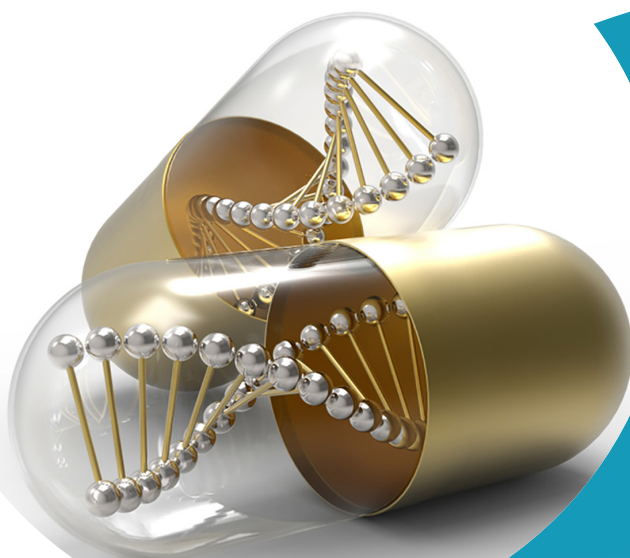


NHG-Standpunt Farmacogenetisch onderzoek in de huisartsenpraktijk

November 2018



nederlands huisartsen
genootschap

© 2018 Nederlands Huisartsen Genootschap
030 - 282 35 00 info@nhg.org

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van fotokopie, microfilm, druk of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het NHG.

NHG-Standpunt Farmacogenetisch onderzoek in de huisartsenpraktijk

Kernboodschappen

- Farmacogenetica onderzoekt de relatie tussen variaties in het DNA en de effecten van geneesmiddelen.
- De huisarts kan farmacogenetisch onderzoek overwegen bij een patiënt met onverwacht veel bijwerkingen of een onverwacht lage effectiviteit van een geneesmiddel.
- Het is van belang de uitkomst van farmacogenetisch onderzoek als een contra-indicatie in het HIS vast te leggen en te delen met andere betrokken zorgverleners.

Farmacogenetisch onderzoek vindt in Nederland steeds vaker plaats.¹ Huisartsen kunnen dit aanvragen. Het huisartseninformatiesysteem (HIS) kan tijdens het voorschrijven farmacogenetische adviezen geven, bijvoorbeeld om de dosering van een geneesmiddel aan te passen. De huisartsopleiding besteedt aandacht aan farmacogenetisch onderzoek. Ook patiënten kunnen komen met vragen over farmacogenetica. Dit standpunt geeft de stand van zaken weer en geeft een voorlopige plaatsbepaling van farmacogenetisch onderzoek in de huisartsenpraktijk.

Definitie en doel

Farmacogenetica onderzoekt de relatie tussen variaties in het DNA en de effecten van geneesmiddelen. Het doel van farmacogenetisch onderzoek is om op basis van DNA-varianties te verklaren waarom een geneesmiddel in de gebruikelijke dosering minder of sterker werkt of juist onverwachte bijwerkingen geeft. Deze kennis kan gevolgen hebben voor de keuze of dosering van een geneesmiddel bij een individuele patiënt.

Begrippen

- farmacogenetisch onderzoek: analyse van het DNA van het gen dat invloed heeft op de werking en bijwerkingen van een bepaald geneesmiddel
- DNA: *deoxyribonucleic acid* (desoxyribonucleïnezuur): in het DNA ligt de informatie voor erfelijke eigenschappen opgeslagen
- gen: een stukje DNA met informatie voor de aanmaak van een bepaald eiwit
- genotype: eigenschap bepaald door het erfelijke materiaal (DNA), zoals het DNA-profiel van een bepaald gen, bijvoorbeeld van het enzym CYP2C19
- fenotype: waarneembare uiterlijke eigenschappen: een combinatie van het genotype en omgevingsfactoren
- voorspeld fenotype: op basis van het genotype kan een fenotype voorspeld worden, bijvoorbeeld ‘trage metaboliseerder bij het genotype CYP2C19*3/*3’
- farmacogenetisch kenmerk: genotype of voorspeld fenotype van de patiënt op basis waarvan een doserings- of medicatieadvies gegeven kan worden

- trage (*poor*) metaboliseerder (PM): sterk verlaagde of afwezige activiteit van een bepaald leverenzym
- intermediaire (*intermediate*) metaboliseerder (IM): verlaagde activiteit van een bepaald leverenzym
- normale (*normal/extensive*) metaboliseerder (NM of EM): activiteit van een bepaald leverenzym dat gebruikt wordt als normaalwaarde om andere metaboliseerders mee te vergelijken
- ultrasnelle (*ultrarapid*) metaboliseerder (UM): verhoogde activiteit van een leverenzym

Achtergrond

Epidemiologie

Vrijwel alle Nederlandse patiënten hebben een DNA-variant waarbij aanpassing van specifieke medicatie kan zorgen voor minder bijwerkingen of een betere effectiviteit. De combinatie van een DNA-profiel met een afwijkend of variërend gen en gebruik van een specifiek geneesmiddel leidde in onderzoek bij ruim 30% van de patiënten tot een klinisch relevante gen-geneesmiddelinteractie. Voor Nederland komt dit naar schatting overeen met de aanpassing van zo'n 200.000 recepten per jaar.²

Etniciteit

Zoals bekend kunnen mensen uit verschillende etnische groepen verschillend reageren op geneesmiddelen. Etniciteit kan een aanwijzing zijn dat een patiënt een grotere kans heeft op een bepaalde genvariatie, maar ook bij patiënten uit andere etnische groepen kan deze genvariatie voorkomen. Etniciteit is daarom alleen geschikt als globale aanwijzing voor een mogelijke genvariatie en dus niet zonder meer geschikt als kenmerk om de dosering of geneesmiddelkeuze op aan te passen.³

Farmacogenetisch onderzoek

Medisch-specialisten vragen momenteel het merendeel van het farmacogenetisch onderzoek aan. Het gaat dan om bepaling van DNA-varianten van genen die de werking en bijwerkingen van een geneesmiddel kunnen beïnvloeden door bijvoorbeeld:

- de enzymactiviteit van bepaalde enzymen die een geneesmiddel omzetten te verhogen of te verlagen, waardoor een geneesmiddel sneller of langzamer omgezet wordt in een werkzame of onwerkzame metaboliet;
- de aanmaak van een afwijkende receptor, waardoor een geneesmiddel niet meer, of minder goed kan aangrijpen op de receptor die noodzakelijk is voor de werking van het geneesmiddel;
- de activiteit van een geneesmiddel transporterend eiwit te beïnvloeden en daarmee de geneesmiddelspiegel;
- te coderen voor alleldragerschap en daarmee het risico op het al dan niet optreden van een (ernstige) bijwerking te bepalen.

