6-genotype bij patiënten die reeds langdurig ingesteld zijn op antipsychotica is echter niet zinvol gebleken. Dit terwijl de verdeling van de fenotypen bij de onderzochte psychiatrische patiënten op Curaçao vergelijkbaar is met die van de algemene bevolking en met de verdeling van fenotypen onder Europeanen.

NOOT

1 Dit artikel is gebaseerd op het proefschrift van de eerste auteur, 'CYP2D6 and CYP2C19 genotyping in psychiatry: Bridging the gap between practice and lab' (Maastricht University, 2021; zie: <https://cris.maastrichtuniversity.nl/files/64320307/c7045.pdf>). De verdediging van het proefschrift vond plaats op 12 mei in de aula van Maastricht. Om aandacht te vragen voor het belang van

vrouwelijke rolmodellen op hogere wetenschappelijke posities, bestond de oppositie volledig uit vrouwelijke hoogleraren en onderzoekers.

LITERATUUR

- de Andrés F, Terán S, Hernández F, Terán E, Llerena A. To genotype or phenotype for personalized medicine? CYP450 drug metabolizing enzyme genotype-phenotype concordance and discordance in the Ecuadorian population. *Omi A J Integr Biol* 2016; 20: 699-710.
- Bakker PR, de Groot IW, van Os J, van Harten PN. Long-stay psychiatric patients: a prospective study revealing persistent antipsychotic-induced movement disorder. *PLoS One* 2011; 6: e25588.
- Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, e.a. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: Consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med* 2017; 19: 215-23.
- Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein T, Leeder JS. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genet Med* 2017; 19: 69-76.
- Harten PN van, Matroos GE, Hoek HW, Kahn RS. The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia. The Curaçao extrapyramidal syndromes study: I. *Schizophr Res* 1996; 19: 195-203.
- Herbild L, Andersen SE, Werge T, Rasmussen HB, Jürgens G. Does pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013; 113: 266-72.
- Ji Y, Schaid DJ, Desta Z, Kubo M, Batzler AJ, Snyder K, e.a. Citalopram and escitalopram plasma drug and metabolite concentrations: Genome-wide associations. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 373-83.
- Jukic MM, Smith RL, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 418-26.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 514-20.
- Koopmans AB, Braakman M, Vinkers DJ, Hoek HW, van Harten PN. Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. *Transl Psychiatry* 2021; 11: 141.
- Koopmans AB, Vinkers DJ, Gelan PJ, Hoek HW, van Harten PN. CYP2D6 and CYP2C19 genotyping in psychiatric patients on psychotropic medication in the former Dutch Antilles. *Pharmacogenomics* 2017; 18: 1003-12.
- Koopmans AB, van Hoeken D, Clarke DE, Vinkers DJ, van Harten PN, Hoek HW. Proxy WHO disability assessment schedule 2.0 is clinically useful for assessing psychosocial functioning in severe mental illness. *Front Psychiatry* 2020; 11: 1-8.
- Koopmans AB, Vinkers DJ, Poulina IT, Gelan PJA, van Schaik RHN, Hoek HW, e.a. No effect of dose adjustment to the CYP2D6 genotype in patients with severe mental illness. *Front Psychiatry* 2018; 9.
- Kurylev AA, Brodyansky VM, Andreev B V, Kibitov AO, Limankin O V, Mosolov SN. The combined effect of CYP2D6 and DRD2 Taq1A polymorphisms on the antipsychotics daily doses and hospital stay duration in schizophrenia inpatients (observational naturalistic study). *Psychiatr Danub* 2018; 30: 157-63.
- Li M. Antipsychotic-induced sensitization and tolerance: Behavioral characteristics, developmental impacts, and neurobiological mechanisms. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 749-70.
- Liu C-C, Takeuchi H. Achieving the lowest effective antipsychotic dose for patients with remitted psychosis: A proposed guided dose-reduction algorithm. *CNS Drugs* 2020; 34: 117-26.
- Mentzel CL, Bakker PR, van Os J, Drukker M, Matroos GE, Hoek HW, e.a. Effect of antipsychotic type and dose changes on tardive dyskinesia and parkinsonism severity in patients with a serious mental illness. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: e279-85.
- Naranjo M-EG, Rodrigues-Soares F, Peñas-Lledó EM, Tarazona-Santos E, Fariñas H, Rodeiro I, e.a. Interethnic variability in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 genes and predicted drug metabolism phenotypes among 6060 Ibero- and native Americans: RIBEF-CEIBA consortium report on population pharmacogenomics. *Omi A J Integr Biol* 2018; 22: 575-88.
- Selten J-P, Veen N, Feller W, Blom JD, Schols D, Camoenië W, e.a. Incidence of psychotic disorders in immigrant groups to the Netherlands. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 367-72.
- Solomon H V., Cates KW, Li KJ. Does obtaining CYP2D6 and CYP2C19 pharmacogenetic testing predict antidepressant response or adverse drug reactions? *Psychiatry Res* 2019; 271: 604-13.
- Vinkers CH. Te vroeg voor farmacogenetica in de psychiatrische praktijk. *Tijdschr Psychiatr* 2019; 61: 298-300.
- Vinkers DJ, Barendregt M, de Beurs E, Hoek HW, Rinne TH. Etnische verschillen tussen pro Justitia gerapporteerde verdachten. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 801-11.
- Westrhenen R van, Mulder H. Leidraad farmacogenetica voor de dagelijkse psychiatrische praktijk. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie; 2020.
- Westrhenen R van, Birkenhäger TK, Doornebal-Bakker PR, Hoogendijk WJG, Houwink EJJ, van Schaik RHN, e.a. *Conceptrichtlijn Farmacogenetica in de psychiatrie*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie; 2018.
- Yin J, Barr A, Ramos-Miguel A, Procyshyn R. Antipsychotic induced dopamine supersensitivity psychosis: a comprehensive review. *Curr Neuropharmacol* 2016; 15: 174-83.