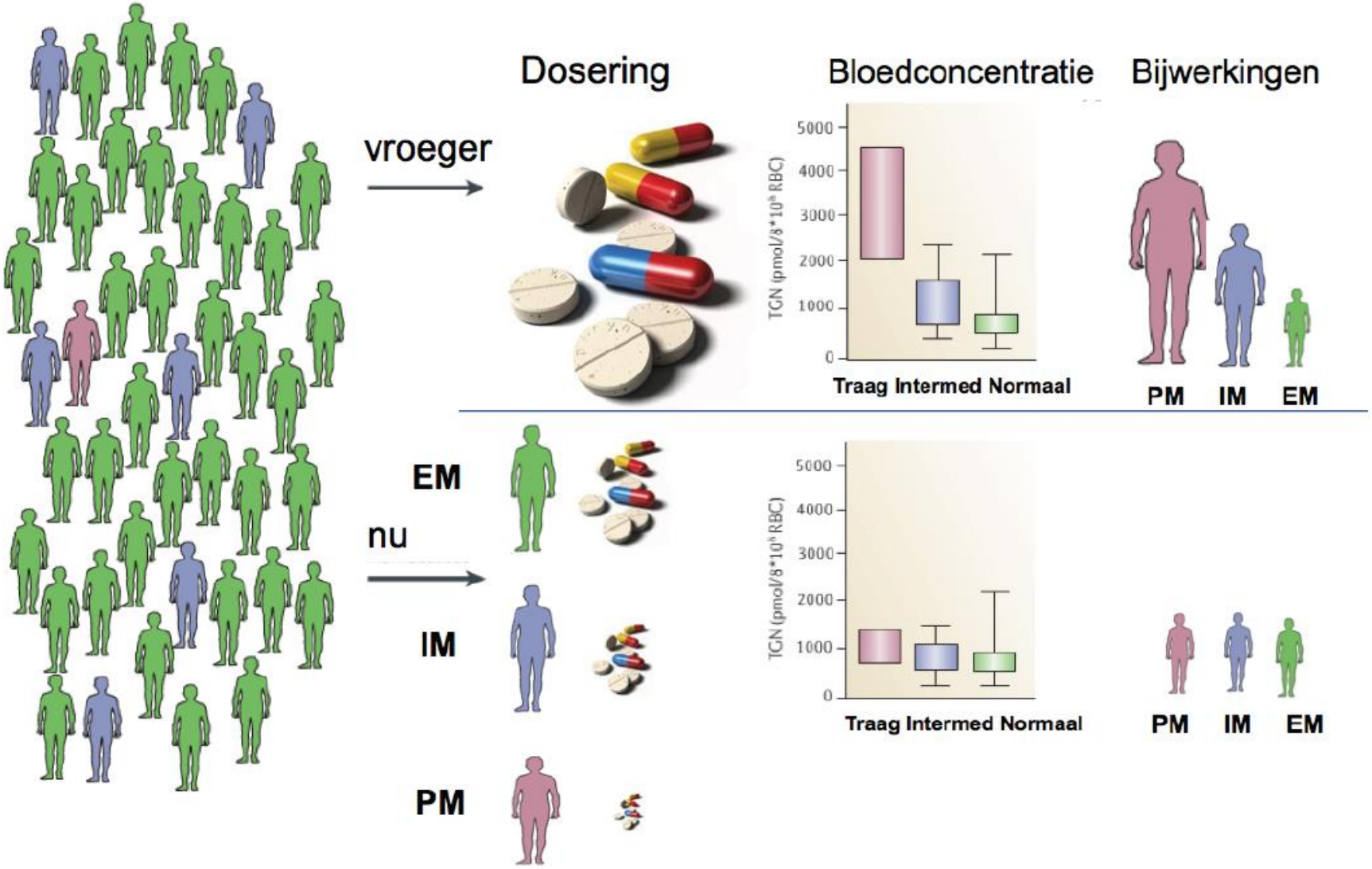
GFO

Farmacogenetica

Madelon Butterhoff
Ziekenhuisapotheker
Klinisch farmacoloog i.o.

Therapie op maat



Voorkennis – vraag 1

Farmacogenetica berust op

a) Farmacokinetische polymorfismen
b) Farmacodynamische polymorfismen
c) Zowel farmacogenetische als farmacodynamische polymorfismen

Vraag 2 : wat is waar

a) Een extensive metabolizer (EM) metaboliseert langzamer dan een ultrarapid metabolizer(UM)
b) CYP3A4 is betrokken bij de metabolisering van ca. 50% van de geneesmiddelen
c) a) en b) zijn beide waar

Vraag 3: wat is waar

Farmacogenetische doseeradviezen richten zich met name op:

a) de startdosering
b) de onderhoudsdosering
c) het doseerinterval
d) zowel a) als b)