Enzymactiviteit

Een variërende activiteit van één van de cytochroom-P450-enzymen (CYP-enzymen) is het bekendste voorbeeld van een door een DNA-variatie veroorzaakte afwijkende omzetting van een geneesmiddel. CYP-enzymen zijn betrokken bij de omzetting van veel geneesmiddelen in de lever. Een variatie in het DNA kan zorgen voor een andere enzymactiviteit en daardoor een verminderde of versterkte effectiviteit of toegenomen risico op bijwerkingen [**tabel 1**]. Bekende CYP-enzymen zijn CYP1A2,

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 en CYP3A5. Nortriptyline is zo'n geneesmiddel dat voornamelijk omgezet wordt door CYP2D6. Van de westerse bevolking heeft 5-10% dit enzym niet (trage metaboliseerder) met als gevolg een groter risico op bijwerkingen.⁴

Tabel 1 Effect van een DNA-variant van een CYP-enzym op de enzymactiviteit, effectiviteit, bijwerking en doseringsaanpassing van een geneesmiddel als het CYP-enzym de belangrijkste omzettingroute van het geneesmiddel is en het geneesmiddel omzet in onwerkzame metabolieten.

Activiteit van de metaboliseerder	Enzymactiviteit	Effectiviteit van geneesmiddel	Risico op bijwerkingen	Mogelijke doseringsaanpassing
Trage metaboliseerder	Sterk verminderd	Sterk verhoogde effectiviteit	Zeer hoog	Dosering sterk verlagen
Intermediaire metaboliseerder	Verminderd	Verhoogde effectiviteit	Hoog	Dosering verlagen
Normale metaboliseerder	Normaal	Conform bijsluiter	Conform bijsluiter	Geen aanpassing
Ultrasnelle metaboliseerder	Verhoogd	Verminderde effectiviteit	Laag	Dosering verhogen

Bij een prodrug (zoals clopidogrel) waar de effectiviteit afhankelijk is van de omzetting in de werkzame metaboliet, zal het effect op de effectiviteit en het risico op bijwerkingen juist omgekeerd zijn. Een trage metaboliseerder zet clopidogrel langzamer om in de werkzame metaboliet en de verwachte effectiviteit van het geneesmiddel zal lager zijn.

Afwijkend geneesmiddel transporterend eiwit

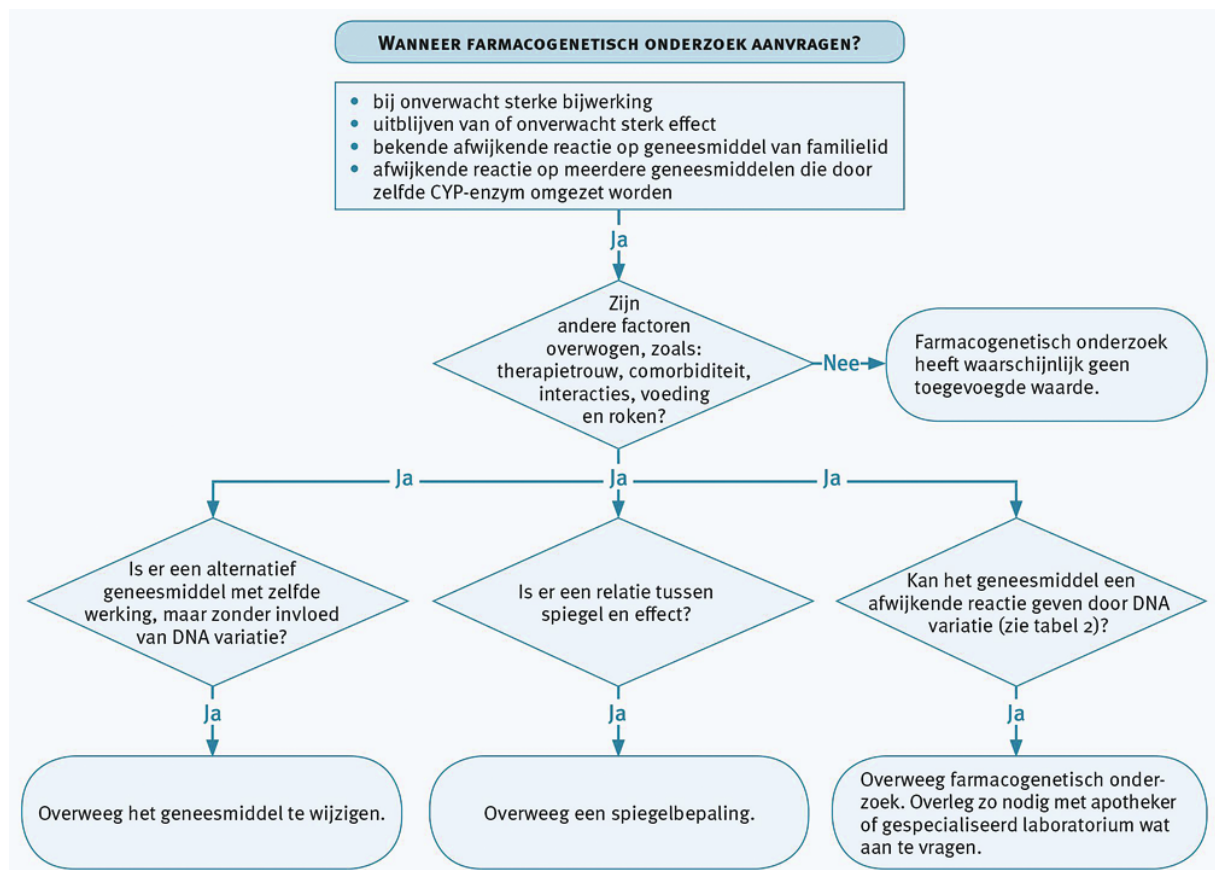
Een voorbeeld van een geneesmiddel transporterend eiwit is de organisch anion transporter 1B1 (SLCO1B1) die betrokken is bij het transport van simvastatine en atorvastatine. Ongeveer 18% van de Nederlandse bevolking heeft een DNA-variant waarbij door verminderd transport het risico op myopathie mogelijk toeneemt.⁵

Wat kan de huisarts?

