

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/121594>

Please be advised that this information was generated on 2016-08-26 and may be subject to change.

# Overzichtsartikel

## Aspecten van farmacotherapie bij etnische minderheden

*door F.A.M. Kortmann en R.C. Oude Voshaar*

### Samenvatting

In de transculturele psychiatrie is men er lang van uitgegaan dat mensen, waar ook ter wereld, biologisch gelijk zijn, en dat cultuur vooral van invloed is op de fenomenologie van ziektebeelden. Uit onderzoek is echter gebleken dat er ook duidelijke biologische verschillen bestaan tussen mensen uit verschillende etnische groepen, onder andere op farmacokinetisch en farmacodynamisch gebied, met als gevolg verschillen in hun respons op geneesmiddelen. In dit artikel bespreken we deze verschillen met betrekking tot de belangrijkste categorieën psychofarmaca, en we besluiten met enige aanbevelingen.

### Inleiding

In de transculturele psychiatrie is men er lang van uitgegaan dat psychiatrische stoornissen overall ter wereld in ongeveer dezelfde frequentie voorkomen. Een universeel biologisch substraat zou ten grondslag liggen aan de verschillende stoornissen. De cultuur zou vooral van invloed zijn op de fenomenologie van het ziektegevoel en ziektegedrag van de patiënt. Deze universalistische opvatting werd mede ingegeven door het morele argument dat mensen, waar ook ter wereld, gelijk zijn. Het zoeken naar biologische verschillen tussen mensen was verdacht en werd gemakkelijk in verband gebracht met racisme en discriminatie. Uit onderzoek is evenwel gebleken dat er duidelijke biologische verschillen bestaan tussen mensen. Zo kennen we ziekten die gekoppeld zijn aan bepaalde rassen: sickle cell anaemia komt alleen voor bij het negroïde ras en de ziekte van Tay-Sachs alleen bij het joodse ras. De laatste tijd ontdekt men ook verschillen tussen etnische groepen in farmacokinetiek en farmacodynamiek van bepaalde farmaca, met als gevolg verschillen in de respons op geneesmiddelen. Systematisch onderzoek op dit terrein is echter schaars (Turner e.a. 1996). Het best onderzocht zijn verschillen tussen Amerikanen van Kaukasische en van Aziatische afkomst. Ook is enig onderzoek gedaan bij Afro-Amerika-

nen, 'Latino's' (Latijns-Amerikanen) en Amerikaanse Indianen (Lin e.a. 1993).

De termen ras, cultuur en etniciteit vragen om verduidelijking. Ras heeft betrekking op het genetische en biologische niveau. Cultuur gaat vooral over denkbeelden en gewoonten die aangeleerd worden en van generatie op generatie worden overgedragen. Etniciteit wordt opgevat als de uitkomst van een mengeling van raciale en culturele invloeden. Door de toenemende migratie vermengen rassen zich en ontstaan steeds meer etnische groepen. Evolutionair gezien onderscheiden we vijf hoofdrassen: Australische aborigines, Afrikaanse bosjesmannen en de drie grote rassen: het negroïde, het Kaukasische en het Mongoolse ras. Uit DNA-onderzoek blijkt dat de drie grote rassen als volgt zijn ontstaan. Ongeveer 150.000 jaar geleden vond er een splitsing plaats tussen het negroïde en het niet-negroïde ras. Ongeveer 100.000 jaar later volgde een verdere splitsing van het niet-negroïde ras in het Kaukasische en het Mongoolse ras. Daardoor lijken de beide laatste groepen genetisch meer op elkaar dan op het negroïde ras. Men vermoedt dat dit ook geldt voor hun respons op farmaca, omdat genetisch materiaal waarschijnlijk een grotere bijdrage levert aan de inter-etnische variabiliteit dan leefgewoonten en voeding (Moleman 1996).

Psychiaters in Nederland krijgen steeds meer te maken met patiënten die in raciaal en cultureel opzicht verschillen van autochtone Nederlanders. In 1994 woonden er circa 1,5 miljoen mensen in ons land, ofwel 10% van de bevolking, die tot een etnische minderheidsgroep behoorden, dat wil zeggen die zelf niet in Nederland geboren waren of die ten minste een ouder hadden voor wie dit gold. Psychiaters moeten daarom steeds meer rekening houden met inter-etnische verschillen in de respons op psychofarmaca (Rohlof 1995; Vladar Rivero 1988). In dit artikel gaan we hier nader op in. We besteden eerst aandacht aan verschillen in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen in het algemeen. Daarna bespreken we inter-etnische verschillen in de belangrijkste categorieën psychofarmaca. We besluiten het artikel met de belangrijkste conclusies en enige aanbevelingen.

#### Versillen in farmacokinetiek en farmacodynamiek tussen etnische groepen

*Farmacokinetiek: enzymen* – De metabolisering van psychofarmaca is voor een belangrijk deel afhankelijk van enzymactiviteit die genetisch gecontroleerd wordt. Door genetische mutaties bestaan er verschillen in snelheid van metaboliseren, zowel tussen etnische groepen als binnen een groep. Veelal wordt onderscheid gemaakt tussen mensen met 'normale' genen en enzymen (de 'extensive metabolizers', EM), mensen met een genetisch weinig actief enzymstelsel (de 'poor metabolizers', PM) en mensen met duplicaten van 'normale' genen (de 'fast extensive

metabolizers', Fast EM). Bij de dosering van farmaca moet men rekening houden met de snelheid van metaboliseren: hoe langzamer het metabolisme, des te lager, en hoe sneller het metabolisme, des te hoger de dosis die nodig is om een bepaald effect te bereiken.