Vraag 4

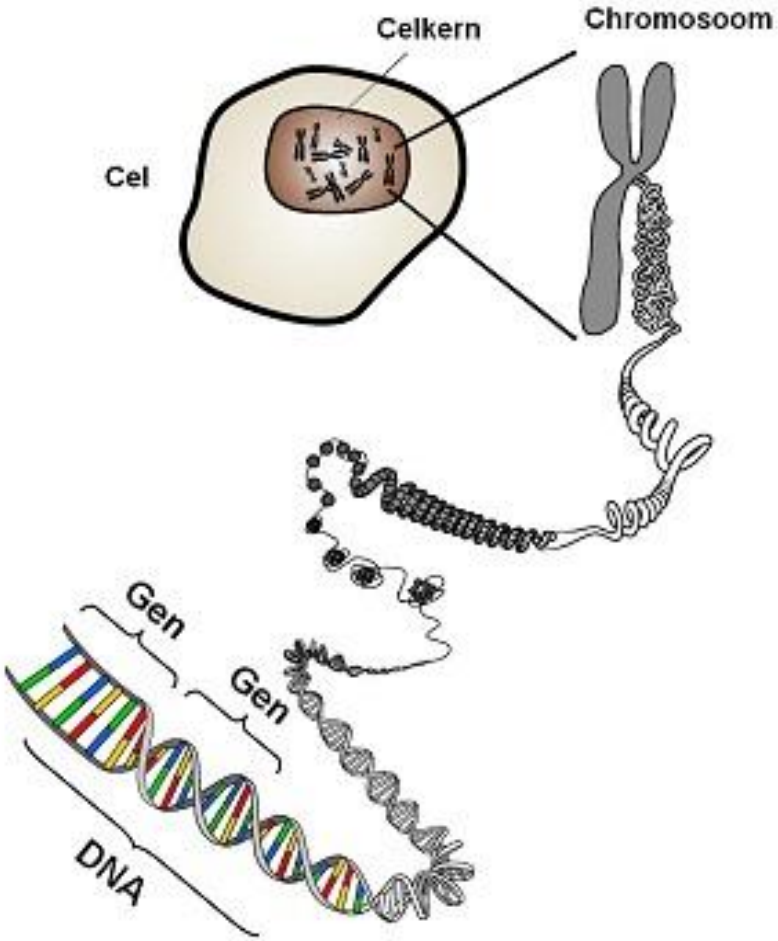
De belangrijkste reden voor het beperkte gebruik van farmacogenetica is:

a) de hoge kosten van genotypering
b) de lange duur van een genotypische bepaling
c) de gebrekkige kennis over farmacogenetica bij voorschrijvers
d) bewijs dat farmacogenetica de uitkomst verbetert ontbreekt

Farmacogenetica

- Onderzoek naar variatie in genetisch profiel (DNA) verband houdend met de reactie op geneesmiddelen
  - Verklaring voor de interindividuele verschillen in effectiviteit en bijwerkingen van geneesmiddelen
- Doel is geneesmiddeltherapie op maat
- Volgordeveranderingen in nucleotiden
  - Genetische variaties die voorkomt bij <1%: Mutatie
  - Genetische variaties die voorkomt bij >1%: Polymorfisme

