

NHG-Standpunt Farmacogenetisch onderzoek in de huisartsenpraktijk

Carolien Hooymans, Monique Verduijn, Jako Burgers

Farmacogenetisch onderzoek vindt in Nederland steeds vaker plaats. 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

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.

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.

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 genvariantie, maar ook bij patiënten uit andere etnische groepen kan deze genvariantie voorkomen. Etniciteit is daarom alleen geschikt als globale aanwijzing voor een mogelijke genvariantie en dus niet zonder meer geschikt als kenmerk om de dosering of geneesmiddelkeuze op aan te passen.

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:

Tabel 1

Effect van een DNA-variantie 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

- 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;

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 flucloxaciline tramadol

- 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-variantie veroorzaakte afwijkende omzetting van een geneesmiddel. CYP-enzymen zijn betrokken bij de omzetting van veel geneesmiddelen in de lever. Een variantie 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.

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 myopatie mogelijk toeneemt.

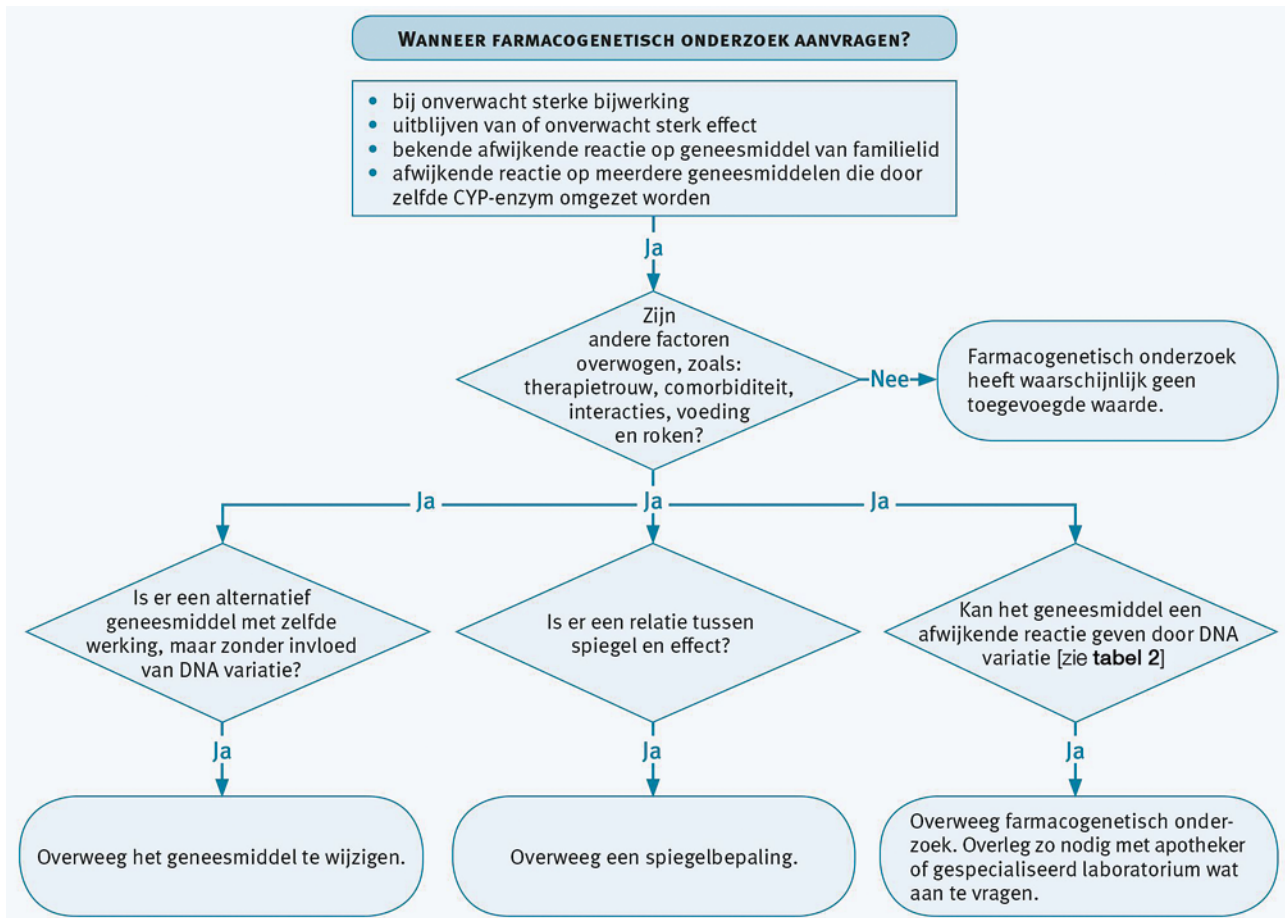
WAT KAN DE HUISARTS?

Wanneer farmacogenetisch onderzoek aanvragen?

Het is nog onduidelijk wanneer het zinvol is voor de huisarts om farmacogenetisch onderzoek aan te vragen. 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

Figuur 1

Beslisboom farmacogenetisch onderzoek



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 cytochroomsystemen 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.

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].

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-varianties 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. 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. Het onderzoek vindt plaats in bloed, speeksel of wangslijmvlies. 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.

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 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. 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.

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. Het is raadzaam om de patiënt in te lichten over mogelijke consequenties van dergelijk onderzoek. Aangezien DNA-variaties 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-variaties en het optreden van ziektes. 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 EN LITERATUUR

De noten en literatuur staan bij dit standpunt op www.nhg.org/standpunten.

Hooymans CDM, Verduijn MM, Burgers JS. NHG-Standpunt Farmacogenetisch onderzoek in de huisartsenpraktijk. Huisarts Wet 2018;61:DOI:10.1007/s12445-018-0354-2.
NHG, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, Utrecht: C.D.M. Hooymans, ziekenhuisapotheker en wetenschappelijk medewerker, c.hooymans@nhg.org, M.M. Verduijn, apotheker en senior wetenschappelijk medewerker, prof. dr. J.S. Burgers, senior consultant en bijzonder hoogleraar Huisartsgeneeskunde, afdeling Huisartsgeneeskunde, School for Public Health and Primary Care, Maastricht University. Isa Houwink [LUMC, Leiden] en Ron van Schaik [Erasmus MC, Rotterdam] droegen bij aan de totstandkoming van dit standpunt. Zie voor de volledige versie inclusief noten en literatuur: www.nhg.org/standpunten.