Wanneer farmacogenetisch onderzoek aanvragen?

Het is nog onduidelijk wanneer het zinvol is voor de huisarts om farmacogenetisch onderzoek aan te vragen.⁶ Het kan zinvol zijn in specifieke situaties, zoals bij een patiënt die onverwacht op een geneesmiddel reageert (bijvoorbeeld met een onverwacht ernstige bijwerking of een lage respons) of bij een patiënt die op meerdere geneesmiddelen onverwacht reageert (zoals veel bijwerkingen, of te weinig effect).

Als eenzelfde CYP-enzym deze geneesmiddelen metaboliseert, kan een DNA-variant van dit enzym de oorzaak zijn. Een tabel met de verschillende cytochromen en de geneesmiddelen die door deze cytochromsystemen gemetaboliseerd worden, is te vinden op www.huisartsengenetica.nl. Ook als er een eerstegraads familielid is met ernstige bijwerkingen op een lage dosering van hetzelfde geneesmiddel, kan dit een reden zijn voor een aanvraag. [Figuur 1] geeft schematisch weer wanneer de huisarts het aanvragen van farmacogenetisch onderzoek kan overwegen.



Figuur 1 Beslisboom farmacogenetisch onderzoek

Farmacogenetisch onderzoek is alleen zinvol als bekend is dat bij het betreffende geneesmiddel een variatie in DNA kan zorgen voor een afwijkende effectiviteit of afwijkend bijwerkingenpatroon. Geneesmiddelen waarbij farmacogenetisch onderzoek een verklaring kan geven voor een afwijkende (bij)werking en die de huisarts regelmatig voorschrijft, staan in **[tabel 2]**.⁷

Tabel 2 Regelmatig voorgeschreven geneesmiddelen in de huisartsenpraktijk waarvoor een doseringsadvies op grond van het farmacogenetisch profiel op basis van de huidige kennis in het HIS aanwezig is.

Groep	Geneesmiddelen
Cardiale medicatie	atorvastatine simvastatine clopidogrel metoprolol
Maagzuurremmers	lansoprazol omeprazol pantoprazol

Psychiatrische medicatie	amitriptyline clomipramine imipramine nortriptyline haloperidol citalopram paroxetine sertraline venlafaxine
Overig	allopurinol carbamazepine flucloxacilline tramadol

Bij geneesmiddelen met een afwijkende effectiviteit of een ernstige bijwerking die niet in de tabel [tabel 2] opgenomen zijn, kan overlegd worden met de apotheker over het nut van farmacogenetisch onderzoek. Overweeg eerst andere mogelijke oorzaken, zoals therapietrouw, interacties (al dan niet met voeding en/of rookgedrag) en aanwezige comorbiditeit. Omzetten naar een ander geneesmiddel, de dosering aanpassen of de geneesmiddelspiegel bepalen (zie LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek) kan in deze situaties een alternatief voor farmacogenetisch onderzoek zijn.

Een argument om een spiegel aan te vragen kan zijn dat de invloed van therapietrouw, interacties, voeding, roken en comorbiditeit (bijvoorbeeld verminderde nierfunctie) daarbij ook meegenomen wordt. Een argument om farmacogenetisch onderzoek aan te vragen kan zijn dat het ook van belang is voor de andere geneesmiddelen die de patiënt gebruikt (of gaat gebruiken) en dat dit onderzoek in principe slechts eenmalig uitgevoerd hoeft te worden omdat het farmacogenetisch profiel van een patiënt niet verandert. Aanvullend onderzoek op een later tijdstip kan wel nodig zijn als er een nieuwe test beschikbaar komt die meer DNA-variaties onderzoekt, of als een ander enzym of eiwit moet worden bepaald.

Soms kan door het genetisch profiel van de patiënt vóór de start van een geneesmiddel te bepalen, meteen gestart worden met het voor deze patiënt juiste geneesmiddel in de juiste dosering. Dit zal in de huisartsenpraktijk slechts bij uitzondering voorkomen.⁸ Bij patiënten met een eerstegraads familielid met een ernstige bijwerking op een bepaald geneesmiddel kan farmacogenetisch onderzoek voorafgaand aan de start helpen om met het juiste geneesmiddel in de juiste dosering te starten. Farmacogenetisch onderzoek aanvragen is een afweging die een arts samen met de patiënt maakt. De apotheker kan, bijvoorbeeld naar aanleiding van een medicatiebeoordeling of analyse, de huisarts adviseren om in overleg met de patiënt farmacogenetisch onderzoek aan te vragen.

Hoe farmacogenetisch onderzoek aanvragen?

De huisarts kan dit onderzoek aanvragen door op het aanvraagformulier van het huisartsenlaboratorium farmacogenetisch onderzoek van het geneesmiddel of de betreffende bepaling aan te vragen. Desgewenst kan de huisarts met de apotheker of een gespecialiseerd laboratorium

overleggen welke genenbepaling zinvol is. Meestal is dit één bepaling, bijvoorbeeld een gen coderend voor een enzym, een transporteiwit of HLA-dragerschap, soms betreft dit enkele bepalingen, ook wel panel genoemd. Alles tegelijk bepalen is kostbaar en meestal niet zinvol, omdat dit ook uitslagen oplevert die voor de geneesmiddelkeuze voor de betreffende patiënt niet relevant zijn.

De huisarts kan de patiënt ook doorverwijzen naar de tweede lijn, bijvoorbeeld naar de behandelend specialist of de poliklinieken Farmacogenetica in Leiden of Rotterdam. In Nederland voeren een zestiental gespecialiseerde laboratoria farmacogenetisch onderzoek uit. De overige (huisartsen)laboratoria kunnen het onderzoek bij een van deze laboratoria aanvragen.⁹ Het onderzoek vindt plaats in bloed, speeksel of wangslimvlies. De kosten verschillen per laboratorium en zijn afhankelijk van het aangevraagde onderzoek. Vergoeding verschilt per zorgverzekeraar en aangevraagd onderzoek. Gericht onderzoek vanwege onverklaarbare bijwerkingen of onverwachte ineffectiviteit van een geneesmiddel wordt in de regel vergoed.¹⁰

Vastleggen, medicatiebewaking en uitslag delen

Het farmacogenetisch rapport is na ongeveer twee weken bekend. Bij vragen over de interpretatie kan de huisarts contact opnemen met het uitvoerend laboratorium of met een (ziekenhuis)apotheker. Door het rapport van het laboratorium op te slaan in het dossier van de patiënt, blijft het complete rapport beschikbaar.