Hoe zat het ook weer…



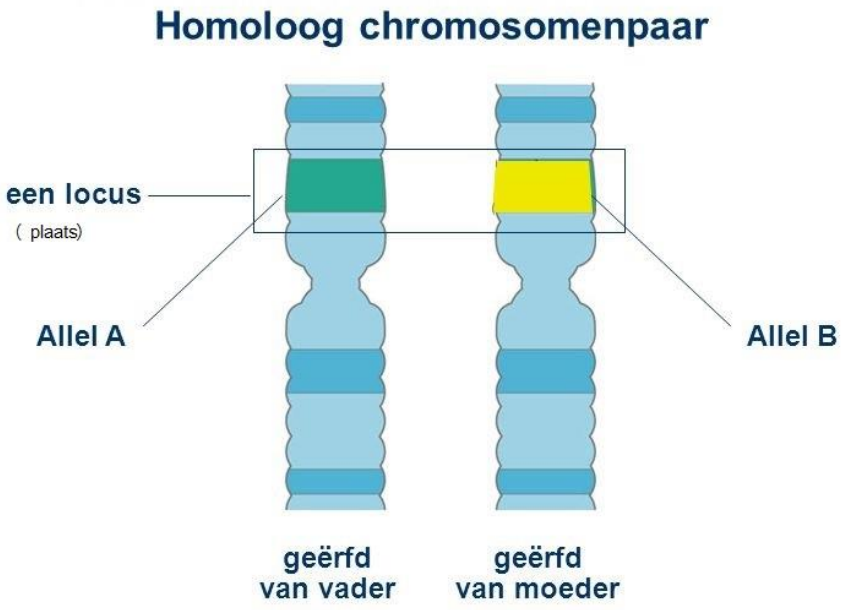
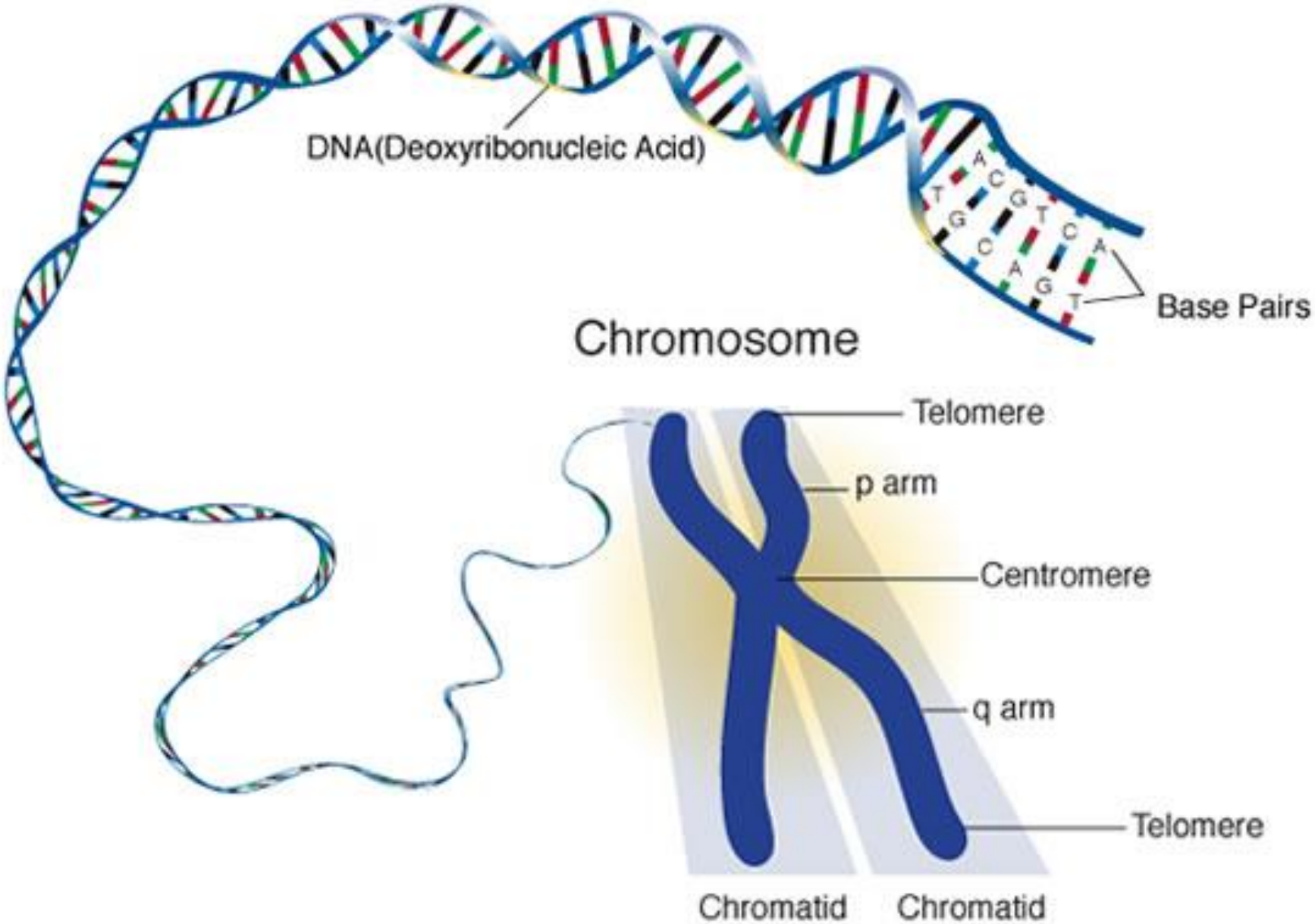
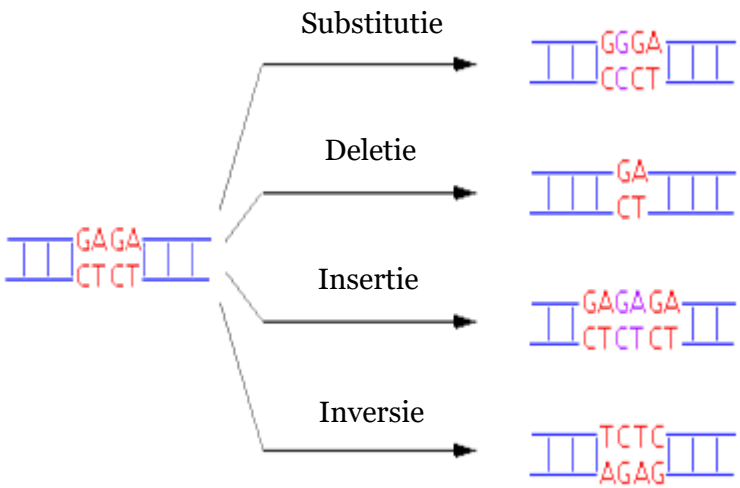


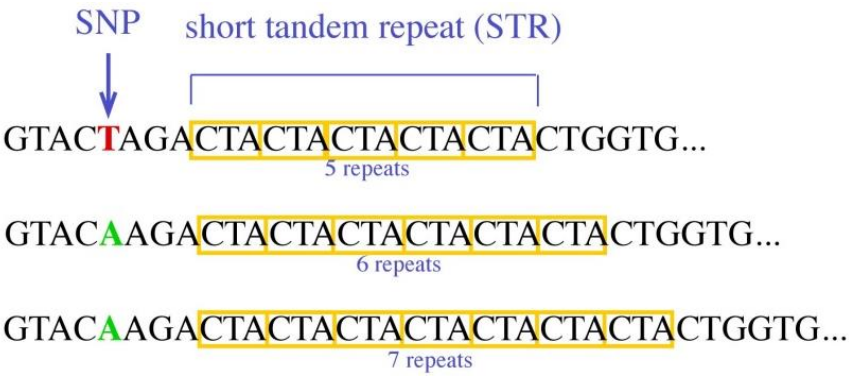
Foto links: https://www.erfelijkheid.nl/erfelijk/dna_genen_chromosomen geraadpleegd op 16-3-2019; Foto rechts: http://www.gezondedrent.eu/uitleg-genetica/ geraadpleegd op 16-3-2019


DNA(Deoxyribonucleic Acid)
Base Pairs
Chromosome
Telomere
p arm
Centromere
q arm
Telomere
Chromatid
Chromatid

Type polymorfismen

- Deletie, insertie, duplicatie, inversie, substitutie
- Single nucleotide polymorphism (SNP)
- Short tandem repeats