Het genetisch polymorfisme van de cytochroom P450 iso-enzymen is vrij uitgebreid onderzocht. Deze enzymen vervullen een rol bij de hydroxylering en demethylering van farmaca in de lever. Belangrijke zijn het cytochroom P450 2D6 (CYP2D6) en het cytochroom P450 2C19 (CYP2C19). Men bepaalt de activiteit van het CYP2D6 aan de hand van de omzettingssnelheid van debrisoquine in hydroxy-debrisoquine, door na toediening de verhouding van deze twee stoffen te meten in de urine. De activiteit van het CYP2C19 wordt afgemeten aan de hydroxyleringssnelheid van S-mephenytoïne. Voor een opsomming van psychofarmaca die worden gemetaboliseerd met behulp van deze twee iso-enzymen, verwijzen we naar eerdere publicaties in dit blad (Van der Weide e.a. 1997; Veeffkind 1997).

De percentages langzame metaboliseerders door een geringe activiteit van het CYP2D6 variëren in de wereldbevolking. Men vindt langzame metaboliseerders bij ongeveer 1% van de Aziaten en Afro-Amerikanen, bij 3-10% van de Kaukasiërs en bij 19% van de 'Kung Sans Bushmen' in Afrika (Lin & Poland 1995; Lawson 1996; Lin e.a. 1996). Langzame metaboliseerders door een geringe activiteit van CYP2C19 ziet men bij 2-6% van de Kaukasiërs en bij 17-22% van de Aziaten en Afro-Amerikanen (Lin e.a. 1995; Daniel & Edeki 1996; Smith 1997). Daarbij moet worden opgemerkt dat de termen 'snelle' en 'langzame' metaboliseerders relatieve begrippen zijn en dat de genoemde percentages niet constant zijn binnen etnische groepen. Zo blijkt uit een recente studie dat er bij 33% van de Afro-Amerikanen puntmutaties zijn opgetreden waardoor hun metabole activiteit van CYP2D6 is afgenomen (Meyer 1992).

Naast metabolisering in de lever worden sommige psychofarmaca met behulp van transferasen geconjugeerd om via de nieren te worden uitgescheiden. Het N-acetyltransferase is nodig voor de acetylering van geneesmiddelen, zoals nitrazepam, clonazepam en phenelzine. Net als bij de cytochroom P450 iso-enzymen is de activiteit van dit enzym genetisch bepaald en kennen we snelle en langzame metaboliseerders (H.J. Lin e.a. 1994). Langzame acetylering vindt men bij 62% van de Afro-Amerikanen, bij 48% van de Kaukasiërs, bij 30% van de Amerikaanse Indianen, bij 20% van de Latino's en bij 0-22% van de Aziaten (Smith 1997). Ook de activiteit van het glucuronidyltransferase verschilt tussen de diverse etnische groepen. Hierover zijn echter nog te weinig onderzoeksgegevens beschikbaar om gedetailleerde uitspraken te kunnen doen (Lin e.a. 1991).

*Farmacokinetiek: eiwitbindingscapaciteit* – De bindingscapaciteit van plasma-

eiwitten heeft invloed op de concentratie van het ongebonden werkzame psychofarmacon dat de bloed-hersenbarrière kan passeren en om die reden gevolgen voor de dosering van geneesmiddelen. Ook op dit vlak bestaan aanzienlijke inter-etnische verschillen. De bindingscapaciteit is voor een groot deel genetisch bepaald. Verschillen in bindingscapaciteit bestaan ook bij monozygote tweelingen, hoewel geringer dan bij dizygote. Dit wijst erop dat naast genetische invloeden ook de omgeving van invloed is op de bindingscapaciteit. Volgens Lin e.a. (1993) is het nog onduidelijk of Aziaten een lagere totale bindingscapaciteit hebben dan Kaukasiërs. Chinezen uit Hong-Kong hebben echter lagere albumine-concentraties dan Chinezen uit de Volksrepubliek China en Kaukasiërs (Kumana e.a. 1987).

Chinezen en Iraniërs hebben een lagere concentratie alfa1-acid-glycoproteïne dan Kaukasiërs (Feely & Grimm 1991; Hosseine e.a. 1995). Van het alfa1-acid-glycoproteïne komen verschillende varianten voor met wisselende bindingsaffiniteiten. Zo heeft de S-variant een uitgesproken affiniteit voor nortriptyline, amitriptyline en methadon. Deze variant ziet men bij 15-27% van de Aziaten, bij 43-45% van de Eskimo's en Amerikaanse Indianen, bij 54% van de Mexicaanse Indianen en bij 34-67% van de Kaukasiërs en Afro-Amerikanen (Mendoza e.a. 1991; Smith 1997).

