



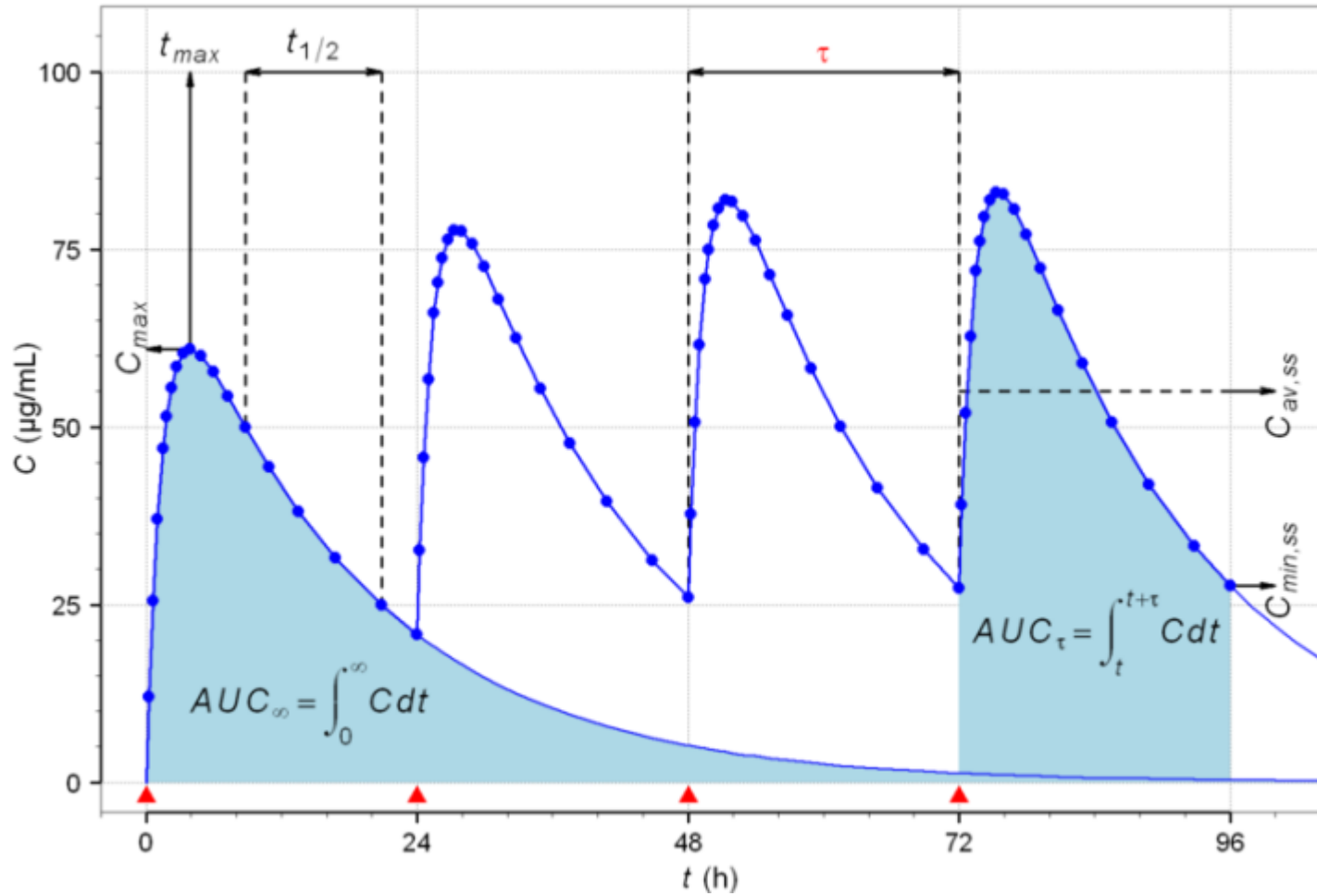
Farmacogenetica in psychiatrie

18-04-2019

Joost Mertens, psychiater

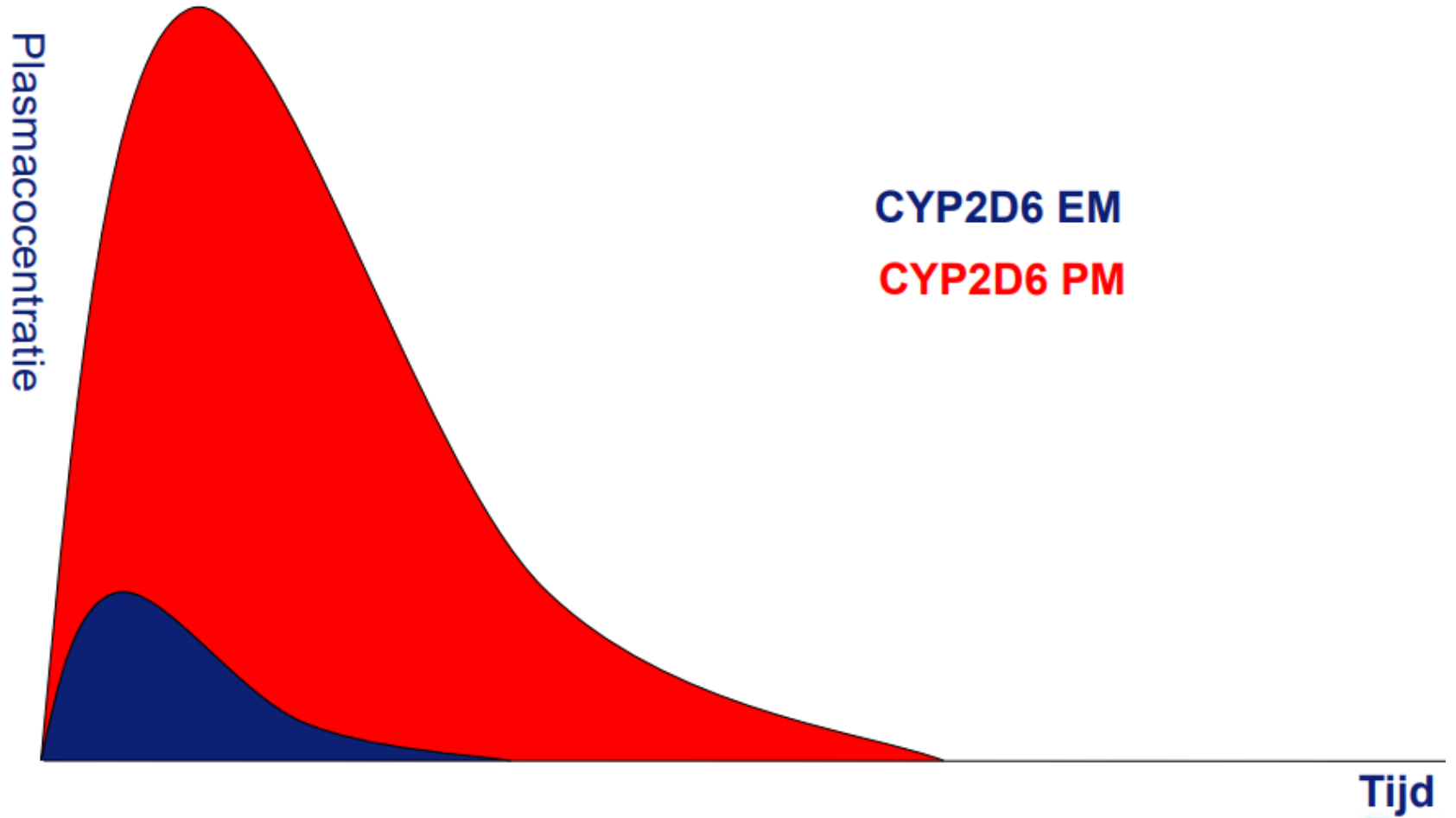


Farmacokinetiek





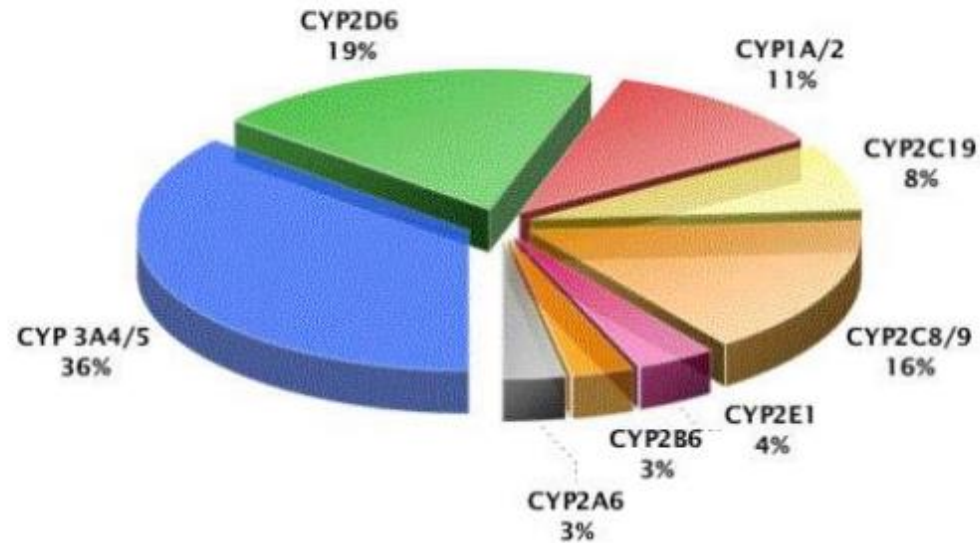
Atomoxetine



Cytochrome P450

57 genes, 18 families

Proportion of Drugs Metabolized by P450 Enzymes



Adapted from: Wrighton SA et al. Crit Review Toxicology 1992;22:1-22.
Kashuba and Bertino. Mechanisms of drug interaction. In Drug Interactions in Infections Diseases. Humana Press. 2001.

Gevolgen

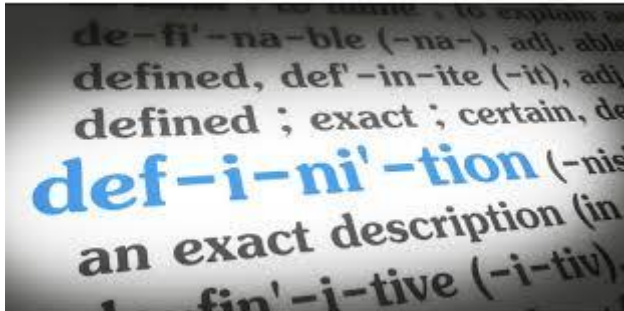


Aangetoonde relatie tussen metaboliseringsstatus in klinische werkzaamheid/bijwerkingen bij:

- Haloperidol
- Risperidon
- Venlafaxine
- Fluvoxamine
- Atomoxetine