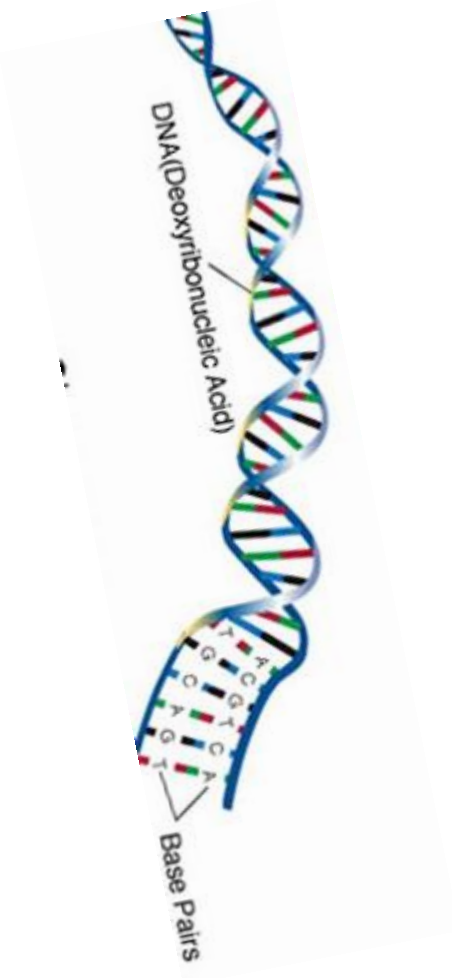
- Genetische variaties kunnen leiden tot veranderingen in de aanmaak en/of afwijkende activiteit van eiwitten

Foto links: http://carolguze.com/text/442-2-mutations.shtml geraadpleegd op 25-2-2019; Foto rechts: https://fiom.nl/kenniscollectie/internationale-dna-databanken/wat-dna/dna-terminologiegeraadpleegd op 25-2-2019

Genotype

- Beide allelen vormen samen het genotype
  - Homozygoot/heterozygoot

- Wildtype, ofwel *1
  - Meest voorkomende allel in een populatie
- Variante (of mutante) allelen
  - Andere allelen dan wildtype



Genotypering CYP2D6

- Screenen op de meest voorkomende allelvarianten
- DNA-sequencing / PCR met sequentiespecifieke primers

Tabel 1. CYP2D6-allelen, metabole capaciteit en gendosis (genactiviteitsscore) [1- 4, 16]

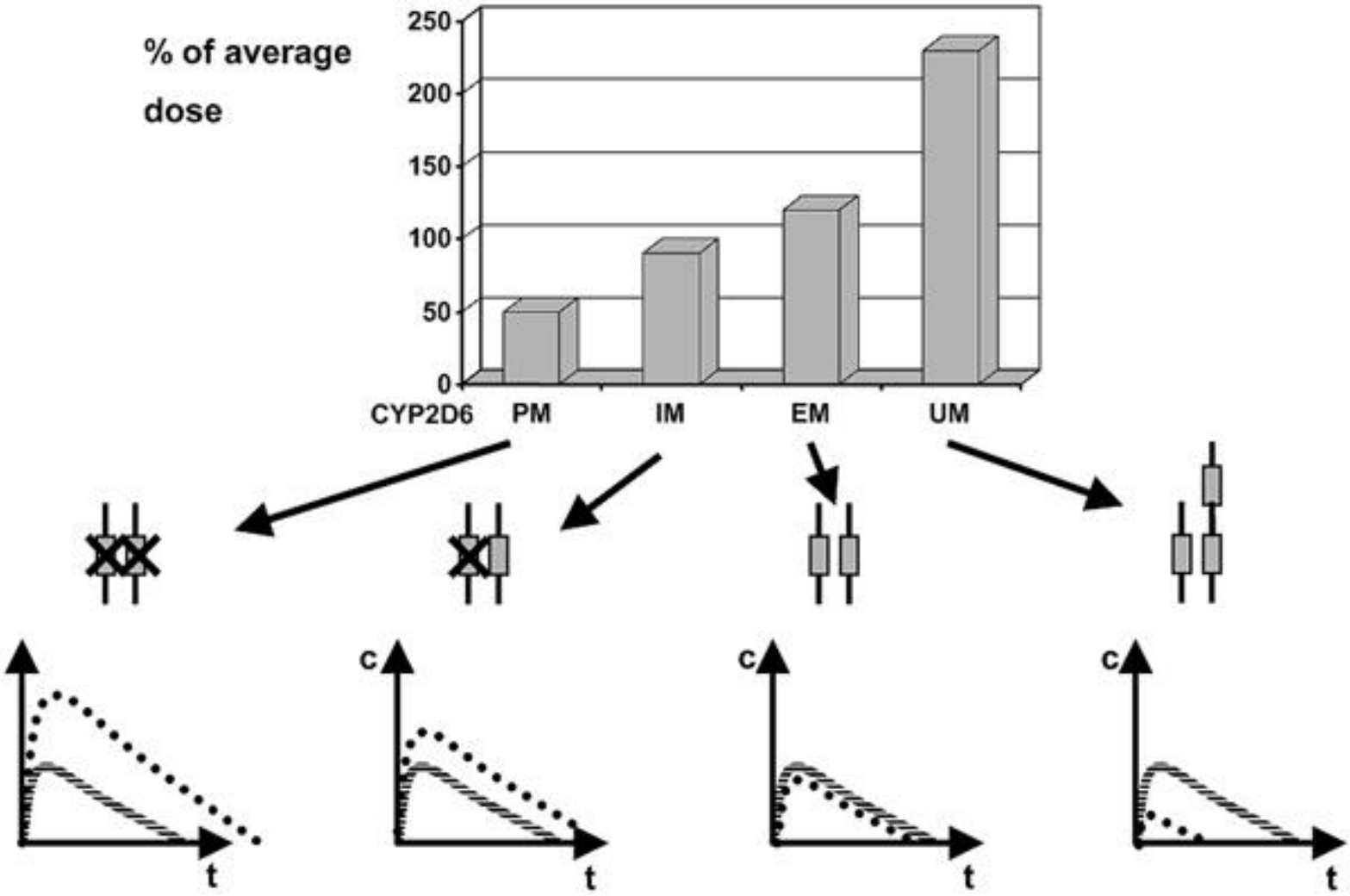
metabole capaciteit	gendosis (genactiviteitsscore)	allelnummer
toegenomen functionaliteit	≥ 2	*1 duplicatie(2-13x) *2 duplicatie (2-13x) *35 duplicatie
volledig functioneel	1	*1 (= wild-type, wt) *2 *33 *35 *39
verminderd functioneel	0.5	*9 (ook duplicatie) *10 (ook duplicatie) *14B *17 (ook duplicatie) *29 (ook duplicatie) *41 (ook duplicatie)
volledig disfunctioneel (nulallelen)	0	*3 t/m *8 (*3, *4 en *6 ook duplicatie) *11 t/m *14A *15 *18 t/m *21

