

‘Farmacogenetica sluit naadloos aan bij kennis van apothekers’

Nederland loopt voorop in de wereld op het gebied van farmacogenetica. Zowel zorgverleners als patiënten zijn zich steeds meer bewust van het belang hiervan voor een optimale farmacotherapie. Een van de stuwende krachten is ziekenhuisapotheker Jesse Swen. “Dit biedt apothekers dé kans om met de patiënt in gesprek te gaan over een betere behandeling en vermindering van bijwerkingen.”

Auteur **Frans van den Houdt**

Apothekers kunnen dit schip echt niet voorbij laten varen; farmacogenetica is voor hen dé kans om zich als zorgverlener te profileren, vindt dr. Jesse Swen, ziekenhuisapotheker en klinisch-farmacoloog van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Zijn fascinatie voor en betrokkenheid bij dit onderwerp is groot; graag onderstreept hij het belang van genotypering, de invoering van een farmacogenetisch paspoort en de rol van de apotheker daarbij. Samen met zijn collega en medespecialist farmacogenetica Henk Jan Guchelaar.

Toen ze een recente column van Esther Kuipers (PW 37) lazen over *personalized medicine*, waren ze dan ook in hun nopjes. Het stuk liet mooi zien dat genotypering steeds meer gebruikt wordt, dat het echt kan helpen om de behandeling van een individuele patiënt te verbeteren en de nauwe betrokkenheid van de apotheker hierbij, vat Swen de reactie van beiden samen.

“Meer nog dan het afhandelen van interacties, biedt farmacogenetica apothekers een kans om met de patiënt in gesprek te gaan over optimalisering van de behandeling en het terugdringen van bijwerkingen. Dit sluit naadloos aan bij hun kennis. En de patiënt ervaart zo’n gesprek als heel prettig, want het gaat niet over pillen, het gaat over hemzelf.”

Eyeopener

Voor veel patiënten is het een eyeopener dat DNA-profilering bestaat en nog helpt

ook, maar dat geldt ook nog altijd voor veel zorgverleners, is Swens ervaring. Toen hij eind september op de Leidse Ouderengeneeskundedagen aan de zaal specialisten onderzoeksresultaten over de invoering van het farmacogenetisch-profiel (PGx-profiel) toonde, reageerden de meesten verrast. “We hebben bij de SFK voorschrijfsgegevens opgevraagd en konden op basis daarvan laten zien dat bij één op de negentien mensen die starten met een geneesmiddel, een dosisaanpassing gedaan zou moeten worden als we zijn farmacogenetisch profiel zouden kennen. Men had veel lagere aantallen verwacht”, aldus Swen.

Grote vraag is wanneer je wie moet gaan testen op genvarianten. Moet je iedereen testen, of alleen specifieke groepen wanneer die met een bepaald geneesmiddel beginnen? Om tot een eensluidend oordeel te komen in Europa is in 2016 vanuit het LUMC het zogeheten U-PGx-consortium gestart, met een subsidie van € 15 miljoen uit het Europese kaderprogramma voor onderzoek en innovatie HORIZON2020. Onderdeel van het consortium is een prospectieve studie waarin wordt onderzocht of een farmacogenetisch paspoort de behandeling met geneesmiddelen kan verbeteren en kosteneffectief is. Hiervoor worden achttien patiënten geïncludeerd in zeven Europese instituten; de ene helft wordt vooraf gegenotypeerd voor een panel van farmacogenetische varianten, de andere

**WE WILLEN
HET AANTAL
KLINISCH
RELEVANTE
BIJWERKINGEN
MET 30%
TERUGBRENGEN**

helft is de controlegroep. Swen spreekt van een *landmark*-studie. “We willen kijken of we het aantal klinisch relevante bijwerkingen met 30% kunnen terugbrengen.”

Hardplastic kaartje

Na eerst met de controlegroep gewerkt te hebben zit het LUMC sinds 1 oktober in de groep patiënten bij wie het PGx-profiel vooraf wordt getest. In de 28 deelnemende apotheken in de omgeving van Leiden – “ze zijn daar super enthousiast” – worden patiënten die voor het eerst starten met een geneesmiddel waarvoor een farmacogenetisch advies is opgesteld, actief benaderd om mee te doen. Reageren ze positief dan krijgen ze na een laboratoriumtest hun PGx-profiel op een hardplastic kaartje met QR-code mee naar huis. De resultaten van het U-PGx-onderzoek worden in 2020 verwacht.