Daarnaast legt de huisarts het farmacogenetisch kenmerk (genotype of voorspeld fenotype) als contra-indicatie in het patiëntendossier in het HIS vast.¹¹ Medicatiebewaking op contra-indicatie is momenteel mogelijk voor circa negentig geneesmiddelen. Na het vastleggen van het kenmerk als contra-indicatie toont het HIS bij voorschrijven van een geneesmiddel een concreet doseringsadvies op basis van het farmacogenetisch profiel. Dit kan een advies zijn om een dosering aan te passen, of om een alternatief geneesmiddel voor te schrijven. Het is belangrijk om alle medicatie die de patiënt gebruikt op het moment dat de uitslag van het onderzoek bekend is, te controleren op juiste dosering en geneesmiddelkeus, omdat medicatiebewaking in de regel alleen plaatsvindt bij starten of wijzigen van een geneesmiddel. De huisarts kan ook met de apotheker van de patiënt afspreken om deze specifieke medicatiebewaking eenmalig na invoeren van het farmacogenetisch kenmerk voor deze patiënt uit te voeren. Als de huisarts farmacogenetische informatie van andere zorgverleners krijgt, is het ook van belang om deze vast te leggen als contra-indicatie, zodat de huisarts kan (blijven) nagaan of dit gevolgen heeft voor de medicatie die de patiënt op dit moment gebruikt of gaat gebruiken.¹²

De huisarts deelt, na toestemming van de patiënt, het rapport met de apotheker. De apotheker kan de contra-indicatie in zijn apotheekinformatiesysteem (AIS) invoeren, zodat ook in de apotheek medicatiebewaking op dit specifieke onderdeel plaatsvindt. Bij verwijzing naar een andere behandelaar wordt deze informatie bij voorkeur opgenomen in de verwijsbrief, of wordt de patiënt geïnstrueerd om de behandelaar zelf te informeren. Sommige laboratoria sturen het farmacogenetisch profiel (DNA-paspoort voor medicatie) naar de patiënt op een pasje dat hij bij zich kan dragen.

Voorlichting patiënt

Bij het aanvragen van farmacogenetisch onderzoek krijgt de patiënt informatie over het doel, maar ook over de beperkingen van farmacogenetisch onderzoek. Informatie op www.thuisarts.nl kan hierbij helpen.¹³ Het is raadzaam om de patiënt in te lichten over mogelijke consequenties van dergelijk onderzoek. Aangezien DNA-varianties erfelijk zijn, moeten ook de consequenties voor familieleden en toekomstige familieleden besproken worden. Er is nog onvoldoende kennis over een mogelijke associatie tussen bepaalde DNA-varianties en het optreden van ziektes.¹⁴ De patiënt moet zich bewust zijn van het belang om zijn farmacogenetisch profiel met andere zorgverleners te delen, omdat dit ook van invloed kan zijn voor andere (toekomstig) voorgeschreven medicatie.

Conclusie

Farmacogenetisch onderzoek draagt in een beperkt aantal gevallen bij aan een betere farmacotherapie. Het onderzoek kan in specifieke gevallen overwogen worden. Bijvoorbeeld bij een patiënt met onverwacht veel bijwerkingen of een lage effectiviteit van een geneesmiddel waarvoor een farmacogenetisch doseringsadvies beschikbaar is. De patiënt heeft in uitzonderingssituaties baat bij farmacogenetisch onderzoek voorafgaand aan de start van een behandeling.

Bij het ontvangen van een farmacogenetisch rapport is het van belang om de farmacogenetische informatie als contra-indicatie in het HIS in te voeren en deze informatie te delen met andere zorgverleners (na toestemming van de patiënt). Op deze manier kan medicatiebewaking plaatsvinden op de huidige en in de toekomst mogelijk nog te starten medicatie van de patiënt.

Noten

¹ Stand van zaken

Medisch-specialisten vragen momenteel het merendeel van het farmacogenetisch onderzoek aan. Dit betreft zowel onderzoek vóór de start als tijdens het gebruik van een geneesmiddel.

Een behandeling met fluorouracil, capecitabine, tegafur en abacavir wordt in de meeste Nederlandse ziekenhuizen pas gestart na het uitvoeren van farmacogenetisch onderzoek. Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal kanker wordt voorafgaand aan de behandeling met fluorouracil, capecitabine of tegafur onderzoek aangevraagd van het enzym dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD). Bij 5-10% van de Nederlandse patiënten veroorzaakt een minder actief DPD een verminderde afbraak van deze middelen. Aanpassing van de startdosering aan de activiteit van DPD voorkomt (levensbedreigende) toxiciteit [Anonymus 2017, Deenen 2012, Meulendijks 2016]. Voordat gestart wordt met abacavir vindt bij elke hiv-patiënt screening op het HLA-B*5701-allel plaats. Bij dragerschap mag abacavir niet gestart worden vanwege een verhoogd risico op mogelijk levensbedreigende overgevoeligheidsreacties. Zie voor de bijsluiter: <https://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h116893.pdf>.

Daarnaast is farmacogenetisch onderzoek in een aantal academische centra onderdeel van het klinisch genetisch onderzoek. De uitslag wordt na toestemming van de patiënt vastgelegd in het elektronisch patiëntendossier en doorgegeven aan de huisarts en apotheker van de patiënt [De Visser 2018]. Het Erasmus MC is in 2017 op proef een polikliniek Farmacogenetica gestart om bij patiënten die starten met psychiatrische medicatie de dosering op basis van farmacogenetisch onderzoek vast te stellen. Het is (nog) niet bekend of dit tot meer effectiviteit en minder bijwerkingen leidt. Ook het LUMC heeft een polikliniek Farmacogenetica. Naar verwachting wordt begin 2019 de eerste richtlijn farmacogenetica gepubliceerd: 'Farmacogenetica in de psychiatrie'.