*Omgevingsfactoren* – Ook omgevingsfactoren hebben invloed op de farmacokinetiek. Zo vond Branch (1978) dat de snelheid waarmee Sudanese in Sudan antipyrine metaboliseren, significant verschilt van die van Sudanese die in Engeland wonen en van die van autochtone Engelsen. De twee laatstgenoemde groepen verschilden daarentegen niet van elkaar. Belangrijke omgevingsfactoren die het metabolisme van geneesmiddelen kunnen versnellen of vertragen, zijn dieet (bijvoorbeeld grapefruitsap; Hukkinen e.a. 1995), roken, alcoholgebruik en het gebruik van kruiden en andere geneesmiddelen. Zo hebben sommige SSRI's een remmende invloed op de activiteit van de P450 iso-enzymen die nodig zijn voor de afbraak van tricyclische antidepressiva (Meyer e.a. 1996; Taylor & Lader 1996). Patiënten die behandeld worden met zowel TCA's als SSRI's, lopen het gevaar toxische spiegels van TCA's te ontwikkelen.

*Farmacodynamiek* – Er bestaan ook inter-etnische verschillen in de farmacodynamiek van geneesmiddelen. Zo zien we verschillen in pupilreactie op stoffen als cocaïne en atropine (Garde e.a. 1978). Negers reageren het minst, Aziaten middelmatig en Kaukasiërs het sterkst op deze stoffen. Een ander voorbeeld is reactie op de bèta-blokker propranolol. De stof heeft een minder antihypertensief effect bij Afro-Amerikanen dan bij Kaukasiërs (Moser e.a. 1981) en een sterker effect bij Aziaten (Zhou e.a. 1989). Dit zou te maken hebben met een verschil

in sensitiviteit van de adrenaline-receptoren (Stein e.a. 1990). Inter-etnische farmacodynamische verschillen zijn ook beschreven bij lithium, haloperidol en tricyclische antidepressiva. Hierbij moet worden opgemerkt dat onderzoekers soms ook farmacodynamische verschillen veronderstellen als zij geen bevredigende verklaring voor de gevonden farmacologische verschillen kunnen vinden.

### Gevolgen voor de praktijk

We bespreken nu enige inter-etnische verschillen in de respons op tricyclische antidepressiva, lithium, neuroleptica en benzodiazepinen.

*Antidepressiva* – Algemeen wordt aangenomen dat Aziatische patiënten een lagere dosering tricyclische antidepressiva per kilogram lichaamsgewicht nodig hebben dan Kaukasiërs (Silver e.a. 1993). Sommige auteurs vonden bij Aziaten een goede respons bij een lagere plasmaconcentratie antidepressiva dan bij Kaukasiërs. Ook werden bij Aziaten eerder bijwerkingen waargenomen (Risby 1996). De onderzoeksbevindingen blijken echter niet eenduidig. Mogelijk berusten de verschillen niet alleen op verschillen in de kinetiek, maar ook in de dynamiek van de middelen (Pi e.a. 1993). Ook Afro-Amerikanen zouden een snellere en betere respons vertonen op tricyclische antidepressiva dan Kaukasiërs. Zij hebben ook eerder en vaker last van toxische bijwerkingen, met name delieren (Ziegler e.a. 1977). Wellicht hangt dit samen met het feit dat zij hogere plasmaspiegels bereiken dan Kaukasiërs bij eenzelfde dosering (Silver e.a. 1993; Risby 1996). Studies naar het effect van tricyclische antidepressiva bij Latino's leveren geen eenduidige resultaten op. Sommige onderzoekers vonden een goede antidepressieve werking bij de helft van de normale dosering voor Kaukasiërs. Anderen vonden geen verschillen (Mendoza e.a. 1991; Silver e.a. 1993). Wellicht hangt deze inconsistentie samen met de etnische heterogeniteit van de groep van Latino's in de VS. Latino's zouden een grotere gevoeligheid bezitten voor anticholinergische bijwerkingen bij tricyclische antidepressiva dan Kaukasiërs.

*Lithium* – Lithium onderscheidt zich farmacokinetisch van de meeste andere psychofarmaca. Het lithium-ion heeft geen metaboliëten, wordt niet aan plasma-eiwit gebonden en wordt vrijwel volledig door de nieren uitgescheiden. Het polymorfisme van het cytochroom P450 isoenzymsysteem heeft daarom geen invloed op het lithiummetabolisme. Lithium stroomt de cellen passief binnen door de Na-kanalen en wordt, net als natrium, actief naar buiten gepompt met behulp van Na-K-ATPase in de celmembraan. Doordat het Na-K-ATPase lithium tienmaal langzamer de cel uit pompt dan natrium, hoopt lithium zich intracellulair op. Waarschijnlijk correleert de lithiumconcentratie in de

