

PHAMOUS-gene: Associatie tussen genetische polymorfismen van metabole enzymen en de respons op antipsychotica

Edith & Geertje Liemburg
Universitair Centrum Psychiatrie
(UCP, UMCG)

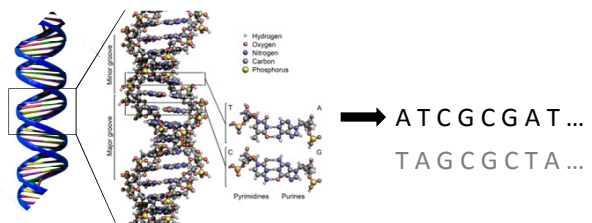
PHAMOUS-gene

- PHAMOUS: Pharmacotherapy Monitoring and Outcome Survey
- Doel: het verbeteren van de psychische en fysieke gezondheidstoestand van personen met een psychotische stoornis door jaarlijkse screening
- PHAMOUS-gene: kijkt naar de interactie tussen genen, psychiatrische toestand en behandelresultaten

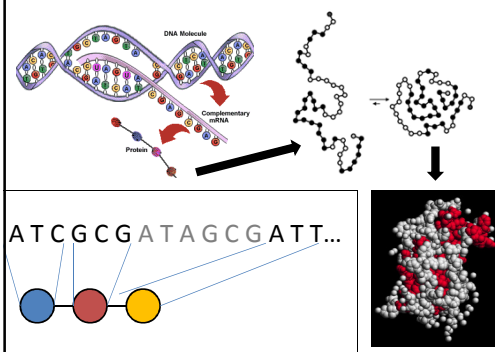
Onderzoeksvraag

- Wat is het effect van het genotype CYP2D6 op de behandeling met antipsychotica?

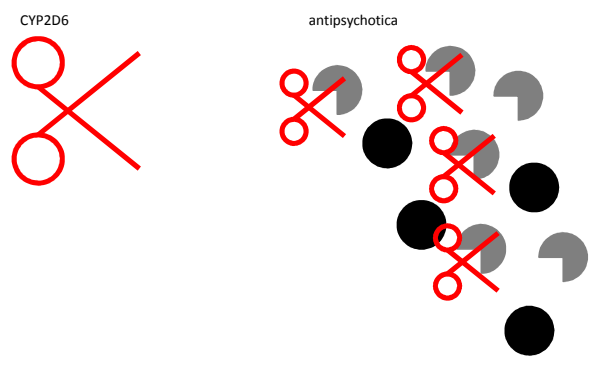
Hoe ziet DNA er uit?