² Voorkomen afwijkend genotype

In het Pharmacogenomics into Primary care Project (IP3) is farmacogenetisch onderzoek uitgevoerd in 33 Nederlandse apotheken bij patiënten met een eerste recept voor atorvastatine, simvastatine, atomoxetine, amitriptyline, nortriptyline, (es)citalopram, clomipramine, doxepine of venlafaxine en bij patiënten die een van deze middelen gebruikten in het voorgaande jaar. Van 200 patiënten werd een speekselmonster onderzocht op 40 varianten van CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5, DPYD, SLCO-1B1, TPMT en VKORC1. Bij 89,5% van de patiënten bleek ten minste één genetische variant aanwezig (28% één, 33% twee, en 19% drie varianten) waarvoor een advies voor aanpassing van de dosering of het geneesmiddel is opgesteld door de werkgroep Farmacogenetica van de Koninklijke Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP). Variaties in CYP2C9 en CYP2D6 komen

het meeste voor. De combinatie van een afwijkend gen en geneesmiddel leidde bij 31% van de patiënten tot een gen-geneesmiddelinteractie [Bank 2017]. Onbekend is tot hoeveel dosisaanpassingen dit heeft geleid. Als van alle Nederlanders de farmacogenetische informatie bekend zou zijn, zou dit jaarlijks tot naar schatting 200.000 aangepaste recepten leiden [KNMP 2017]. In een onderzoek van het LUMC werd bij 92,7% van de patiënten (in totaal 200 patiënten) een afwijkend genotype gevonden (mondelinge informatie H.J. Guchelaar, gepresenteerd op Highlights Farmacotherapie januari 2018). In een onderzoek van het Erasmus MC onder 364 vrijwilligers werd bij 95% een afwijkend genotype vastgesteld (mondelinge informatie R.H.N. van Schaik, gepresenteerd op KNMP-congres 2017). In een Amerikaans onderzoek werd bij 97% van de patiënten een afwijkend genotype gevonden [Dunnenberger 2015].

3 Etnische farmacogenetica

Van ruim 20% van de Nederlandse bevolking is minimaal een van de ouders niet in Nederland geboren en ongeveer 12% heeft een niet-westerse achtergrond. Er kunnen etnische verschillen in geneesmiddelrespons zijn door varianten van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren. Voor bijvoorbeeld CYP2D6 geldt dat minder dan 2% van de Aziaten en Noord-Europeanen ultrasnelle metaboliseerders zijn, terwijl dit voor 29% van de Ethiopiërs geldt. Bij geneesmiddelen die door CYP2D6 gemetaboliseerd worden, zoals antidepressiva, antipsychotica, bètablokkers en anti-aritmica, kan het nodig zijn om bij ultrasnelle metaboliseerders hoger te doseren. CYP2C19 metaboliseert onder andere protonpompremmers, antidepressiva en benzodiazepines. 10-25% van de Aziaten en 2-3% van de Westerse (blanke) bevolking is een trage metaboliseerder voor dit enzym en heeft daardoor een lagere dosering nodig [Van den Muijsenbergh 2016]. Etniciteit kan gepaard gaan met een grotere kans op een DNA-variatie, maar is niet geschikt als kenmerk om de dosering zonder meer op aan te passen. Eerst moet namelijk vastgesteld worden of de variant wel echt aanwezig is. Etniciteit kan wel een reden zijn om eerder farmacogenetisch onderzoek te overwegen vóór start van een geneesmiddel [Sontoredjo 2013]. Daarnaast dient men rekening te houden met factoren als roken, voeding (inclusief vasten) en comedatie, die invloed hebben op de activiteit van de CYP-enzymen. Bij twijfel is 'start low, go slow' een goede strategie om ongewenste vroege bijwerkingen en therapieontrouw te voorkomen [Van den Muijsenbergh 2016].

4 Nortriptyline en CYP2D6

Het cytochroom-P450-(CYP)-iso-enzym 2D6 zet nortriptyline om in werkzame en onwerkzame metabolieten. Ongeveer 5-10% van de westerse bevolking is een trage metaboliseerder voor dit enzym. Bij een trage metaboliseerder wordt een dosisverlaging geadviseerd om toxiciteit en bijwerkingen, zoals droge mond, obstipatie, tremor en hartkloppingen, te voorkomen. Ongeveer 2% van de westerse bevolking is voor dit enzym een ultrasnelle metaboliseerder. Bij een ultrasnelle metaboliseerder wordt een dosisverhoging tot 160% van de standaarddosering geadviseerd om voldoende effect te krijgen. CYP2D6 is, naast de omzetting van nortriptyline, ook betrokken bij de omzetting van veel andere geneesmiddelen, zoals antidepressiva, antipsychotica, bètablokkers en pijnmedicatie [KNMP 2018].

5 Simvastatine/atorvastatine en SLCO1B1

De organisch anion transporter 1B1 (SLCO1B1) transporteert de actieve metaboliet van simvastatine en atorvastatine van de poortader naar de levercellen. Een DNA-variatie in SLCO1B1 vermindert het transport van simvastatine en atorvastatine naar de lever en verhoogt zo de plasmaconcentratie met als gevolg een verhoogd risico op myopathie. Dit verhoogde risico neemt toe bij een hogere dosering. In een onderzoek met simvastatine 20 mg/dag gevolgd door 80 mg/dag was het percentage patiënten dat ofwel voortijdig stopte als gevolg van een bijwerking, ofwel myalgie of spierkrampen ontwikkelde, ofwel een verhoging van creatinekinase tot meer dan 3 keer de bovenlimiet van normaal had, met een factor 2,2 verhoogd. Bij een patiënt met een myopathie met een lage dosering simvastatine of

atorvastatine (< 40 mg/dag) kan een DNA-variant in SLCO1B1 de oorzaak zijn. Overweeg om bij optreden van spierklachten een statine te kiezen waarvan het transport minder afhankelijk is van SLO1B1 (zoals rosuvastatine, pravastatine of fluvastatine met inachtneming van interacties en comorbiditeit) [KNMP 2018].

6 Toepassing in de eerste lijn

Er is vooral onderzoek gedaan naar bijvoorbeeld het gevolg van een genvariatie op het effect van een geneesmiddel. Over het omzetten van deze kennis naar specifieke klinische toepassingen is veel minder bekend [Weda 2017]. In 2016 is in Nederland een groot onderzoek (de PREPARE-studie) gestart waarbij men kijkt of een afname van 30% van het aantal klinisch relevante bijwerkingen te bereiken is, als bij het voorschrijven van een vijftigtal geneesmiddelen rekening wordt gehouden met het farmacogenetisch profiel van de patiënt [Broersen 2018]. De uitkomsten van dit onderzoek zijn nog niet bekend. In een enquête onder huisartsen kwamen simvastatine, acenocoumarol en citalopram naar voren als geneesmiddelen die prioriteit zouden moeten krijgen bij invoering van farmacogenetica op basis van het vele gebruik, de moeilijk in te schatten effectiviteit en het voorkomen van bijwerkingen [Houwink 2015].