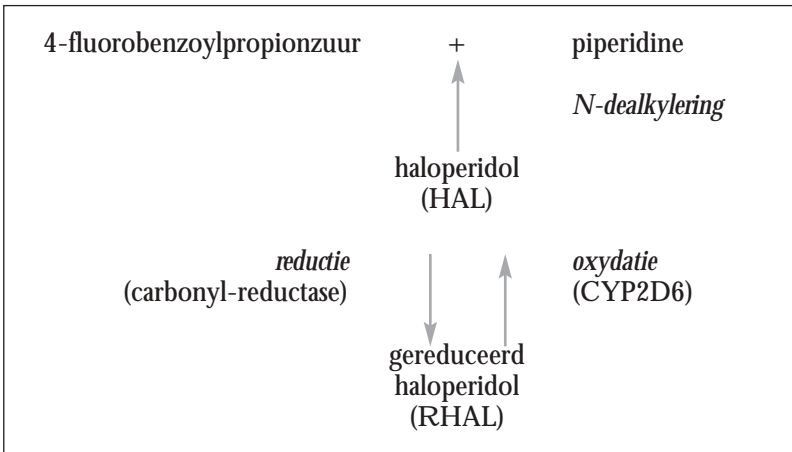
erythrocyten sterker met de neurotoxiciteit van deze stof en met veranderingen op het EEG dan de lithiumconcentratie in het plasma (Strickland e.a. 1991). Het lithium-natriumtransport in de erythrocyten wordt beïnvloed door een groot aantal factoren, zoals geslacht, bloeddruk, gelijktijdige behandeling met neuroleptica en etniciteit. Strickland (1995) toonde aan dat het lithium-natriumtransport in de erythrocyten bij Afro-Amerikanen minder effectief is dan bij Kaukasiërs. Dit heeft tot gevolg dat de erythrocyten/plasma-lithiumratio bij Afro-Amerikanen significant hoger is dan bij Kaukasiërs bij een vergelijkbare plasma-lithiumspiegel. Ook ervaart de eerste groep significant meer bijwerkingen dan de laatste bij een vergelijkbare spiegel, met name vermoeidheid, duizeligheid, initiatiefverlies en verhoogde urinefrequentie. De vraag of deze bijwerkingen kunnen worden voorkomen met lagere lithiumpiegels zonder verlies van effectiviteit is onvoldoende onderzocht. Volgens Strickland e.a. (1993) is een lithiumbehandeling bij Aziaten effectief bij spiegels van 0.5 tot 0.79 mEq/L tegen 0.8 tot 1.2 mEq/L bij Kaukasiërs. Andere auteurs (Risby 1996; Bond 1991) spreken dit echter tegen. Mogelijk zijn de verschillen in therapeutische plasmaspiegels voor een deel het gevolg van verschillen in de farmacodynamiek. Men heeft nooit kunnen aantonen dat de lithium-erythrocyten/plasmaratio van Aziaten verschilt van die van Kaukasiërs. Er zijn geen studies bekend over de lithiumstofwisseling bij Latino's en Amerikaanse Indianen.

*Neuroleptica* – Inter-etnische verschillen in de respons op neuroleptica zijn het best onderzocht bij haloperidol. Een moeilijkheid hierbij is dat dit soort onderzoek meestal betrekking heeft op patiënten met schizofrenie. Een betrouwbare diagnose is dan een eerste vereiste. Het blijkt dat Afro-Amerikanen vaker dan Kaukasische Amerikanen ten onrechte de diagnose schizofrenie krijgen en vaker onvrijwillig worden opgenomen (Cheung e.a. 1990). Vermoedelijk liggen raciale vooroordelen en onbekendheid met het ziektegevoel en de ziektepresentatie van mensen uit andere culturen hieraan ten grondslag (Neighbors e.a. 1989; Strakowski e.a. 1992).

Het metabolisme van haloperidol (HAL) heeft twee belangrijke afbraakroutes (Jann e.a. 1993). Allereerst wordt HAL door N-dealkylering afgebroken tot 4-fluorobenzoylpropionzuur en piperidine. Daarnaast wordt HAL door carbonyl-reductase omgezet in gereduceerd haloperidol (RHAL), waarna het geconjugeerd en uitgescheiden kan worden. De reductie van HAL is reversibel. Ze kan door oxidatie ongedaan gemaakt worden met behulp van cytochroom P450, met name CYP2D6. Door deze reversibiliteit fungeert RHAL als een soort depot voor HAL. Een en ander wordt weergegeven in figuur 1.

Carbonyl-reductase is niet alleen aanwezig in de levercellen, maar ook in de erythrocyten. Het blijkt dat de concentratie RHAL in erythrocyten groter is dan die in plasma, terwijl de concentratie van HAL

Figuur 1



in erythrocyten en in plasma gelijk is. RHAL zou dus een hogere affiniteit hebben voor erythrocyten dan HAL (Inaba e.a. 1993). In de klinische praktijk mist men een goede maat voor de optimale dosering van HAL. Behandelaren zijn nog steeds aangewezen op individuele titratie op geleide van het beeld. De vraag of de RHAL/HAL-ratio als maat zou kunnen dienen moet helaas ontkennend worden beantwoord. De ratio blijkt onafhankelijk van de dosering HAL en heeft geen duidelijke relatie met het klinisch effect. De ratio blijkt wel bruikbaar om inter-etnische verschillen in het metabolisme van HAL aan te tonen. De RHAL/HAL-ratio varieert van 0.31-0.55 bij Aziaten tot 0.86-2.13 bij Kaukasiërs. De lagere ratio bij Aziaten wijst erop dat Aziaten HAL langzamer reduceren tot RHAL (Lin & Poland 1995). Dit verklaart dat de optimale therapeutische dosis van HAL bij Aziaten lager ligt dan bij Kaukasiërs, te weten 5.1 versus 14.3 mgr/dag (Lin e.a. 1989; Chang 1991). Lin e.a. (1989) vonden ook bij Aziatische Amerikanen bij een lagere dosering HAL extrapyramidale bijwerkingen dan bij Kaukasiërs, te weten 6.5 versus 11.5 mgr/dag. Jann e.a. (1993) vergeleken de farmacokinetiek van HAL bij Chinezen, Kaukasiërs, Afro-Amerikanen en Latino's. Hun bevindingen wijzen in dezelfde richting. Chinezen bereikten een bepaalde plasmaconcentratie HAL met een lagere dagdosering dan de andere groepen. Ook bleek dat HAL, in een dagelijkse dosering van 20 mg/dag, een plasmaconcentratie oplevert die bij Chinezen 40%-50% hoger is dan bij de niet-Chinezen. Uit dit onderzoek kwam ook naar voren dat een dagelijkse dosering HAL van 40 mg of hoger een significant hogere plasmaconcentratie opleverde bij Latino's dan bij Kaukasiërs en Afro-Amerikanen. Vanuit de praktijk wordt vaak gemeld dat Afro-Amerikanen hogere doseringen neuroleptica krijgen dan Kaukasiërs (Adebimpe 1994; Lawson e.a. 1994; Strick-