“Als de resultaten laten zien dat het testen van zo’n panel farmacogenetische varianten echt leidt tot een reductie van het aantal bijwerkingen, kun je ook een farmaco-economische analyse maken. Dan heb je hard bewijs in handen waarmee je naar degenen die de zorg moeten betalen – de overheid en verzekeraars – kunt stappen. Je kunt hen dan duidelijk maken dat je voor een PGx-profiel nu wel een paar honderd euro betaalt, maar daarmee op termijn misschien wel duizend of meer euro per patiënt bespaart.”

Zorgverzekeraars zijn op dit moment zeker geïnteresseerd, zegt Swen, maar willen nog meer bewijs dat grootschalige invoering van farmacogenetische testen leidt tot betere behandeluitkomsten. Patiënten zelf, die tegen medicatiegerelateerde problemen aanlopen, schrikken meestal niet terug voor de kosten. “Ze willen van die problemen af en willen graag voor een PGx-profiel betalen als dat uitkomst biedt.”

Swen vindt het op dit moment te ver gaan om voor iedereen een farmacogenetisch profiel te laten maken. “Voor een aantal geneesmiddelen is echter heel duidelijk dat je patiënten voor behandeling moet testen. Niet voor een heel panel, maar wel voor een of twee genen.” Zo laten de oncologen van het LUMC al sinds 2013 standaard screenen op *DPYD*-genvarianten bij het gebruik van het geneesmiddel capecitabine.



Foto Shihwai Ng

JESSE SWEN IS ERVAN OVERTUIGD DAT FARMACOGENETICA OVER VIJF JAAR EEN VAST ONDERDEEL IS VAN HET STANDAARDREPERTOIRE VAN DE OPENBAAR APOTHEKER.

Sinds begin 2017 is de *DPYD*-test ook opgenomen in de richtlijn *colorectaal carcinoom Medische Oncologie*. “Dat betekent dat screening door de hele beroepsgroep is geaccepteerd. Dat is echt een doorbraak”, benadrukt Swen. “Hierdoor kun je voorkomen dat patiënten komen te overlijden ten gevolge van de behandeling. Dat zijn concrete resultaten, waardoor iedereen overtuigd is van het nut.”

Ouderen met polyfarmacie

Ook het nut van een volledig farmacogenetisch profiel is in toenemende mate bewezen. In kleine studies onder honderd tot driehonderd patiënten zien onderzoekers dat met name ouderen met polyfarmacie hierbij erg gebaat zijn. “Je ziet meteen minder bijwerkingen, minder bijwerkingsgerelateerde kosten en minder heropnames. Daar is dus veel winst te behalen.”

Een andere ontwikkeling die bijdraagt aan een groeiend aantal patiënten met een farmacogenetisch panel is dat van steeds meer mensen het gehele genoom in kaart wordt gebracht. Zo werd in de klinische genetica vroeger gericht getest op een klein stukje DNA – een gtest – nu gaat men over op *whole genome sequencing*. “Dat zie je ook in de oncologie gebeuren. Bij de Hartwig Medical Foundation, een onderdeel van het Center

**HET NUT VAN
EEN VOLLEDIG
FARMACO-
GENETISCH
PROFIEL IS
STEEDS WEER
BEWEZEN**

'We moeten wirwar aan kaartjes voorkomen'

Hoe en waar de farmacogenetische gegevens van een patiënt moeten worden opgeslagen is nog onderdeel van een lopende discussie, benadrukt Jesse Swen, ziekenhuisapotheker in het LUMC. Zijn ervaring is dat patiënten zelf een kaartje (vergelijkbaar met een bankpas) geweldig vinden. "Dat heeft mij in positieve zin verbaasd. Het geeft mensen kennelijk het gevoel de controle te hebben over de eigen gegevens en over de vraag wie er toegang toe mag krijgen."

Er loopt op dit moment ook een onderzoek naar zogeheten *personal genetic lockers*. Dat houdt volgens Swen in dat als iemands hele DNA gesequenced is, die data op een centrale server komen en beschikbaar zijn voor zorgverleners die de patiënt daartoe machtigt. "Als we zo'n systeem kunnen opzetten voor heel Nederland, zou dat heel mooi zijn."

