

FARMACOGENETICA IN DE PSYCHIATRIE: PATIËNT ERVAART MINDER BIJWERKINGEN

'BEHANDELING MET PSYCHIATRISCHE MEDICIJNEN KAN EN MOET BETER'

Voor een grote meerderheid van de psychiatrische patiënten is de eerste behandeling geen succes en is het een zoektocht om het juiste medicijn te vinden, zegt psychiater en klinisch farmacoloog Roos van Westrhenen, die medicatieadviezen geeft aan patiënten en behandelaars. "In meer dan 75% van de gevallen is sprake van een genetische variatie die invloed kan hebben op de medicatie."

Auteur **Delia Titre**
Foto **Els Broers**

Veel psychiatrische patiënten hebben gedoe met hun medicatie, zegt psychiater en klinisch farmacoloog Roos van Westrhenen, initiatiefnemer van de polikliniek Farmacogenetica van Parnassia in Amsterdam. We lopen naar de behandelkamer van deze poli, waar patiënten graag blijken te komen. "Mensen vinden het heel aantrekkelijk om te horen of hun medicatieproblemen aan hun genen kunnen liggen. *No shows* komen weinig voor."

BEDANKKAARTJE

Op de dossierkast staan verschillende boeken uitgesteld. "Dit boek heb ik voor de wereldwijde organisatie voor psychiaters geschreven", zegt ze als ze één van de boeken laat zien. Hierin worden recente activiteiten van een onderzoeksconsortium dat zij opzette beschreven. Opvallend is de rode handgeschreven kaart die tussen de boeken staat. Het is een bedankkaartje van een patiënt. "Hier ben ik het meest trots op", zegt Van Westrhenen.

Elke week ziet zij drie tot vier mensen die problemen ervaren met hun medicatie. Een veelvoorkomend pro-

bleem, volgens haar, "Slechts bij ongeveer een derde van de mensen die starten met psychiatrische medicatie gaat het gelijk goed. Ze kunnen het middel verdragen met het gewenste effect. Dat betekent ook dat het voor twee derde een zoektocht is. Zij hebben last van bijwerkingen en moeten overstappen naar een ander medicijn, dat misschien minder goed werkt."

KERN VAN WAARHEID

Het is daarom wellicht niet vreemd dat in 2015 het boek *Deadly Psychiatry and Organised Denial* van Peter C. Gøtzsche uitkwam. Deze publicatie maakte grote indruk op Van Westrhenen. "De auteur beweerde dat psychiaters pillen voorschrijven die mensen doodmaken. Ik vind dat vreselijk."

De kritiek kwam ook uit andere hoeken. "Antidepressiva zouden niet werken, werd geroepen. Dan kan je je wel opwinden over deze stellingen, maar tegelijkertijd besef ik dat er ook een kleine kern van waarheid inzit. De psychiatrische behandeling kan en moet beter."

Deze overtuiging en de vele consultaties voor collega's die zij als klinisch farmacoloog en psychiater deed, leid-



“Ik geef een advies aan de patiënt en behandelaar”, aldus Roos van Westrhenen, “waarmee ze zelf verder kunnen. Ik neem de behandeling niet over.”

den in 2017 tot het besluit een speciale polikliniek op te richten. Hier kunnen mensen met een psychische stoornis en gedoe met een antidepressivum of antipsychoticum na een doorverwijzing terecht. Zij krijgen advies op maat op basis van onder meer hun farmacogenetische profiel.

“Maar het gaat over meer dan alleen medicatie. Ik raad allerlei dingen aan waarvan medicamenteuze stappen misschien de helft zijn. Ik voer eerst een uitgebreid psychiatrisch onderzoek uit. Ook check ik de diagnose, die soms afwijkt van wat al bekend is, neem de familie- en medicatiegeschiedenis mee en vraag naar belangrijke momenten in het leven. Het is een *multi step*-model. Er zijn vaak meerdere dingen bij elkaar waardoor iemand depressief of angstig wordt of een psychose krijgt. Ik luister naar het verhaal van patiënt.”

POLYMORFISMEN

Ook wordt altijd bloed of wangslimvlies afgenomen om het genetisch profiel te bepalen. Na een aantal weken komen de patiënten terug om de uitslag te bespreken. “In meer dan 75% van de gevallen is sprake van een genetische variant die invloed kan hebben op de medicatie. Het gaat vooral om CYP2C19- en CYP2D6-polymorfismen. Ik neem de behandeling niet over. Ik geef een advies aan de patiënt en behandelaar, waarmee ze zelf verder kunnen.”

Belangrijke bronnen voor haar zijn de farmacogenetica-adviezen van de KNMP. Van Westrhenen maakt deel uit van de werkgroep Farmacogenetica die deze adviezen opstelt. Ook raadpleegt ze de richtlijnen van het Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), waarvan zij ook lid is. Maar haar klinische ervaring is

leidend. “Volgens de KNMP-richtlijnen kan je bij CYP2D6-*poor* en *-intermediate metabolisers* een normale dosering paroxetine geven, maar dat zal vaak niet mijn advies zijn.”

Paroxetine wordt voornamelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Een genetisch polymorfisme voor CYP2D6 kan de plasmaconcentratie van paroxetine verhogen. Op theoretische gronden neemt het risico op bijwerkingen wel toe als de plasmaconcentratie van paroxetine stijgt.