land e.a. 1991). Er bestaat echter geen farmacokinetisch onderzoek dat deze verschillen onderbouwt.

Er is ook onderzoek gedaan naar inter-etnische verschillen in de prevalentie van tardieve dyskinesie (TD). Uit een overzicht van vijf studies van Pi e.a. (1993) blijkt het omstreden te zijn dat Aziaten gevoeliger zijn voor het ontwikkelen van TD dan Kaukasiërs. Twee van de vijf studies rapporteerden geen verschil in de prevalentie van TD bij Aziaten en niet-Aziaten, maar wel binnen de leden van een etnische groep die op verschillende plaatsen woonden. De kans op TD zou daarom ook meer afhankelijk kunnen zijn van omgevingsfactoren dan van genetische factoren. Alleen leeftijd blijkt in alle studies een onbetwiste risicofactor te zijn. Volgens Glazer e.a. (1994) zouden Afro-Amerikanen een groter risico lopen op TD dan Kaukasiërs. Jeste e.a. (1996) vonden zulke verschillen ook, maar deze waren niet statistisch significant. Over het risico op TD bij Latino's zijn geen gegevens bekend.

*Benzodiazepinen* – Benzodiazepinen binden zich bij iedereen voor 98% aan albumine. Toch reageren Aziatische Amerikanen gewoonlijk goed op de helft tot tweederde van de dosering die Amerikaanse Kaukasiërs nodig hebben door significante farmacokinetische verschillen (Kumana e.a. 1987; Murphy 1969, 1972; Rosenblat e.a. 1987). Zij blijken een kleinere totale lichaamsklaring te hebben voor benzodiazepinen en een langere halfwaardetijd, door een langzamere metabole activiteit van onder andere CYP2C19 (Ghoneim e.a. 1981; Kumana e.a. 1987; Lin e.a. 1988). Mogelijk spelen ook andere nog onbekende factoren een rol (Bertilsson e.a. 1989). Kumana e.a. (1987) veronderstellen dat de verschillen ook bepaald worden door verschillen in het percentage lichaamsvet. Deze mening wordt echter niet gesteund door andere auteurs. Men heeft bij Aziatische en Kaukasische Amerikanen nooit verschillen aangetoond in de farmacodynamiek van benzodiazepinen. Ook de kinetiek van actieve metabolieten van benzodiazepinen is klinisch van belang. Zo blijkt adinazolam, een triazolobenzodiazepine, door Afro-Amerikanen sneller te worden gemetaboliseerd dan door Kaukasiërs (Lin e.a. 1988). Daardoor ontstaan weliswaar lagere plasma-spiegels adinazolam maar hogere spiegels van de actieve metaboliet, N-demethyladinazolam, waardoor Afro-Amerikanen sneller gesedeerd worden dan Kaukasiërs bij een gelijke dosis adinazolam. Er zijn geen studies bekend over het effect van benzodiazepinen bij Latino's en Amerikaanse Indianen.

### Conclusies en aanbevelingen

Het blijkt dat er niet alleen tussen etnische groepen verschillen bestaan in de respons op psychofarmaca, maar ook tussen individuen binnen een etnische groep. De kennis hiervan is zeer fragmentarisch. Dat bete-

kent dat er moeilijk exacte richtlijnen voor de klinische praktijk zijn te geven. Psychiaters moeten het doen met de kennis van trends. Deze kennis dient hen te manen tot voorzichtigheid bij het doseren van psychofarmaca bij mensen uit andere culturen. De volgende trends willen we noemen.

Aziaten hebben vermoedelijk lagere doseringen tricyclische antidepressiva nodig dan Kaukasiërs. Zij vertonen een goede therapeutische respons bij lagere plasmaconcentraties van deze stoffen. Gezien hun grotere gevoeligheid moet men bij deze lagere plasmaconcentratie toch bedacht blijven op bijwerkingen. De therapeutische spiegel voor lithium is bij Aziaten ook lager dan bij Kaukasiërs. Hetzelfde geldt voor haloperidol. Met een lagere dosering bereiken ze waarschijnlijk eenzelfde plasmaconcentratie als Kaukasiërs met een hogere dosering. Het is onduidelijk of deze groep een verhoogd risico heeft op TD. Aziaten hebben meestal voldoende aan de helft tot tweederde van de dosering benzodiazepinen die gebruikelijk is voor Kaukasiërs.

