קשר בין גנוטיפים CYP2D6 ו-CYP2C19 לכישלון טיפול בוונלפקסין

שם המאמר: Association between CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and venlafaxine treatment failure: a retrospective study on two cohorts from Norway and the UK

כתב עת: The Lancet Psychiatry | **פורסם:** אוקטובר 2026, כרך 13, עמ' 852–60 | **Impact Factor:** נתון סותר במיוחד בין מקורות שונים (טווח מדווח 5–64, עם ~64 לפי Wikipedia 2022 ומקורות מסחריים אחרים נמוכים משמעותית) — יש לאמת מול JCR הרשמי, ראו דיסקליימר

מחברים: Yoomi Park ו-Hasan Çağın Lenk (מחברים ראשונים שווים) ... Volker M Lauschke ו-Espen Molden (מחברים אחרונים שווים ומתכתבים)

הערה: זהו מחקר אמפירי מקורי (מחקר תצפיתי רטרוספקטיבי, שני עוקבות עצמאיות) — לא סקירה. הסיכום מובנה בהתאם: רקע, שיטות, תוצאות, דיון/מגבלות.

רקע ומטרת המחקר

ונלפקסין (SNRI) יעיל יותר מ-SSRI בטיפול בדיכאון מג'ורי, אך משמש בדרך כלל כקו טיפול שני לאחר כישלון SSRI. ונלפקסין מתפרק בעיקר על ידי האנזים CYP2D6 (לחילון פעיל O-desmethylvenlafaxine) עם תרומה משנית של CYP2C19; שונות פרמקוגנטית בשני האנזימים עלולה להשפיע על התגובה הטיפולית, אך הראיות עד כה היו מוגבלות בגודל מדגם. מטרת המחקר: לבחון את הקשר בין גנוטיפים CYP2D6 ו-CYP2C19 לבין כישלון טיפול בוונלפקסין.

שיטות

מחקר תצפיתי רטרוספקטיבי (בהתאם להנחיות STROBE) הכולל שתי אוכלוסיות עצמאיות: (1) עוקבת ניטור תרופתי טיפולי (TDM) ממרכז לפסיכופרמקולוגיה באוסלו, נורווגיה (n=5,443, 1 בינואר 2005 עד 15 בדצמבר 2025); ו-(2) עוקבה מבוססת-אוכלוסייה מ-UK Biobank (n=3,624, נתוני מרשמים 2006–2010). מטופלים הוצאו אם נטלו במקביל מעכבי CYP2D6/CYP2C19 חזקים (בופרופיון, פלואוקסטין, פארוקסטין, פלובוקסמין, לבומפרומזין) או משרנים (קרבמזפין, פנוברביטל, פניטואין). מטופלים סווגו לפי גנוטיפ חזוי לפנוטיפ מטבוליזם: מטבוליזרים איטיים (PM), בינוניים (IM), רגילים (NM), ומהירים-במיוחד (UM; ול-CYP2C19 גם RM=מהיר). התוצא הראשי: מעבר (switch) מוונלפקסין לתרופה אנטידכאונית אחרת בתוך שנה מהחשיפה האחרונה — נחשב מדד עקיף (surrogate) לכישלון טיפול (עקב תופעות לוואי או תגובה קלינית לא-מספקת). תוצא משני מוגדר-מראש: מינון תחזוקה, ורמות סרום מתואמות-מינון של ונלפקסין ומטבוליטיו (בעוקבת TDM בלבד). ניתוח: רגרסיה לוגיסטית מתוקננת לגיל, מין, ופוליפרמציה אנטידכאונית, בנפרד לכל גן ובנוסף ל-20 תת-קבוצות פנוטיפ משולבות (4×5); קבוצות עם פחות מ-10 משתתפים הוצאו. מודלים ליניאריים מעורבים (עם restricted maximum likelihood) שימשו לניתוח ריכוזי סרום מתואמי-מינון. לא בוצעה התאמה למרובה השוואות (multiple testing), מאחר שהניתוח היה מונחה-השערה על בסיס ספרות קודמת. אנשים בעלי ניסיון חיים לא היו מעורבים בתכנון או כתיבת המחקר (אך אדם עם ניסיון חיים נפגש באופן שוטף עם קבוצת המחקר הנורווגית לגבי היבטים מתודולוגיים ואתיים כלליים, ללא מעורבות ספציפית במחקר זה).