Foto's: https://kennisbank.knmp.nl/files/farmacogenetica/Achtergrondteksten/cyp2d6.pdf geraadpleegd op 14-3-2019

Genotype → Fenotype

Genotype	Fenotype	
0	Poor	PM
0.5	Intermediate	IM
1	Intermediate	IM
1	Intermediate	IM
1.5	Extensive	EM
2	Extensive	EM
>2	Ultrarapid	UM

Effect op spiegel



Kirchheiner *et al.*, Pharmacopsychiatry 2003;36S3:S235-S243

Metabolisering geneesmiddelen

tergooi

Cytochroom P450 enzym	% geneesmiddelen via dit enzym gemetaboliseerd	Referentiewaarden: % (Kaukasische) bevolking*
CYP1A2	8-10%	?
CYP2C9	10-20%	2-5% PM, 15% IM
CYP2C19	8%	3-5% PM, 15% IM
CYP2D6	25%	5-10% PM, 10% IM, 3% UM
CYP3A4	50-60%	0,3% PM, 5% IM
CYP3A5	50-60%	20% expressor, 80% non-expressor

https://www.erasmusmc.nl/akc/diagnostiek/farmacogenetica/professionals/genen/

Metabolisering van geneesmiddelen

tergooi

Overige enzymen

• DPD	metabolisering	capecitabine
• UGT1A1	metabolisering	irinotecan
• TPMT	metabolisering	azathioprine, mercaptopurine
• SLCO1B1	transporteiwit	simvastatine, atorvastatine
• HLA-B	immunreactie	allopurinol, carbamazepine
• VKORC1	werking ↑	acenocoumarol, fenproco

SLCO1B1

- Solute carrier organic anion transporter 1B1 (SLCO1B1) betrokken bij transport van statines van de poortader naar de levercellen

- Polymorfisme vermindert transporter activiteit
  - Afname van de hoeveelheid statine in de lever
  - Toename van de plasmaconcentratie van het statine
    - Verhoogd risico op myopathie

- alleen polymorfisme 521T>C geassocieerd met risico op myopathie
  - Nucleotide 521 : Thymidine (T) vervangen door cytosine (C)
  - 174 Valine>Alanine op transportereiwit

- Kaukasische ras (Nederland): 30% 521TC
- Belangrijk bij atorvastatine en simvastatine

Introductie PGx in praktijk

tergooi

- Al > 10 jaar minstens 20 ziekenhuizen die farmacogenetisch onderzoek aanbieden

- Maar ….

- Hoe vaak ben je betrokken geweest bij farmacogenetisch onderzoek voor je patienten
  - Nog nooit
  - Een of twee keer
  - Een paar keer per jaar
  - Regelmatig

Vraag

- Wie van u doet wel eens een eerste uitgifte carbamazepine?
- Wie van u heeft voorafgaande aan het starten van carbamazepine gevraagd of er farmacogenetisch onderzoek heeft plaatsgevonden?

Dosering

Bij dit geneesmiddel wordt (tevens) gedoseerd op geleide van de bloedspiegel; zie voor meer informatie hiervoor op Carbamazepine van tdm-monografie.org.

Patiënten van Han-Chinese of Thaise afkomst vóór behandeling screenen op HLA-B*1502; zie Waarschuwingen/Voorzorgen.

Carbamazepine-Induced Toxic Effects and HLA-B*1502 Screening in Taiwan

Waarom nog niet ingeburgerd?

tergooi

- de gebrekkige kennis bij de voorschrijvers
- de hoge kosten van genotypering

- geen evidence op harde eindpunten dat farmacogenetisch onderzoek de uitkomst verbetert

- is het te zeldzaam?
  - Number needed tot genotype onbekend of veel te hoog

Epidemiologie

Pharmacogenomics into Primary Care

- 33 openbare apotheken
- Eerste recept atorvastatine, simvastatine, atomoxetine, amitriptyline, nortriptyline, (es)citalopram, clomipramine, doxepine of venlafaxine
- Speekselmonster: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5, DPYD, SLCO-1B1, TPMT en VKORC1
- 89,5% minstens 1 polymorfisme waarvoor aangepast doseeradvies bestaat in de KNMP Kennisbank