Omdat farmacogenetica een relatief nieuw vakgebied is, is het van belang dat de huisarts hierover kennis opbouwt om de patiënt goed te kunnen informeren en een gesprekspartner te kunnen zijn voor apotheker en medisch specialist. Meer achtergrondinformatie en praktische informatie is te vinden op de website www.huisartsengenetica.nl en www.farmacogenetica.nl. Daarnaast hebben apothekers de beschikking over extra achtergrondinformatie in de KNMP Kennisbank. Huisartsen hebben geen toegang tot deze Kennisbank.

7 Farmacogenetische doseringsadviezen

Als voor een patiënt het genotype of voorspeld fenotype vastgelegd zijn als contra-indicatie in het HIS, kan het HIS bij voorschrijven een farmacogenetisch doseringsadvies tonen. Voor circa negentig geneesmiddelen is zo'n doseringsadvies beschikbaar. In [tabel 3] staat voor een aantal veel voorgeschreven geneesmiddelen in de eerste lijn een beknopt (dosering)advies. Het HIS toont bij voorschrijven een actueel, uitgebreid advies met concrete doseringsadviezen en mogelijke alternatieven. Bij bijvoorbeeld nortriptyline wordt het advies getoond om bij een trage metaboliseerder (PM) van CYP2D6 de dosering te verlagen tot 60% van de normale dosering en de plasmaspiegel te monitoren [KNMP 2018]. Ook kan met de apotheker overlegd worden over aanpassing van de medicatie.

Geneesmiddel	Gen	Beknopt advies (zie voor concrete doseringsaanpassingen HIS)
<i>Cardiale medicatie</i>		
Atorvastatine, simvastatine	SLCO1B1 @	Deze DNA-variant leidt tot een verlaagd transport van atorvastatine en simvastatine naar de lever. Hierdoor neemt de plasmaconcentratie en daarmee het risico op myopathie toe. Kies voor een alternatief.
Clopidogrel	CYP2C19	PM of IM vermindert de activering van clopidogrel. Bij een dotterbehandeling of stentplaatsing (percutane coronaire interventie (PCI)) verhoogt dit het risico op ernstige cardiovasculaire incidenten. Adviseer bij PCI doseringsverhoging of kies een alternatief zoals prasugrel of ticagrelor.

Metoprolol	CYP2D6	Pas bij PM, IM en UM de dosering aan.
<i>Maagzuurremmers</i>		
Lansoprazol, omeprazol, pantoprazol	CYP2C19	Pas bij UM en eradicatietherapie voor H. Pylori dosering aan. Overweeg bij andere indicatie verhoging dosering.
<i>Psychische medicatie</i>		
Amitriptyline, clomipramine, nortriptyline	CYP2D6	Kies bij PM, IM en UM voor een alternatief of pas dosering aan en monitor de plasmaconcentraties.
Citalopram	CYP2C19	Pas bij PM en IM de dosering aan i.v.m. toename plasmaconcentraties en verhoogd risico op QT-verlenging en <i>torsade de pointes</i> .
Haloperidol	CYP2D6	Pas bij PM en UM de dosering aan of schrijf een alternatief voor.
Imipramine	CYP2C19	Pas bij PM de dosering aan of schrijf een alternatief voor.
	CYP2D6	Pas bij PM, IM en UM de dosering aan of schrijf een alternatief voor.
Paroxetine	CYP2D6	Kies bij UM voor een alternatief i.v.m. afname effectiviteit.
Sertraline	CYP2C19	Pas bij PM en IM de dosering aan of schrijf een alternatief voor.
Venlafaxine	CYP2D6	Kies bij PM, IM en UM voor een alternatief of pas de dosering aan.
<i>Overige</i>		
Allopurinol	HLA-B*5801#	Kies een alternatief bij HLA-B*5801 dragerschap i.v.m. sterk verhoogd risico op levensbedreigende cutane bijwerkingen.
Carbamazepine	HLA-B*1502, HLA-B*1511, HLA-A*-3103#	Kies een alternatief bij HLA-B*1502, HLA-B*1511 en HLA-A*-3103 dragerschap i.v.m. verhoogd risico op levensbedreigende cutane bijwerkingen.

Flucloxacilline	HLA-B*5701#	Controleer de leverfunctie regelmatig bij HLA-B*5701 dragerschap i.v.m. een sterk verhoogd risico op leverschade en kies een alternatief als leverenzymen en/of bilirubine stijgen.
Tramadol	CYP2D6	Kies bij PM , IM en UM voor een alternatief of pas de dosering aan.

Tabel 3 Geneesmiddel, gen en beknopt advies [KNMP 2018].

UM= ultrasnelle metaboliseerder; **IM** = intermediaire metaboliseerder; **PM**: trage metaboliseerder; #HLA: Humaan Leukocytenantigeen (HLA); @SLCO1B1: gen dat codeert voor het transporteiwit voor organische anionen.

⁸ Farmacogenetisch onderzoek vóór start van een geneesmiddel

Begin 2018 is gestart met het opstellen van adviezen voor het aanvragen van farmacogenetisch onderzoek vóór de start van een geneesmiddel. Deze informatie is echter niet beschikbaar in de G-Standaard en daarmee ook niet in HIS of AIS. Beschikbaarheid van deze informatie in het HIS is essentieel, zodra de huisarts de dosering van een geneesmiddel moet bepalen op basis van het farmacogenetisch profiel van de patiënt. Op dit moment (oktober 2018) zijn er echter geen geneesmiddelen die de huisarts start waarbij farmacogenetisch onderzoek voor start geadviseerd wordt [tabel 4] [KNMP 2018].

Genotypering vóór start therapie	Advies	Geneesmiddel
Essentieel	genotypeer patiënt voor start van therapie	systemisch fluorouracil, capecitabine, tegafur, irinotecan
Gunstig	genotypeer patiënt voor (of direct na) start van therapie	codeïne bij patiënten van Aziatische, niet-Japanse afkomst: fenytoïne bij patiënten van Aziatische, niet-Japanse en niet-Koreaanse afkomst: lamotrigine en oxcarbamazepine
Mogelijk gunstig	overweeg genotypering voor start van therapie voor individuele patiënten	(es)citalopram, cutaan fluorouracil, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, paroxetine, sertraline, tramadol

Tabel 4 Advies genotypering vóór starten van een geneesmiddel.

Als er de komende jaren een meerwaarde blijkt te zijn van farmacogenetisch onderzoek vóór start van een geneesmiddel door de huisarts, zal dit opgenomen worden in de betreffende NHG-richtlijn en/of de LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek.