תוצאות: מאפייני האוכלוסייה

בעוקבת ה-TDM הנורווגית (n=5,443; 60.9% נשים; גיל ממוצע 48.9), 640 (11.8%) עברו (switch) מוונלפקסין; המעברים היו מבוגרים יותר (p=0.0001), בעלי סבירות גבוהה יותר להיות נשים (p=0.019), ובעלי שכיחות גבוהה יותר של פוליפרמציה אנטידכאונית (20.9% מול 13.2%, p<0.0001). בעוקבת ה-UK Biobank (n=3,624; 66.3% נשים; גיל ממוצע 56.5; 96.4% לבנים), 1,147 (31.7%) עברו טיפול — בניגוד לעוקבה הנורווגית, כאן המעברים היו צעירים יותר (p<0.0001), ללא הבדל מגדרי או בפוליפרמציה.

תוצאות: CYP2D6 וסיכון לכישלון טיפול

בעוקבת ה-TDM, הסיכוי למעבר תרופתי היה גבוה משמעותית בכל שלושת הפנוטיפים החריגים לעומת NM: PM — פי 2.05 (95%CI 1.53–2.71, p<0.0001); UM — פי 1.78 (1.06–2.83, p=0.021); IM — פי 1.25 (1.05–1.50, p=0.014). בעוקבת UK

Biobank, עלייה מובהקת בסיכון נמצאה רק ב-(p=0.0060 ,95%CI 1.14–2.19 ,OR 1.58) PM — כלומר ממצא ה-PM שוכפל בשתי העוקבות העצמאיות, בעוד ממצאי ה-IM וה-UM לא שוכפלו בעוקבת UK Biobank.

תוצאות: CYP2C19 ואינטראקציה בין הגנים

כאשר CYP2C19 נבחן בנפרד, לא נמצא קשר מובהק לכישלון טיפול באף אחת מהעוקבות. עם זאת, נמצאה אינטראקציה מובהקת בין שני הגנים: בעוקבה הנורווגית, האפקט החזק ביותר נצפה בשילוב PM כפול (CYP2D6 PM × CYP2C19 PM) — פי 6.11 גבוה יותר סיכוי למעבר לעומת NM כפול (p=0.0019 ,95%CI 1.81–18.77); אפקטים מוגברים נצפו גם בשילובי פעילות מופחתת נוספים (IM×IM: OR 1.77, p=0.0003; PM×IM: OR 1.79, p=0.046). בעוקבת UK Biobank, תת-הקבוצה PM×PM הייתה קטנה מדי (n=8) להערכה מהימנה, אך נמצאה עלייה בסיכון עבור (OR 2.69, p<0.0001) PM×NM, (OR 2.14, p=0.028) PM×IM, ו-(OR 1.75, p=0.04) IM×UM.