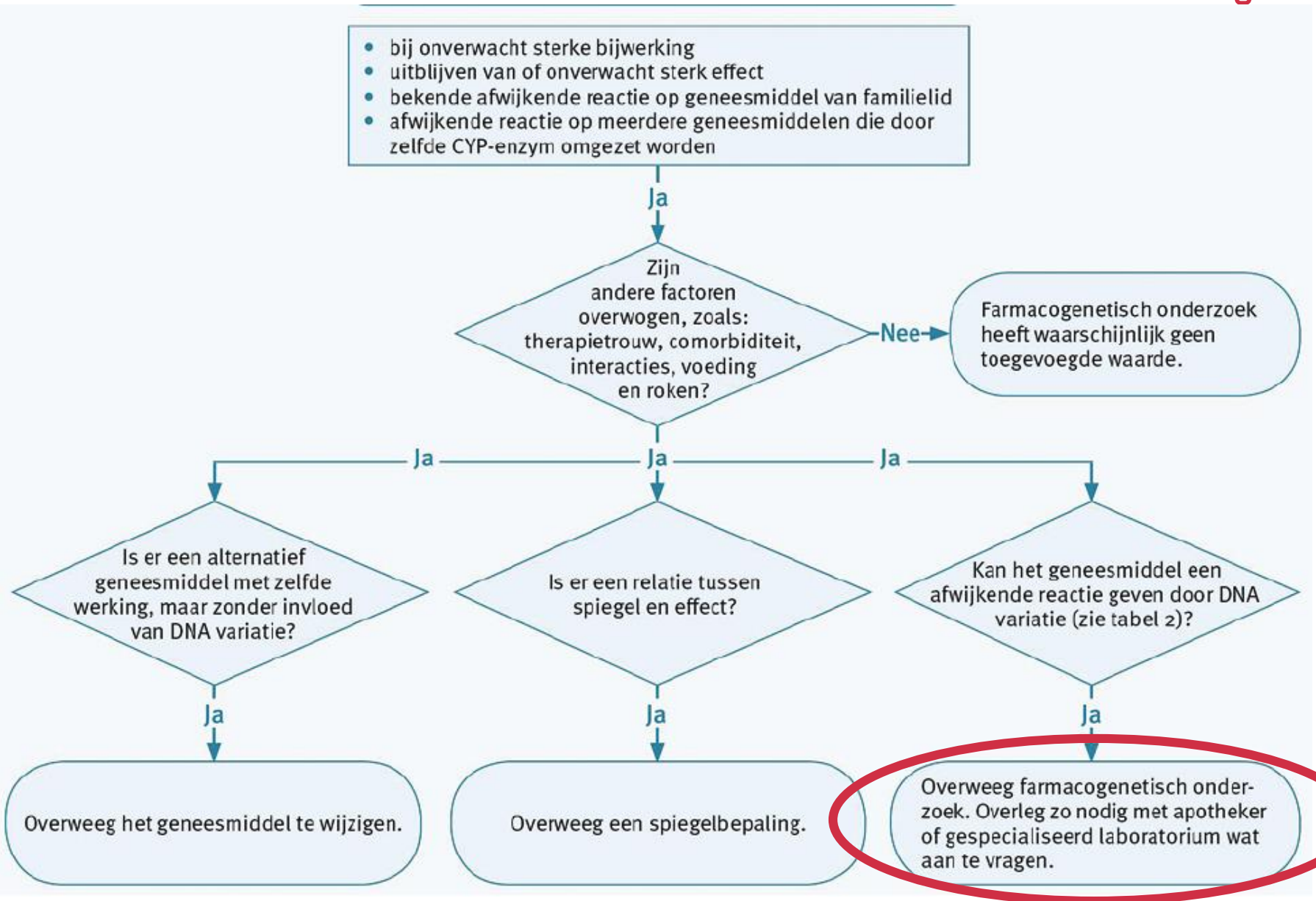
Vrijwel alle Nederlandse patiënten hebben een DNA-variant waarbij aanpassing van specifieke medicatie kan zorgen voor minder bijwerkingen of een betere effectiviteit

NHG-Standpunt Farmacogenetisch onderzoek in de huisartsenpraktijk

November 2018

- Wanneer farmacogenetisch onderzoek inzetten
- Geneesmiddelen waarbij polymorfisme verklaring kan zijn voor afwijkende (bij)werking
- Aanvraag: hoe en waar
- Uitslag: vraag apotheker om interpretatie
- Vastleggen van de uitslag in HIS
- Deel de uitslag met de apotheker
- Informatie aan patient

Beslisboom genotypering



Beoordeling aanvraag

tergooi

Informatie nodig

- Aanleiding voor de aanvraag
- Medicatieprofiel incl historie
- Welke afwijkende reactie, op welke middelen
- Geneesmiddelspiegels
- Nierfunctie

KNMP Kennisbank Farmacogenetica

tergooi

90 geneesmiddelen een farmacogenetisch advies
30 geneesmiddelen regelmatig in de eerste lijn

Een aantal voorbeelden:

- **Psychofarmaca**: amitriptyline, atomoxetine , clomipramine, doxepine , nortriptyline, venlafaxine(CYP2D6) (es)citalopram (CYP2C19)
- **Antilipaemica**: atorvastatine, simvastatine (SLCO1B1)
- **Antitrombotica**: clopidogrel (CYP2C19)
- **Pijnstilling**: codeïne, oxycodon , tramadol (CYP2D6)

KNMP Kennisbank Farmacogenetica

tergooi

- Middelen met afwijkende effect

Zoek in Farmacogenetica

- Is er voor dit middel een aangepast advies

METOPROLOL CYP2D6 IM-PM-

- Indien een GELEIDELIJKE DALING van de HARTSLAG gewenst is of bij optreden van SYMPTOMATISCHE BRADYCARDIE:

  1. verhoog de dosering in kleinere stappen en/of geef maximaal 50% van de normale dosering

- Controleer de metabole routes van de overige middelen
- Kan genotypering zinvol zijn bij toekomstige geneesmiddelkeuze?