HET GAAT OVER MEER DAN MEDICATIE ALLEEN; HET IS EEN MULTI STEP-MODEL

Echter, de KNMP-werkgroep concludeert dat geen actie nodig is bij *poor* en *intermediate metabolisers*, onder meer doordat de relatie tussen de plasmaconcentratie en het effect of het optreden van bijwerkingen niet duidelijk is. Van Westrhenen merkt iets anders. “Mijn ervaring is dat het dan toch kan misgaan. Ik zie bij dit type *metabolisers* soms wel bijwerkingen optreden.”

EXPERTISE

Om deze specifieke zorg te leveren is expertise nodig. Ze raadt daarom apothekers en artsen zonder ervaring af om op basis van het genetische profiel alleen de dosering aan te passen. “Je moet weten waarmee je bezig bent en je moet naar het totale plaatje kijken. Ik heb best vaak meegemaakt dat huisartsen of psychiaters een genetische bepaling aanvragen en dan geen idee hebben wat ze met de uitslag moeten. Of dat op het labformulier

alle vakjes voor genetische bepalingen zijn aangekruist. Dat is onnodig en kost bovendien veel tijd en geld. In veel gevallen komen de mensen daarna toch nog bij mij op de poli; zeker 10% van mijn patiënten.”

Ook ‘rare labwaarden’ kunnen voor behandelaars een reden zijn om door te verwijzen naar de polikliniek. Je moet niet varen op TDM (*therapeutic drug monitoring*)

WERELDWIJD ONDERZOEK

Op voorhand weten welk antidepressivum of antipsychoticum het meest succesvol is voor de individuele patiënt. Dat is het doel van het internationaal PSY-PGx-onderzoek dat psychiater en klinisch farmacoloog Roos van Westrhenen heeft opgezet. Aan dit consortium nemen zestien partners uit twaalf verschillende landen deel. “Het komt nog te vaak voor dat psychiatrische patiënten jaren aan het zoeken zijn naar een middel dat voor hen werkt. Dat willen we niet meer.”

In het onderzoek willen ze tweeduizend mensen includeren met een depressieve, psychotische stoornis of angststoornis, voor wie medicatie te weinig effect of te veel bijwerkingen geeft. Daarbij wordt gekeken naar sertraline of escitalopram voor angst of depressie en risperidon of aripiprazol bij psychose.

“De controlegroep wordt behandeld met doseringen zoals in registratiestudies, wat nu de gouden standaard is. De interventiegroep krijgt een medicatieadvies dat is afgestemd op het farmacogenetische profiel. We denken dat ze dan minder bijwerkingen hebben en een goed klinisch effect.”

Volgens Van Westrhenen is dit onderzoek nodig om artsen actief aan de slag te laten gaan met farmacogenetica. “Zij willen weten wat de klinische effecten zijn van CYP-polymorfismen. De onderzoeken die er nu zijn kunnen die vragen niet voldoende beantwoorden. Hierin zijn soms genen meegenomen die klinisch irrelevant zijn. Ook zijn de studies veelal commercieel en maken ze gebruik van commerciële farmacogenetica-combinatiekits en algoritmes. Bij onze studie doen we dat niet. Het is de eerste wereldwijde, *investigator-initiated*, dubbelblinde, gerandomiseerde en prospectieve trial.”

Deelname aan de studie kan via de website van PSY-PGx (www.psy-pgx.nl).

alleen, benadrukt ze. “Heel veel behandelaars, ook apothekers, hebben het over therapeutische vensters van medicijnen. De stelregel van psychiaters in Nederland is dat TDM alleen noodzakelijk is voor lithium, clozapine en enkele TCA’s. Bij alle andere antipsychotica niet, want daarbij is er geen duidelijk verband tussen spiegel en therapeutisch effect vanwege de interindividuele variatie.”

LAATST HEB IK EEN CONSULT GEHAD MIDDELS VIDEOBELLEN MET IEMAND UIT DUBAI

Bovendien zijn de therapeutische vensters van psychofarmaca ooit allemaal bepaald zonder te kijken naar farmacogenetica. “Het is helemaal niet bekend hoe je TDM moet doen bij *intermediate metabolisers*. Veel mensen denken dat je in zulke gevallen altijd lager moet doseren. Dat zag ik vorige week nog: een man had hoge spiegels van clomipramine, maar hij merkte helemaal niks, geen bijwerkingen en geen klinisch effect. Mijn advies was om toch de dosering nog iets te verhogen en klinisch effect en bijwerkingen te monitoren.”

ONDERWIJS

Van Westrhenen hoopt dat met onderwijs meer kennis en kunde ontstaat onder zorgverleners. Dit kan ervoor zorgen dat in de toekomst farmacogenetica in de psychiatrie een prominentere plek krijgt. Ook buiten de grenzen van Nederland. Zo is zij in India hoogleraar farmacogenetica aan St. John’s National Academy of Health Sciences. “En laatst heb ik een consult gehad middels videobellen met iemand uit Dubai.”

Ook hoopt zij dat door het opleiden van mensen het onderwerp breder wordt gedragen. “We bieden stages aan voor mensen met allerlei achtergronden, ook apothekers in opleiding. Hier zijn een psychiater, basisarts en verpleegkundig specialist in opleiding voor stage geweest. Zij passen nu de kennis toe in de praktijk. Dan zie je dat dit vakgebied zich gaat verspreiden. Alle behandelaars die medicijnen voorschrijven of uitgeven waarbij farmacogenetica van toegevoegde waarde zijn, zouden hierin idealiter geschoold moeten worden. Daarmee kan het onderdeel worden van de reguliere patiëntenzorg.” ■