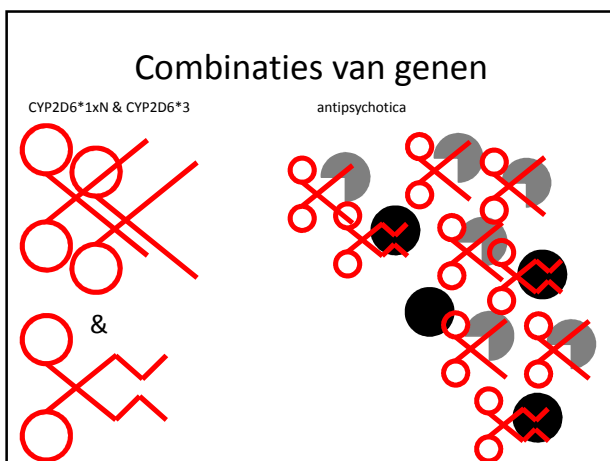
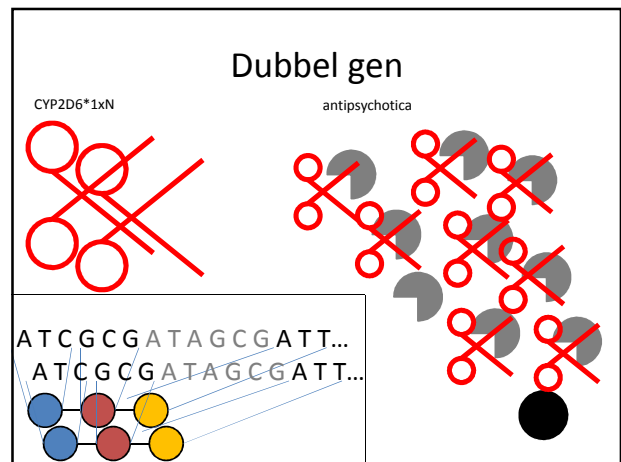
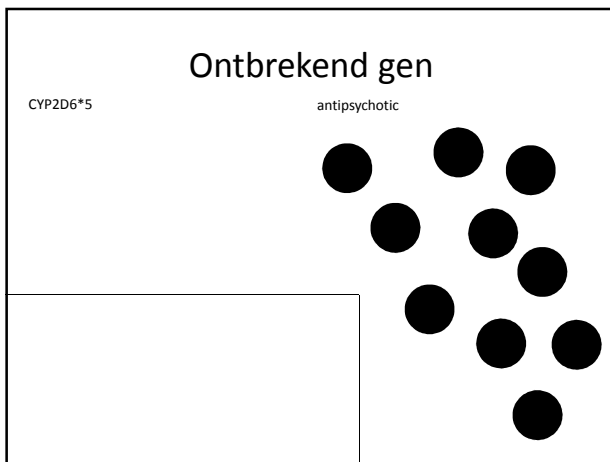
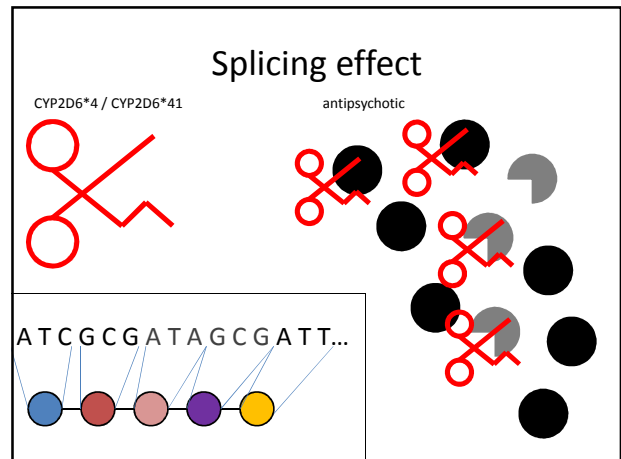
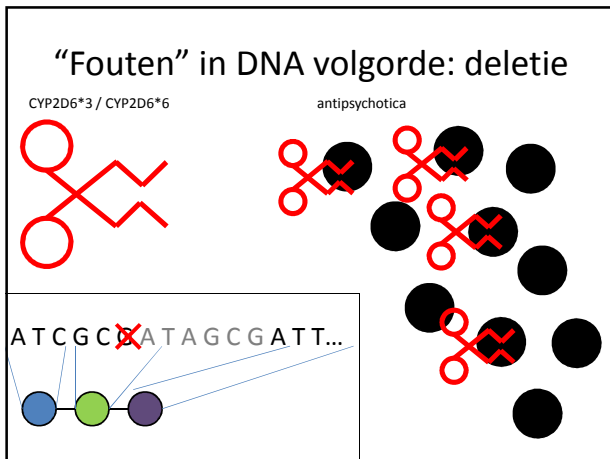


Van DNA naar eiwit



CYP2D6 functie





Onderzoeksvraag

- Wat is het effect van het genotype CYP2D6 op de behandeling met antipsychotica?
- Hypothese:
 - Slow metabolizers → meer bijwerkingen en lagere dosis
 - Rapid metabolizers → verminderde respons en hogere dosis

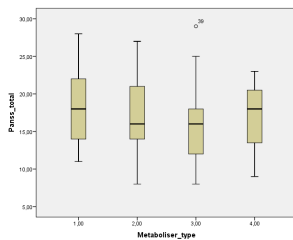
Onderzoeksvariabelen

- **Metabolizer type**
 - 1: **Poor metabolizer (PM)** n=31
 - 2: **Intermediate metabolizer (IM)** n=133
 - 3: **Extensive metabolizer (EM)** n=177
 - 4: **Ultra-rapid metabolizer (UM)** n=9
- **Symptomen** (PANSS: totaal score, positieve symptomen, remissie)
- **Medicatie dosering** (Haloperidol equivalenten, D2R receptor bezetting)
- **Bijwerkingen** (SRA: gewicht, sedatie, afvlakking, EPS, sociaal, slaap)

Populatie

- **Caucasisch**
- **Medicatie:** aripiprazol, chloorpromazine, haloperidol, risperidon, sertindol
- **Aantal:** 107
- **Geslacht:** 62% man 38% vrouw
- **Leeftijd:** 39,3 (12,6)