In het algemeen:

- PM → Meer bijwerkingen
- UM → Minder werkzaamheid



Ultrarapid metabolisers

- CYP2D6 3+ active genen
- CYP2C19 allelen met toegenomen expressie

Extensive metabolisers

- 2 actieve allelen
- Wildtype

Intermediate metabolisers

- 1 actief, 1 defect allel
- 2 partieel actieve allel

Poor metabolisers

- Geen active allelen
- Beschreven bij CYP2D6 en CYP2C19

Indicaties:



- Onverwacht hoge of lage plasmaspiegels
- Frequent voorkomen van bijwerkingen bij een patiënt
- Uitblijven van therapierespons bij meerdere middelen



tergooi

Hoe vaak komt het voor?

Ethniciteit:

- Aziatisch vaker CYP2C19 PM
- Caucasisch vaker CYP2D6 PM
- Negroïd vaker CYP2D6 UM

Blanke bevolking:

- 5-10% géén Cyp 2D6 activiteit (PM)
- 30% Gedeeltelijke activiteit (IM)
- 2-5% hele hoge activiteit (UM)

Gevolgen



Aripiprazol, haloperidol, risperidon en zuclopenthixol

- CYP2D6 PM: 50 % dosisreductie of ander antipsychoticum
- CYP2D6 UM: mogelijk lagere plasmaconcentraties, overweeg ander antipsychoticum

Atomoxetine

- CYP2D6 UM: mogelijk verminderde efficaciteit

Pimozide

- Is VS, CYP2D6 genotypering verplicht bij dosis > 4 mg/dag
- (4 mg/dag is maximum dosis bij PM)

Gevolgen, vervolg



Amitriptyline:

- CYP2D6 PM: 50 % dosisreductie
- CYP2D6 IM: 60% dosisreductie
- CYP2D6 UM: 125% dosisverhoging

Clomipramine:

- CYP2D6 PM: 50 % dosisreductie
- CYP2D6 IM: 70% dosisreductie
- CYP2D6 UM: 150% dosisverhoging

Imipramine:

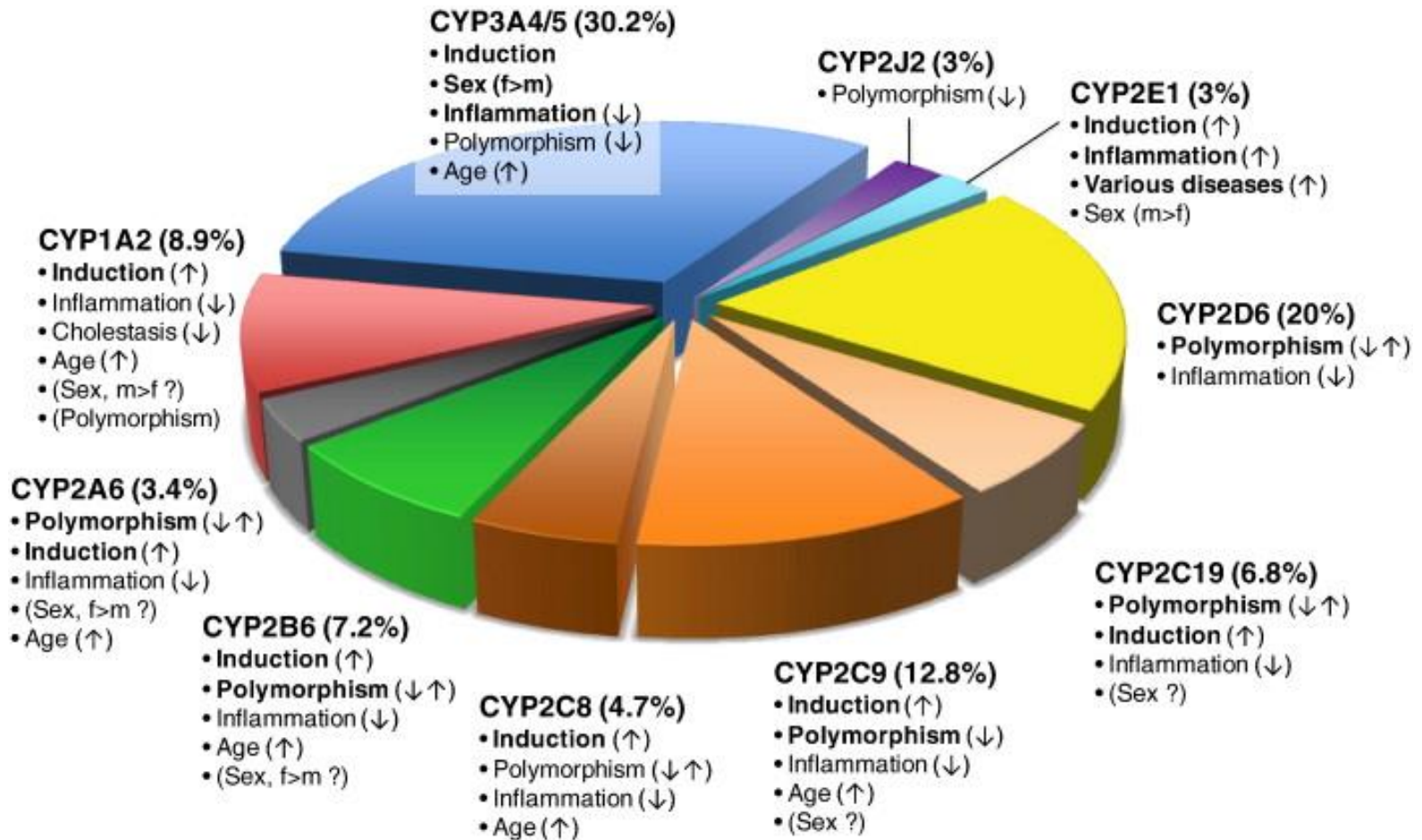
- CYP2D6 PM: 30 % dosisreductie
- CYP2D6 IM: 70% dosisreductie
- CYP2D6 UM: 170% dosisverhoging

Nortriptyline:

- CYP2D6 PM: 40 % dosisreductie
- CYP2D6 IM: 60% dosisreductie
- CYP2D6 UM: 160% dosisverhoging



Samenhang met andere factoren



Flockhart table

- <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/Main-Table.aspx>

Genotypering



- Farmacogenetica draagt bij aan betere receptuur, waardoor sneller effect c.q. minder bijwerkingen.
- Maakt meten van geneesmiddelenpiegels niet overbodig
- Nog in ontwikkeling, bijvoorbeeld voor CYP3A4 en CYP1A2 nog geen doseringsadviezen