Afro-Amerikanen vertonen waarschijnlijk een snellere respons op tricyclische antidepressiva dan Kaukasiërs. Extra controle in de beginfase van de behandeling is daarom nuttig. Een extra reden hiervoor is dat deze groep vermoedelijk een grotere kans heeft op bijwerkingen, waaronder delieren. Zij ervaren ook sneller bijwerkingen bij een behandeling met lithium. Het is onduidelijk of lithium in een lagere dosering dan die van Kaukasiërs ook klinisch effectief is. Afro-Amerikanen zouden sneller neuroleptica voorgeschreven krijgen dan Kaukasiërs, en in hogere doseringen. Er bestaat geen onderzoek dat de hogere doseringen rechtvaardigt. Er zijn aanwijzingen dat Afro-Amerikanen gevoeliger zijn voor het ontwikkelen van TD.

Over de variabiliteit in de respons op geneesmiddelen van etnische groepen in Nederland, zoals Surinamers, Antillianen, Turken en Marokkanen, is ons niets bekend. Kennis over dit onderwerp berust nagenoeg geheel op onderzoek bij etnische groepen in de VS. In ons land gaan we voor de registratie van geneesmiddelen grotendeels af op buitenlandse studies. En bij Nederlandse effectstudies is het kenmerk 'etnische minderheid' vaak een exclusiecriteria voor deelname. De strategie in de VS is wat dit betreft anders. De National Institutes of Health (NIH) geven sinds 1994 uitsluitend nog subsidies voor klinisch onderzoek waarin alle etnische groepen op een evenredige manier zijn vertegenwoordigd in de onderzoekspopulatie. In Japan gaat men nog een stap verder. Daar mogen geneesmiddelen pas op de markt komen als ze voldoende onderzocht zijn binnen Japan.

Transculturele farmacotherapie met zoveel onbekende factoren heeft iets weg van Russische roulette. Van der Weide e.a. (1997) pleiten voor het uitvoeren van genotypering bij alle patiënten alvorens met een middel te beginnen dat substraat is voor CYP2D6 of CYP2C19 om de langzame metaboliseerders op te sporen. Zij plaatsen daarbij de kante-

kening dat door de interactie met andere cytochroom P450 enzymen bij een positieve bevinding niet altijd een eenduidig doseringsadvies kan worden gegeven. Ook het bepalen van bloedspiegels TCA's kan een goed hulpmiddel zijn (Moleman e.a. 1996). Vooralsnog luidt ons advies voor farmacotherapie bij etnische minderheden 'Start low, go slow' en pleiten wij ervoor hierin verbetering te krijgen. De belangrijkste actoren daarbij zijn de onderzoekers zelf, de wetenschappelijke en ethische commissies en de financiers die onderzoeksvoorstellen moeten beoordelen (Turner e.a. 1996). Effectstudies voor de Nederlandse samenleving behoren aan te sluiten bij de realiteit van de Nederlandse multiculturele samenleving. Bij het beoordelen van publicaties hierover moeten redacties van wetenschappelijke tijdschriften erop letten dat de verschillende etnische groeperingen voldoende vertegenwoordigd zijn in de onderzoekspopulatie. Ook voor de farmaceutische industrie is er een belangrijke rol weggelegd. De variabele 'etniciteit' behoort eenzelfde plaats te krijgen in bijsluiters als bijvoorbeeld leeftijd, zwangerschap of leverziekte. En ten slotte moet een overheid geen geneesmiddelen op de Nederlandse markt toelaten die bij een substantieel deel van haar onderdanen onvoldoende zijn getest.

### Summary: Aspects of pharmacotherapy in ethnic groups

In old transcultural psychiatry there was a presupposition that men, all over the world, were equal in their biological quality and that differences in the phenomenology of illnesses were the result of cultural and environmental influences. Now there is an increasing evidence that ethnic groups differ substantially also in their biology. Differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics cause different responses on drugs. In this article we review some of those differences with respect to the main groups of psychopharmaca.

### Literatuur

- Adebimpe, V.R. (1994). Race, racism and epidemiological surveys. *Hospital Community Psychiatry*, 45, 27-31.
- Bertilsson, L., Henthorn, T.K., Sanz, E., e.a. (1989). Importance of genetic factors in the regulation of diazepam metabolism: relationship to *S*-mephenytoin, but not debrisoquine, hydroxylation phenotype. *Clinical Pharmacological Therapy*, 45, 348-355.
- Bond, W.S. (1991). Ethnicity and psychotropic drugs. *Clinical Pharmacology*, 18, 220-239.
- Branch, R.A., Salih, S.Y., & Homeida, M. (1978). Racial differences in drug metabolizing ability: A study with antipyrine in the Sudan. *Clinical Pharmacological Therapy*, 24, 283-286.
- Chang, W.H., Lin, K.S., & Jann, M.W. (1991). Interconversions between haloperidol and reduced haloperidol in schizophrenic patients and guinea pigs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 11, 99-105.
- Cheung, F.K., & Snowden, L.R. (1990). Community mental health and ethnic minority populations. *Community Mental Health Journal*, 26, 277-291.