Symptomen



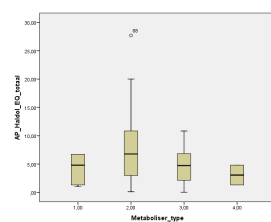
- PANSS positief: geen effect
- Remissie: 20% remissie, geen effect van metabolizer type

1: slow metabolizer
2: intermediate metabolizer
3: extensive metabolizer
4: ultra-rapid metabolizer

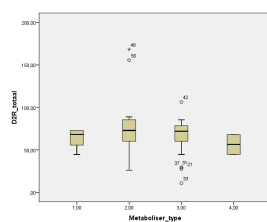
Medicatie

- **Haloperidol equivalent:** Sterkte van een antipsychoticum, vergeleken met haloperidol. Dosis uitgedrukt in waarde voor haloperidol.
- **D2R receptor bezetting:** Bezettingsgraad van dopamine receptor (grijpt een antipsychoticum op aan)

Medicatie



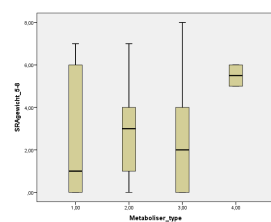
Haloperidol equivalent



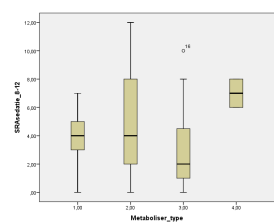
Dopamine receptor bezetting

1: slow metabolizer
2: intermediate metabolizer
3: extensive metabolizer
4: ultra-rapid metabolizer

Bijwerkingen

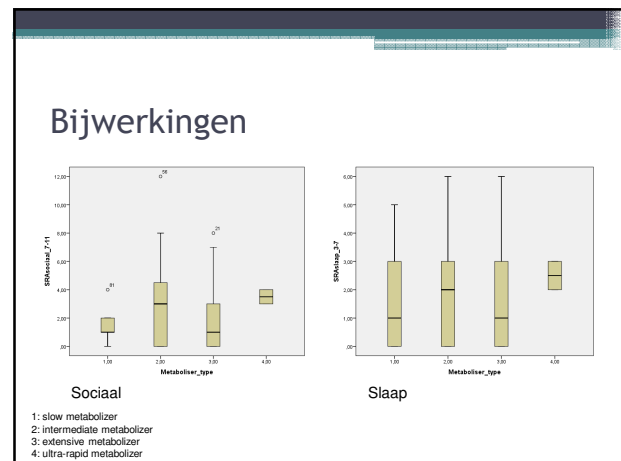
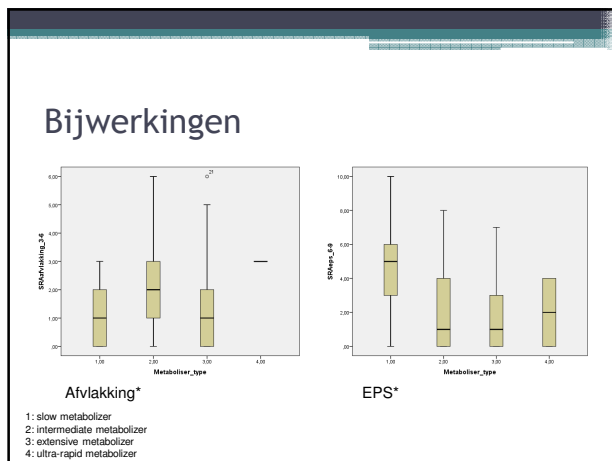


Gewicht



Sedatie**

1: slow metabolizer
2: intermediate metabolizer
3: extensive metabolizer
4: ultra-rapid metabolizer



Conclusie

- Slow en ultra-rapid metabolizers hebben meer symptomen: niet optimale dosering
- Slow en ultra-rapid metabolizers hebben lagere doseringen en DA receptor bezetting
- Ultra-rapid metabolizers meer sedatie en afvlakking: risperidon > 9-hydroxyrisperidone
- Slow metabolizers meer EPS: te hoge dosering

Discussie

- Groep 1 (slow metabolizers) en 4 (ultra-rapid metabolizers) kleine sample size
- Medicatiegegevens niet heel nauwkeurig
 - Gerapporteerd door patiënten
 - Niet altijd nauwkeurig bijgehouden
 - Missing data

Toekomst perspectief

- Koppeling met nauwkeurig medicatieregister (InterActive DataBase; IADB)
- Voorschrijven van specifieke antipsychotica per individu gebaseerd op het genetische profiel