→ advies genotypering ja/nee, welke enzymen

Aanvraag Zorgdomein

tergooi

** Let op: Vergeet niet duidelijk de afzender, arts en AGB code te vermelden om vertragingen te voorkomen. Geen afkortingen gebruiken maar volledige naam.*

Geneesmiddel + dosering:

Bloedspiegel:

Co-medicatie:

Overige opmerkingen:

Reden aanvraag

- ☐ Voor start therapie
- ☐ Ongewoon hoge bloedspiegels
- ☐ Ongewoon lage bloedspiegels
- ☐ Geen effect
- ☐ Bijwerkingen, namelijk:

- ☐ **In overleg met**
- ☐ **Project/studie (PGX-nr)**

De uitslag

tergooi

CYP2C9 genotype

Onderzoek op:	CYP2C9*2, *3, *4, *5, *6, *11
Conclusie:	**CYP2C9*1/*2** (1 actief, 1 verminderd actief allel)
Metabolisme:	**INTERMEDIAIR**
Antwoord/advies:	Metabolisme via CYP2C9 is verlaagd.

Patient is een CYP2C9 intermediate metabolizer (IM). Hij metaboliseert geneesmiddelen licht vertraagd via deze enzymen, wat kan resulteren in verhoogde spiegels en/of een hogere kans op bijwerkingen.
De bijwerkingen op een lage dosering fenytoine kunnen hiermee verklaard worden.

Uitslag binnen, en dan…

tergooi

HANDLEIDING

INTERPRETATIE EN VASTLEGGING FARMACOGENETICA

Uitleg vertaling labuitslagen naar medicatiebewaking in het apotheekinformatiesysteem (AIS) in de eerste lijn

- Vastleggen fenotype en genotype als contraindicatie
- Ook “normale” genotypes
- Medicatiebewaking

Advies en informatie voor patient

- Informatie KNMP website
- Bij elke apotheek waar medicatie wordt opgehaald, dient uw genotype bekend te zijn

Websites farmacogenetica

- Farmacogenetica.nl
- Huisartsengenetica.nl
- Erfelijkheid.nl
- Eu-PIC.net
- UPGX.eu

Presentatie Farmacogenetica - Uitleg aan de patiënt

Apothekers kunnen deze presentatie gebruiken om aan de patiënt uit te leggen wat farmacogenetica is.

(PPTX 357.1 KB)

Download

Kosten en vergoeding

tergooi

- afhankelijk van de aanvraag en laboratorium
- een specifiek gen circa € 50-75
- panel (aantal genen) circa € 200
- farmacogenetisch paspoort; circa € 600
- vergoeding verschilt per zorgverzekeraar
- onverklaarbare bijwerkingen/ ineffectiviteit vaak wel vergoed
- preventief screenen niet
- ten koste van het eigen risico

Wat is de rol van de apotheker?

tergooi

- FTO huisartsen
- Advisering/overleg bij de aanvraag voor farmacogenetisch onderzoek
- Uitleg bij de uitslag aan arts en patient
- Farmacotherapie advies op maat
- Vastleggen in AIS / medicatiebewaking

- Identificeren van patienten bij wie farmacogenetisch onderzoek nuttig kan zijn?
- Bij bepaalde geneesmiddelen controle voor afleveren?

Regionaal protocol

Protocol Farmacogenetica

Bijvoorbeeld:
- patiënt reageert heftig op een standaarddosering en ervaart bijwerkingen.
- patiënt reageert totaal **niet** op standaarddosering.
- uit patientpopulatie search blijkt dat patiënt een hogere dosering medicijn gebruikt dan richtlijn.

Vermoeden op farmacogenetische afwijking?

↓

Huisarts en Apotheker bespreken de casus

↓

Apotheker zoekt uit welk CYP enzym(-en) verantwoordelijk is

↓

- Apotheker overlegt met ziekenhuisapotheker Madelon Butterhoff (mbutterhoff@tergooi.nl) over de aanvraag die zal worden gedaan. NAW-patiënt, Cyp enzym, relevante medicatie, huisarts

Apotheker koppelt bevindingen aan huisarts terug en adviseert wel of geen test.

↓

- Apotheker geeft aan op welke CYP-enzymen getest kan worden.

Regionaal protocol, vervolg

tergooi

Huisarts informeert patiënt over farmacogenetische test en vult labformulier in

- Op het digitale labformulier wordt keuze 2 (niet uitgevoerd onderzoek)en daarna weer keuze 2. Dan bij extra opmerkingen invullen welke CYP-enzymen getest moeten worden.
- Op het labformulier wordt ook aangegeven uitslag naar apotheek te sturen.
- Patiënt kan bij de apotheker meer informatie krijgen over wat de test precies inhoudt en de kosten

Na 2 weken is de uitslag van de test bekend en die wordt eerst besproken tussen Apotheker en Huisarts.

- de ziekenhuisapotheker overlegt de uitslag met de apotheker.

De apotheker communiceert de uitslag met de patiënt en registreert in het AIS. De huisarts registreert de uitslag in het HIS.