Samen met ziekenhuisapotheker Pierre Bet van het VUmc werkt Jesse Swen aan een kaartje met een gestandaardiseerd farmacogenetisch profiel op basis van *whole genome sequencing*-data. "Zodat apothekers straks niet te maken krijgen met een wirwar van verschillende kaartjes van verschillende ziekenhuizen. Ik hoop heel erg dat we dat kunnen voorkomen."

for Personalized Cancer Treatment (CPCT), nemen ze bloed en tumorweefsel af voor DNA-analyse.

Aan een toekomstvoorspelling waagt hij zich liever niet. "Toen we in 2005 begonnen met de KNMP-werkgroep Farmacogenetica was net het humane genoom helemaal in kaart gebracht en waren we zo enthousiast dat we dachten dat iedereen binnen vijf jaar zijn hele genetische code zou kennen. Dat was iets te optimistisch, dertien jaar later is dat nog steeds toekomstmuziek. Maar we lopen wel voorop in de wereld. Je kunt spreken van een momentum. We gaan absoluut de goede kant op."

Dat blijkt onder meer door het toenemende enthousiasme onder artsen, apothekers en patiënten, dat Swen signaleert als hij praatjes geeft in het land. De afgelopen vier à vijf jaar is het aantal aanvragen voor een farmacogenetische test gegroeid van enkele honderden tot vele duizenden per jaar, in toenemende mate afkomstig uit de eerste lijn. "De pilots die tot dusver zijn opgezet door onder meer de KNMP en het LUMC hebben tot een enorme bewustwording geleid bij zorgverleners in de eerste lijn. Ze beseffen dat ze zelf een farmacogenetische test kunnen aanvragen en dat de resultaten tot een optimalisatie van de farmacotherapie kunnen leiden."

Swen denkt dat over vijf jaar farmacogeneti-

ca vast onderdeel is van het standaardrepertoire van de apotheker en tot zijn dagelijkse routine zal behoren. "Maar als je vraagt, wanneer is iedereen in Nederland gesequenced, dan zijn we nog vele jaren verder."

Sterk verweven

Het is ook niet zo gek dat apothekers dit onderwerp graag oppakken, meent Swen. Het afhandelen van gen-geneesmiddelinteracties vergt een vergelijkbare kennis als het afhandelen van geneesmiddelinteracties. "In feite zijn deze twee sterk met elkaar verweven. Bij het afhandelen van een interactie tussen een CYP2D6-remmer en een CYP2D6-substraat houden we op dit moment geen rekening met het CYP2D6-genotype van de patiënt, terwijl we weten dat 50% van hen een genetisch bepaald afwijkend CYP2D6-metabolisme heeft."

Het is vervolgens ook aan apothekers om aan patiënten duidelijk uit te leggen wat een farmacogenetische test precies is en wat de voordelen zijn. Daar moeten ze volgens Swen echt de tijd voor nemen, want gemakkelijk is het onderwerp niet. Dat ook hier een speciale vergoeding tegenover moet staan lijkt hem niet meer dan billijk.

De 28 apotheken uit de regio Leiden die meedoen met de U-PGx-studie kunnen hierbij gebruikmaken van een speciale twee minuten durende video die uitlegt wat een farmacogenetische test precies inhoudt. "Als patiënten horen dat bijwerkingen, waarvoor iedereen terugschrikt, hierdoor kunnen worden teruggedrongen, trekt het hen over de streep. Het werkt ook therapietrouwbevorderend, wat waanzinnig belangrijk is."

Swen ziet die groeiende interesse bij patiënten onder meer op de farmacogenetica-poli in het LUMC, die hij samen heeft opgezet met klinisch geneticus Marjolein Kriek. Mensen die langskomen zeggen: "Ik moet eigenlijk iets slikken, maar wil het niet want ik kan geen enkel geneesmiddel verdragen, ik heb altijd last van bijwerkingen." Dan kan een farmacogenetische test wonderen doen. Swen: "Als je de resultaten samen bespreekt, kun je iemand ervan overtuigen dat hij best wel een middel kan gebruiken. Zo'n test geeft vertrouwen, waardoor de patiënt toch iets wil proberen. Dat is absoluut een mooie uitkomst." ■

EEN TEST
GEEFT
VERTROUWEN,
WAARDOOR
DE PATIËNT
TOCH IETS WIL
PROBEREN