- Daniel, H.I., & Edeki, T.I. (1996). Genetic polymorphism of *S*-mephenytoin 4'-hydroxylation. *Psychopharmacology Bulletin*, 32, 2, 219-230.
- Feely, J., & Grimm, T. (1991). A comparison of drug protein binding and alpha 1-acid glycoprotein concentration in Chinese and Caucasians. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 31, 5, 551-552.
- Garde, J.F., Aston, R., e.a. (1978). Racial mydriatic response to belladonna premedication. *Anaesthesia Analgetica*, 57, 572-576.
- Glazer, W.M., Morgenstern, H., & Doucette, J. (1994). Race and tardive dyskinesia among outpatients at a CMHC. *Hospital Community Psychiatry*, 45, 1, 38-42.
- Ghoneim, M.M., Korttila, K., Chiang, C.K., e.a. (1981). Diazepam effects and kinetics in Caucasians and Orientals. *Clinical Pharmacology Therapy*, 29, 749-756.
- Hosseine, S.J., Farid, R., Ghalighi, M.R., e.a. (1995). Interethnic differences in drug protein binding and alpha 1-acid glycoprotein concentration. *Iranian Journal of Medical Science*, 164, 1, 26-27.
- Hukkinen, S.K., Varhe, A., Olkkola, K.T., e.a. (1995). Plasma concentrations of triazolam are increased bij concomitant ingestion of grapefruit juice. *Clinical Pharmacology Therapy*, 58, 127-131.
- Inaba, T., Someya, T., Shibasaki, M., e.a. (1993). Influence of ethnicity on reduced haloperidol concentrations in blood. In K.-M. Lin, R.E. Poland & G. Nakasaki, *Psychopharmacology and psychobiology of ethnicity* (pp. 123-131). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Jann, M.W., Lam, Y.W.M., & Chang, W.H. (1993). Haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations in different ethnic populations and interindividual variabilities in haloperidol metabolism. In K.-M. Lin, R.E. Poland en G. Nakasaki, *Psychopharmacology and psychobiology of ethnicity* (pp. 133-152). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Jeste, D.V., Lindamer, L.A., Evans, J., e.a. (1996). Relationship of ethnicity and gender to schizophrenia and pharmacology of neuroleptics. *Psychopharmacology Bulletin*, 32, 243-251.
- Kumana, C.R., Lauder, I.J., Chan, M., e.a. (1987). Differences in diazepam pharmacogenetics in Chinese and White Caucasians - Relation to body lipid stores. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 32, 211-215.
- Lawson, W.B., Hepler, N., Holladay, J., e.a. (1994). Race as a factor in inpatients and outpatients admissions and diagnosis. *Hospital Community Psychiatry*, 45, 72-74.
- Lawson, W.B. (1996). Clinical issues in the pharmacotherapy of African-Americans. *Psychopharmacology bulletin*, 32, 2, 275-281.
- Lin, H.J., Han, C.Y., Lin, B.K., e.a. (1994). Ethnic distribution of slow acetylator mutations in the polymorphic N-acetyltransferase (NAT2) gene. *Pharmacogenetics*, 4, 3, 125-34.
- Lin, K.-M., Lau, J.K., Smith, R., e.a. (1988). Comparison of alprazolam plasma levels and behavioral effects in normal Asian and Caucasians male volunteers. *Psychopharmacology (Berlin)*, 96, 365-369.
- Lin, K.-M., Poland, R.E., Nuccio, I., e.a. (1989). A longitudinal assessment of haloperidol doses and serum concentrations in Asians and Caucasians schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 146, 1307-1311.
- Lin, K.-M., Poland, R.E., Smith, M.W., e.a. (1991). Pharmacokinetic and other related factors affecting psychotropic responses in Asians. *Psychopharmacology bulletin*, 27, 4, 427-439.
- Lin, K.-M., Poland, R.E., Fleishaker, J.C., e.a. (1993). Ethnicity and differential responses to benzodiazapines. In K.-M. Lin, R.E. Poland & G. Nakasaki, *Psycho-*