תוצאות: מינון תחזוקה וריכוזי סרום

בעוקבת ה-TDM נמצא שיפוע מדורג במינון התחזוקה בהתאם לפנוטיפ CYP2D6: מינונים נמוכים יותר ב-PM (ממוצע 135.7 מ"ג/יום, שינוי-פי 0.91, p=0.0005) וגבוהים יותר ב-UM (161.0 מ"ג/יום). שילוב CYP2C19 חידד את התבנית: מטבוליזרים איטיים כפולים (PM×PM) קיבלו את המינונים הנמוכים ביותר (112.8 מ"ג/יום, שינוי-פי 0.73, p=0.026), בעוד מטבוליזרים מהירים כפולים (UM×RM) קיבלו את הגבוהים ביותר (187.5 מ"ג/יום, שינוי-פי 1.22, p=0.023) — נמצא גם ב-(167.6 מ"ג/יום, UK Biobank שינוי-פי 1.56, p=0.033) עבור אותו שילוב. מבחינת ריכוזי סרום מתואמי-מינון (עוקבת TDM בלבד, n=3,385): גנוטיפ CYP2D6 בעל השפעה גדולה ומובהקת — רמות ונלפקסין גבוהות פי 4.46 ב-PM לעומת (p<0.0001) NM, רמות O-desmethylvenlafaxine מופחתות ב-70% (p<0.0001), ורמות N-desmethylvenlafaxine גבוהות פי 20 (p<0.0001) — אך עם השפעה מוגבלת על ה"מוייטי הפעיל" הכולל (סכום ונלפקסין + O-desmethylvenlafaxine; גבוה פי 1.1 בלבד, p=0.0005), שכן שני המרכיבים משתנים בכיוונים מנוגדים. כאשר גם CYP2C19 נלקח בחשבון, רמות ונלפקסין עלו פי 17 עם ירידה פי 20 ב-O-desmethylvenlafaxine, וביחד — עלייה פי 3 במוייטי הפעיל אצל PM כפול לעומת NM כפול (p<0.0001).

דיון: פרשנות הממצאים

המחברים מציעים כי הסיבה לכישלון טיפול מוגבר ב-PM אינה בהכרח קשורה לחשיפה הכוללת ל"מוייטי הפעיל" (שעלתה רק במעט), אלא לסבילות מופחתת: מכיוון שוונלפקסין (התרכובת המקורית) חודר טוב יותר למוח מאשר המטבוליט O-desmethylvenlafaxine, ומכיוון שנוצרת יותר N-desmethylvenlafaxine (בעל השפעה נוראדרנרגית) ב-PM, השילוב עלול להגביר תופעות לוואי נוראדרנרגיות (כולל סיכון קרדיוטוקסי) ללא צורך בעלייה משמעותית בחשיפה הכוללת. מינונים נמוכים יותר שנקבעו קלינית ל-PM (כ-10% פחות בשתי העוקבות) תומכים בפרשנות של סבילות מופחתת כגורם מרכזי למעבר תרופתי. הממצאים מקבילים לממצאים דומים שדווחו בעבר עבור אסציטלופרם (SSRI) ו-CYP2C19 — עם קשר בצורת U (גם PM וגם UM בסיכון מוגבר) — מרמז שתופעה זו כללית יותר בקרב תרופות אנטידכאוניות מטבוליזם CYP-תלוי. שכפול הממצא המרכזי (PM) בשתי מערכות בריאות שונות (מומחית מול רפואת קהילה שגרתית) מחזק את האמינות והגנרליזביליות שלו, ומפחית את הסבירות שהתוצאה נובעת מהטיית ציפייה (הרופאים בעוקבת ה-TDM לא נחשפו לתוצאות הגנוטיפ, שכן דוחות המעבדה לא כללו המלצות על מעבר תרופתי, רק על התאמת מינון).

מגבלות (כפי שהוגדרו במפורש על ידי המחברים)