- De apotheker geeft een lijst met medicatie die substraat zijn voor betreffend CYP-enzym aan de patiënt

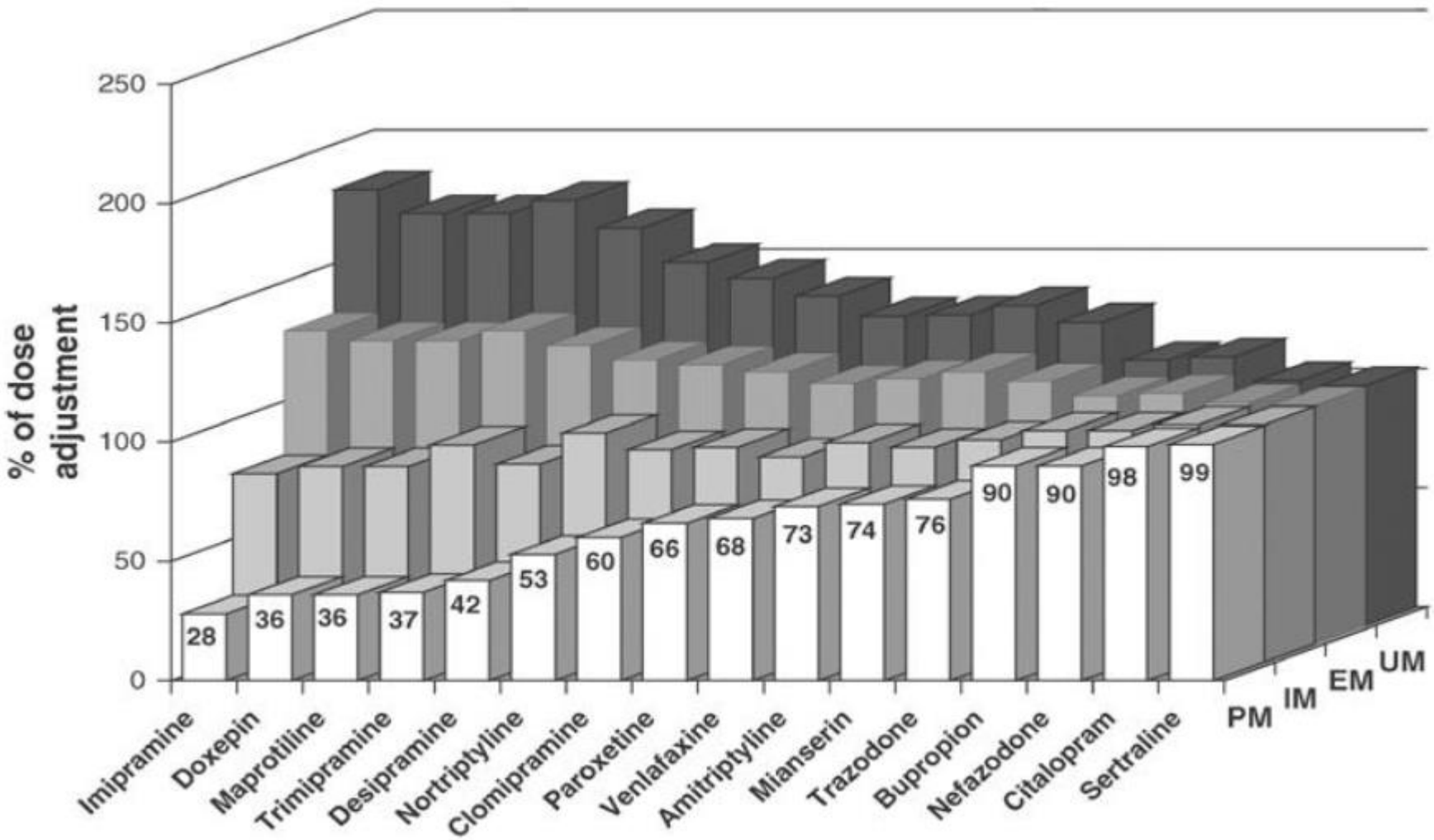
Samenvattend

- Farmacogenetisch onderzoek kan helpen bij verklaren bijwerkingen/ineffectiviteit
- Iedereen heeft patiënten waarvoor genotypering zinvol zou kunnen zijn
- KNMP Kennisbank heeft veel aangepaste doseeradviezen
- De apotheker kan helpen bij beoordelen van de aanvraag en het geven van advies nav een genotypering

Regionaal protocol in gebruik nemen?

©Marty Bucella
http://members.aol.com/mjbtoons/index.html
"We've run every test we could think of and the results show that you're out of money."

Drug dose based on CYP2D6 genotype Kirchheiner et al (2004)



Beperkingen

- Farmacogenetica niet het primaire doel van de meeste studies
- Veel studies met te weinig personen per genotype of fenotype
- Eindpunt: meestal farmacokinitisch
- Heel weinig studies over toegevoegde waarde van farmacogenetisch onderzoek

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 89 NUMBER 5 | MAY 2011

Als PGx de expositie beïnvloedt:

tergooi

Bepalen van genotype voorafgaande aan start therapie?

- Om sneller/vaker effectiviteit te bereiken?
- Om (ernstige) bijwerkingen te vermijden?
- Verbeteren kosten-effectiviteit?

Toegevoegde waarde PGx

- Niet veel toegevoegde waarde voor geneesmiddelen die routinematig gecontroleerd worden op farmacokinetiek (tacrolimus, ciclosporine, anti-epileptica) of farmacodynamiek (acenocoumarol)
- Wel toegevoegde waarde voor middelen die niet routinematig gecontroleerd worden (clopidogrel, azathioprine, capecitabine, antidepressiva, antipsychotica)

Hoeveel bewijs hebben we nodig?

- Adviezen zijn voornamelijk gebaseerd op association studies.
- Heel weinig gerandomiseerde clinical trials uitgevoerd
- Hebben we die RCTs nodig? Wie gaat ze betalen?