⁹ Laboratoria

De website www.pgx-net.nl vermeldt de ziekenhuislaboratoria die farmacogenetisch onderzoek

uitvoeren. Het testaanbod, aantal geanalyseerde varianten per gen, manier van rapporteren, terugrapportagetijd alsmede de betreffende kosten verschillen per laboratorium.

¹⁰ Kosten en vergoeding (september 2018)

De kosten zijn afhankelijk van de aanvraag en verschillen per laboratorium. Het bepalen van een specifiek gen is goedkoper (circa € 50-75) dan van een aantal genen of een farmacogenetisch profiel (DNA-paspoort; circa € 150-600) [Reinders 2017, Swen 2015]. Vergoeding verschilt per zorgverzekeraar. Onderzoek vanwege onverklaarbare bijwerkingen of onverwachte ineffectiviteit van een geneesmiddel wordt vaak wel vergoed, preventief screenen niet. Laboratoriumonderzoek gaat ten koste van het eigen risico van de patiënt.

¹¹ Vastleggen farmacogenetisch kenmerk

Uit het rapport van het laboratorium is af te leiden welke farmacogenetische kenmerken (genotype of voorspeld fenotype) het betreft. Bij vragen kan contact opgenomen worden met uitvoerend laboratorium of apotheker. Vastleggen van het kenmerk in het patiëntendossier als contra-indicatie (bijvoorbeeld CYP1A2 trage metaboliseerder of CYP1A2*1C/*1C) is belangrijk, omdat dan medicatiebewaking plaats kan vinden. Vastleggen van de uitslag ‘normaal’ metabolisme voorkomt dat de patiënt onnodig nog een keer onderzoek krijgt op hetzelfde gen. In [tabel 5] staan de contra-indicaties die op het gebied van farmacogenetica in het HIS ingevoerd kunnen worden (bron: terminologiecentrum van Nictiz, <https://terminologie.nictiz.nl>). De huisarts kan testen hoe dit in het eigen HIS werkt door bij een testpatiënt de contra-indicatie ‘CYP2C19 ultrarapid metaboliser’ in te voeren. Het HIS toont na het voorschrijven van omeprazol 1 dd 40 mg de volgende waarschuwing: ‘afname van de effectiviteit van omeprazol kan optreden bij deze genetische variatie door een verlaagde plasmaconcentratie van omeprazol, etc.’.

Contra-indicaties CYP-enzymen	Contra-indicaties overige
YP1A2 extensive metabolizer	DPD genactiviteitsscore 0
CYP1A2 intermediate metabolizer	DPD genactiviteitsscore 0,5
CYP1A2 poor metabolizer	DPD genactiviteitsscore 1
CYP1A2*1A/*1F	DPD genactiviteitsscore 1,5
CYP1A2*1C-heterozygoot	DPD genactiviteitsscore 2
CYP1A2*1C/*1C	G6PD-deficiëntie
CYP1A2*1F/*1F	HLA-A*3101-negatief
CYP2B6 extensive metabolizer	HLA-A*3101-positief
CYP2B6 intermediate metabolizer	HLA-B*1502-negatief
CYP2B6 poor metabolizer	HLA-B*1502-positief
CYP2C19 intermediate metabolizer	HLA-B*1511-negatief
CYP2C19 poor metabolizer	HLA-B*1511-positief
CYP2C19 ultrarapid metabolizer	HLA-B*5701-negatief
CYP2C9 *1/*1	HLA-B*5701-positief

CYP2C9 *1/*2	HLA-B*5801-negatief
CYP2C9 *1/*3	HLA-B*5801-positief
CYP2C9 *2/*2	HLA-B44-negatief
CYP2C9 *2/*3	HLA-B44-positief
CYP2C9 *3/*3	MTHFR 677CC (wildtype)
CYP2C9 genotype anderszins, fenotype poor metabolizer	MTHFR 677CT
	MTHFR 677TT
CYP2C9 genotype anderszins, fenotype intermediate metabolizer	SLCO1B1 521CC
	SLCO1B1 521TC
CYP2D6 extensive metabolizer	SLCO1B1 521TT (wildtype)
CYP2D6 intermediate metabolizer	TPMT extensive metabolizer
CYP2D6 poor metabolizer	TPMT intermediate metabolizer
CYP2D6 ultrarapid metabolizer	TPMT poor metabolizer
CYP3A4 extensive metabolizer	UGT1A1 *1/*1 (TA6/TA6)
CYP3A4 intermediate metabolizer	UGT1A1 *28/*28 (TA7/TA7)
CYP3A4 poor metabolizer	UGT1A1 genotype anderszins, fenotype intermediate metabolizer
CYP3A5 heterozygote expressor	UGT1A1 genotype anderszins, fenotype poor metab
CYP3A5 homozygote expressor	VKORC1 1173CC (-1639GG) (wildtype)
CYP3A5 non-expressor	VKORC1 1173CT (-1639GA)
	VKORC1 1173CT (-1639GA)

Tabel 5 In te voeren contra-indicaties op het gebied van farmacogenetica in het HIS.

¹² Delen farmacogenetisch kenmerk

Delen van de farmacogenetische kenmerken van een patiënt met andere zorgverleners is erg belangrijk, aangezien deze kenmerken ook van belang kunnen zijn voor andere (toekomstig) voorgeschreven medicatie. In een Nederlands onderzoek was de uitslag van het farmacogenetisch onderzoek bekend bij slechts 3,1% van de huisartsen en 5,9% van de apotheken na bepaling in de derde lijn [Simoons 2017].

¹³ Bepalingen farmacogenetisch onderzoek

Het resultaat van farmacogenetisch onderzoek geeft de aan- of afwezigheid aan van DNA-varianten die invloed kunnen hebben op de werking van een geneesmiddel. De aanwezigheid van een bepaalde DNA-variantie is echter geen garantie op een verminderde werking of het ontstaan van bijwerkingen. Bovendien kunnen ook bij patiënten met een ‘normale’ uitslag bijwerkingen optreden of kan een geneesmiddel een verminderde werking hebben. Er zijn namelijk ook andere factoren van invloed op

werking en bijwerking van een geneesmiddel en niet alle DNA-varianties zijn bekend of worden getest [Mills 2013].