- pharmacology and psychobiology of ethnicity* (pp. 91-105). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Lin, K.-M., Poland, R.E., & Nakasaki, G. (1993). *Psychopharmacology and psychobiology of ethnicity* (pp. 3-53). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Lin, K.-M., & Poland, R.E. (1995). Ethnicity, culture and psychopharmacology. In F.E. Bloom & D.J. Kupfer (red.), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press.
- Lin, K.-M., Poland, R.E., Wan, Y.J.Y., e.a. (1996). The evolving science of pharmacogenetics: Clinical and ethnic perspectives. *Psychopharmacology bulletin*, 32, 2, 205-217.
- Mendoza, R., Smith, M.W., Poland, R.E., e.a. (1991). Ethnic psychopharmacology: The Hispanic and Native American perspective. *Pharmacology bulletin*, 27, 4, 449-461.
- Meyer, U.A. (1992). Molecular genetics and the future of pharmacogenetics. In W. Kalow (red.), *Pharmacogenetics of drug metabolism*. New York: Pergamon Press.
- Meyer, U.A., Amrein, R., Balant, L.P., e.a. (1996). Antidepressants and drug-metabolizing enzymes – export group report. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 93, 71-79.
- Moleman, P. (1996). Cursus Farmacokinetiek Antidepressiva 1996/1997. Amerongen: Moleman Research bv.
- Moleman, P., Bruijn, J.A., & Tulen, J.H.M. (1996). Het nut van bepaling van bloedspiegels van antidepressiva in de klinische praktijk. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 38, 1, 16-29.
- Moser, M., & Lunn, J. (1981). Comparative effects of pindolol and hydrochlorothiazide in black hypertensive patients. *Psychopharmacology*, 96, 561-566.
- Murphy, H.B.M. (1969). Ethnic variations in drug responses. *Transcultural psychiatric research review*, 6, 6-23.
- Murphy, H.B.M. (1972). Psychopharmacologie et variations ethnoculturelles. *Confrontation psychiatrique*, 9, 163-185. Abstracted in English (1974) in *Transcultural Psychiatric Research Review*, 11, 28-31.
- Neighbors, H.W., Jackson, J.S., Campell, L., e.a. (1989). The influence of racial factors on psychiatric diagnosis: A review and suggestions for research. *Journal of Community Mental Health*, 25, 4, 310-311.
- Pi, E.H., Wang, A.L., & Grey, G.E. (1993). Asian/non-Asian transcultural tricyclic antidepressant psychopharmacology: A review. *Prog. Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry*, 17, 5, 691-702.
- Pi, E.H., Gutierrez, M.A., & Gray, G.E. (1993). Tardive dyskinesia: Cross-cultural perspectives. In K.-M. Lin, R.E. Poland & G. Nakasaki, *Psychopharmacology and psychobiology of ethnicity* (pp. 153-167). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Risby, M.D. (1996). Ethnic considerations in the pharmacotherapy of mood disorders. *Psychopharmacology bulletin*, 32, 2, 231-234.
- Rohlof, J. (1995). Behandeling van getraumatiseerde vluchtelingen met psychofarmaca. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 37, 488-497.
- Rosenblat, R., en Tang, S.W. (1987). Do Oriental psychiatric patients receive different dosages of psychotropic medication when compared with Occidentals? *Canadian Journal of Psychiatry*, 32, 270-274.
- Silver, B., Poland, R.E., & Lin, K.-M. (1993). Ethnicity and the pharmacology of tricyclic antidepressants. In K.-M. Lin, R.E. Poland & G. Nakasaki, *Psychopharmacology and psychobiology of ethnicity* (pp. 61-89). Washington DC: American Psychiatric Press.

- Smith, M.W. (1997). In DSM-IV Cultural Formulation: Diagnosis and therapy. Course 23, American Psychiatric Association, 150th Annual Meeting, San Diego, Californië.
- Stein, M., O'Malley, K., & Kilfeather, S. (1990). Ethnic differences in cyclic AMP accumulation: Effect on alpha2, beta2, and prostanoid receptor responses. *Clinical Pharmacology Therapy*, 47, 360-365.
- Strakowski, S.M., Shelton, R.C., & Kolbrener, M.L. (1992). The effects of race and comorbidity on clinical diagnosis in patients with psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 96-102.
- Strickland, T.L., Ranganath, V., Lin, K.-M., e.a. (1991). Psychopharmacologic considerations in the treatment of black American populations. *Psychopharmacology Bulletin*, 27, 441-448.
- Strickland, T.L., Lawson, W., Lin, K.-M., e.a. (1993). Interethnic variation in response to lithium therapy among African-American and Asian-American populations. In K.-M. Lin, R.E. Poland & G. Nakasaki, *Psychopharmacology and psychobiology of ethnicity* (pp. 107-132). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Strickland, T.L., Lin, K.-M., Fu, P., e.a. (1995). Comparison of lithium ratio between African-American and Caucasian bipolar patients. *Biological Psychiatry*, 37, 5, 325-330.
- Taylor, D., & Lader, M. (1996). Cytochromes and psychotropic drug interactions. *British Journal of Psychiatry*, 168, 529-532.
- Turner, S.M., & Cooley-Quille, M.R. (1996). Socioecological and sociocultural variables in psychopharmacological considerations: Methodological considerations. *Psychopharmacology bulletin*, 32, 2, 183-192.
- Veefkind, A.H. (1997). Geneesmiddeleninteracties met speciale aandacht voor het cytochroom-P450-systeem. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 39, 9, 712-720.
- Vladar Rivero, V. (1988). Het gebruik van psychofarmaca bij de hulpverlening aan politieke vluchtelingen. In G. van der Veer, *Politieke vluchtelingen* (pp. 125-134). Nijkerk: Intro.
- Weide, J. van der, Steijns, L.S.W., & Kuipers, T. (1997). De invloed van genetisch polymorfisme van cytochroom-P450-enzymen op het metabolisme van psychofarmaca. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 39, 9, 706-711.
- Zhou, H.H., Koshakji, R.P., Silberstein, D.J., e.a. (1989). Altered sensitivity to and clearance of propranolol in men of Chinese descents as compared with American whites. *New England Journal of Medicine*, 320, 565-570.
- Zhou, H.H., Adedoyin, A., & Wilkinson, G.R. (1990). Differences in plasma binding of drugs between Caucasians and Chinese subjects. *Clinical Pharmacological Therapy*, 48, 1, 10-7.
- Ziegler, V.E., & Biggs, J.T. (1977). Tricyclic plasma levels - effect of age, race, sex, and smoking. *JAMA*, 238, 2167-2169.

---

F.A.M. Kortmann is als hoogleraar psychiatrie verbonden aan het Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud. R.C. Oude Voshaar, student geneeskunde aan de Katholieke Universiteit Nijmegen, is als co-assistent verbonden aan het Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud. Correspondentieadres: prof. dr. F.A.M. Kortmann, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud, Afdeling Psychiatrie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 14-10-1997.