המחברים עצמם מציינים מספר מגבלות: (1) כישלון טיפול אנטידכאוני הוא תוצא קליני מורכב ורב-גורמי; מעבר לתרופה אחרת הוא מדד עקיף (surrogate) שאינו מזהה את הסיבה הישירה (תופעות לוואי מול חוסר יעילות); (2) נתונים על אינדיקציה, תחלואה נלווית, אתניות ברמת הפרט, ושימוש בתרופות נלוות לא היו זמינים באופן עקבי בשתי העוקבות — לא ניתן לשלול לחלוטין הטיה שיורית (residual confounding); (3) חלק מקטגוריות הפנוטיפ המשולב היו נדירות, מה שמגביל את דיוק אומדני האפקט (חלק סומנו NE=not estimable); (4) הבדלים בשיעורי המעבר המוחלטים בין העוקבות (11.8% מול 31.7%) משקפים ככל הנראה הבדלים מבניים בהגדרת החשיפה ובהקשר הבריאותי (עוקבת TDM כוללת מטופלים במעקב פרמקוגנטי אקטיבי, ואולי מועשרת במקרים עם תגובה טיפולית לא-חיובית) ולא הבדל אמיתי בחומרה; (5) אוכלוסיות המחקר היו הומוגניות מבחינה אתנית (רוב לבנים) — מגביל את יכולת ההכללה לאוכלוסיות אחרות; (6) לא הייתה מעורבות של בעל ניסיון חיים בפרשנות הממצאים מעוקבת UK Biobank.
יצוין כי אחד המחברים (VML) הוא מנכ"ל ובעל מניות בחברת HepaPredict, ומייסד-שותף ובעל מניות בחברת Shanghai Hepo Biotechnology — חברות בתחום קשור לפרמקוגנומיקה/מטבוליזם תרופות.

שורה תחתונה ומשמעויות קליניות

המסר המרכזי: מעמד מטבוליזר-איטי (PM) של CYP2D6 נקשר באופן עקבי בשתי עוקבות גדולות ובלתי-תלויות (סה"כ n=9,067) לסיכון מוגבר לכישלון טיפול בוונלפקסין. שילוב מידע על CYP2C19 משפר את דיוק החיזוי, בעיקר בשילובי פעילות מופחתת כפולה (PM×PM, PM×IM). הממצאים תומכים בפוטנציאל לגנוטיפינג מקדים (pre-emptive) של CYP2D6 ו-CYP2C19 להנחיית טיפול מותאם-אישית בוונלפקסין — אך יש לשקול זאת בהקשר של עלות-תועלת, ונדרשים מחקרים פרוספקטיביים נוספים.

משמעויות קליניות / למחקר המשך: ברמה הקלינית — יש לשקול גנוטיפינג CYP2D6 (ובמידת האפשר גם CYP2C19) לפני התחלת ונלפקסין, בייחוד בחולים המועברים לקו טיפול שני לאחר כישלון SSRI; ב-PM ייתכן שיידרשו הפחתות מינון גדולות יותר מהמקובל למניעת תופעות לוואי, ואילו ב-UM ייתכן שיידרשו מינונים גבוהים יותר למניעת תגובה לא-מספקת — אך יש לזכור שהתאמת מינון בלבד (ללא שינוי תרופה) עשויה שלא לפתור את חוסר האיזון המטבולי, שכן העלאת מינון מגדילה חשיפה לתרכובת האם מבלי לתקן את יחס המטבוליטים. ברמת המחקר — נדרשים מחקרים פרוספקטיביים להערכת האם גנוטיפינג-מונחה משפר תוצאים קליניים בפועל באופן חסכוני-עלות (cost-effective), בדומה למחקרי PREPARE שהוזכרו במאמר.

דיסקליימר

סיכום זה הופק באמצעות כלי בינה מלאכותית (Claude, Anthropic) על בסיס טקסט המאמר שהועלה, ומיועד לשימוש פנימי-חינוכי (הכשרת מתמחים) בלבד. הסיכום עשוי להכיל אי-דיוקים, השמטות או פרשנות שגויה של הממצאים המקוריים — בפרט לאור ריבוי תת-הקבוצות והנתונים המספריים במאמר זה — ואינו תחליף לקריאת המאמר המלא, במיוחד לפני יישום קליני של החלטות מבוססות-גנוטיפ (כגון בחירת תרופה או התאמת מינון). נתון ה-Impact Factor הציג טווח ערכים סותר במיוחד בין מקורות שונים (ראו הערה בכותרת) — יש לאמת נתון זה מול Journal Citation Reports הרשמי טרם הצגתו הלאה. אין להסתמך על מסמך זה כמקור בלעדי להחלטות קליניות, אקדמיות או פרסומיות.