¹⁴ Associatie genvariatie en ziektebeeld

Er zijn aanwijzingen dat DNA-varianties die vooral geassocieerd zijn met de respons op geneesmiddelen in sommige gevallen ook in verband kunnen worden gebracht met ziekte. Een voorbeeld hiervan is de mogelijke associatie tussen DNA-varianties in CYP2C19 en depressie [Swen 2010].

Literatuur

Bij verwijzingen naar NHG-producten zie www.nhg.org.

Ahmadi M, Van Hoeven L, Bokhoven K. Van aangezichtspijn naar toxische epidermale necrolyse. Ned Tijdschr Geneesk 2017;161:D1895.

Anonymus. Zinvol: genotypering bij colorectale kanker. Pharmaceutisch Weekblad 2017. <http://www.pw.nl/nieuws/2017/zinvol-genotypering-bij-colorectale-kanker>.

Bank P, Swen J. IP3-studie: 90% patiënten kandidaat voor geno-advies. Pharmaceutisch Weekblad 2017. <https://www.pw.nl/achtergrond/2017/ip3-studie-90-patienten-kandidaat-voor-geno-advies>.

Broersen S. Minder bijwerkingen door farmacogenetica. Medisch Contact 2018. <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/minder-bijwerkingen-door-farmacogenetica.htm>.

De Visser E. Leids ziekenhuis gaat DNA-informatie van patiënt delen, dit kan de werking van medicijnen verbeteren. De Volkskrant 2018. <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/leids-ziekenhuis-gaat-dna-informatie-van-patient-delen-dit-kan-de-werking-van-medicijnen-verbeteren~a4557148/?hash=dd4ae311e26576a6293af2576a274e39002e324d>.

Deenen MJ, Cats A, Mandigers CM, Soesan M, Terpstra WE, Beijnen JH, et al. Voorkomen van ernstige toxiciteit bij chemotherapie: test op DPD-deficientie bij capecitabine, 5-fluorouracil en tegafur. Ned Tijdschr Geneesk 2012;156:A4934.

Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, Caudle KE, Broeckel U, Howard SC, et al. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five us medical centers. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2015;55:89-106.

Houwink EJ, Rigter T, Swen JJ, Cornel MC, Kienhuis A, Rodenburg W, et al. Farmacogenetica in de eerstelijnszorg: toepassing en toekomstverwachtingen. Ned Tijdschr Geneesk 2015;159:A9204.

KNMP. Medicatie te weinig aangepast aan DNA patiënt (2017). <https://www.knmp.nl/actueel/nieuws/nieuws-2017/medicatie-te-weinig-aangepast-aan-dna-patient>

KNMP. Informatorium medicamentorum. 2018.

Meulendijks D, Henricks LM, Deenen MJ, Cats A, Beijnen JH, Schellens JHM. Genetische test wijst op verhoogd risico toxiciteit. Toxiciteit bij chemotherapie voorkomen door screenen op DPD-deficiëntie. Pharmaceutisch Weekblad 2016. <https://www.pw.nl/achtergrond/2016/genetische-test-wijst-op-verhoogd-risico-toxiciteit>

Mills R, Voora D, Peyser B, Haga SB. Delivering pharmacogenetic testing in a primary care setting. Pharmgenomics Pers Med 2013;6:105-12.

Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, Muller DJ, Dunnenberger HM, Chantratita W, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for HLA genotype and use of carbamazepine and oxcarbazepine: 2017 update. Clin Pharmacol Ther 2018;103:574-81.

Reinders C. Tijd rijp voor volgende stap: DNA-test in behandelrichtlijn. Pharmaceutisch Weekblad 2017. <https://www.pw.nl/achtergrond/2017/2018tijd-rijp-voor-volgende-stap-dna-test-in-behandelrichtlijn2019>.

Simoons M, Mulder H, Schoevers RA, Ruhe HG, Van Roon EN. Availability of CYP2D6 genotyping results in general practitioner and community pharmacy medical records. Pharmacogenomics 2017;18:843-51.

Sontoredjo TA, De Boer A, Maitland-van der Zee AH. Etnische farmacogenetica. Ned Tijdschr Geneesk 2013;157:A6118.

Swen J, Wessels JAM, Guchelaar HJ. Farmacogenetica: van abstract begrip naar klinische praktijk, Gebu 2010;44:97-103. <https://www.ge-bu.nl/Farmacogenetica-van-abstract-begrip-naar-klinische-praktijk>

Swen J. Farmacogenetica in de praktijk: waar staan we? Pharmaceutisch Weekblad 2015;150:28-9

Van den Muijsenbergh M, Oosterberg E. Zorg voor laaggeletterden, migranten en sociaal kwetsbaren in de huisartsenpraktijk. Utrecht: NHG/Pharos, 2016.

Weda M, Jansen ME, Vonk RAA. Personalised medicine: implementatie in de praktijk en data-infrastructuren (2017). https://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2017/Juni/Personalised_medicine_Implementatie_in_de_praktijk_en_data_infrastructuren.

Simoons M, Mulder H, Schoevers RA, Ruhe HG, Van Roon EN. Availability of CYP2D6 genotyping results in general practitioner and community pharmacy medical records. *Pharmacogenomics* 2017;18:843-51.

Sontoredjo TA, De Boer A, Maitland-van der Zee AH. Etnische farmacogenetica. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A6118.

Swen J, Wessels JAM, Guchelaar HJ. Farmacogenetica: van abstract begrip naar klinische praktijk, *Gebu* 2010;44:97-103.
<https://www.ge-bu.nl/Farmacogenetica-van-abstract-begrip-naar-klinische-praktijk>

Swen J. Farmacogenetica in de praktijk: waar staan we? *Pharmaceutisch Weekblad* 2015;150:28-9

Van den Muijsenbergh M, Oosterberg E. *Zorg voor laaggeletterden, migranten en sociaal kwetsbaren in de huisartsenpraktijk*. Utrecht: NHG/Pharos, 2016.

Weda M, Jansen ME, Vonk RAA. *Personalised medicine: implementatie in de praktijk en data-infrastructuren* (2017).
https://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2017/Juni/Personalised_medicine_Implementatie_in_de_praktijk_en_data_infrastructuren.

© Nederlands Huisartsen Genootschap

Mercatorlaan 1200

3528 BL Utrecht

Postbus 3231

3502 GE Utrecht

030 - 282 35 00

info@nhg.org

www.nhg.org

 [@nhgnieuws](https://twitter.com/nhgnieuws)

 [company/nederlands-huisartsen-genootschap](https://www.linkedin.com/company/nederlands-huisartsen-genootschap)

Utrecht, november 2018

