

dr. Kirsten Pondman

moleculair biologisch onderzoeker,
Klinisch Chemisch Laboratorium,
Ziekenhuis St Jansdal, Harderwijk

dr. Pieter Helmons

ziekenhuisapotheker, Ziekenhuis
St Jansdal, Harderwijk

dr. Jochem Gregoor

psychiater, GGZ Centraal
Riebeeckhof, Hilversum

dr. Jan van der Weide

klinisch chemicus, Klinisch
Chemisch Laboratorium,
Ziekenhuis St Jansdal, Harderwijk

MET EEN GENETISCH PASPOORT WORDT BEHANDELING OP MAAT MOGELIJK

Farmacogenetica maakt behandeling effectiever



GETTY IMAGES

Of psychiatrische medicijnen aanslaan en hoe goed ze werken hangt mede af van genetische eigenschappen van de patiënt. Ziekenhuis St Jansdal in Harderwijk achterhaalt deze informatie via een speekselmonster, zodat de behandelend arts een behandeling op maat kan geven.

De crash van Germanwings-vlucht 9525 afgelopen maart – hoogst waarschijnlijk opzettelijk veroorzaakt door de copiloot die onder behandeling was voor depressie – is voor velen een eyeopener.

Het leert ons dat depressiviteit onder alle lagen van de bevolking voorkomt, maar ook dat de behandeling met antidepressiva niet altijd effect heeft en dat de gevolgen hiervan soms dramatisch kunnen zijn. De getallen liegen er niet om: jaarlijks

wordt 6 procent van de Nederlandse bevolking behandeld voor een depressie en ongeveer tachtigduizend mensen voor een psychotische stoornis zoals schizofrenie. Hoewel meer dan één miljoen mensen een antidepressivum en 350 duizend

mensen een antipsychoticum gebruiken, is de werking bij 30 tot 50 procent van de patiënten niet voldoende. Dit komt deels door therapieontrouw, maar ook variaties in de activiteit van het enzym cytochroom P450 (CYP), het enzym dat de meeste medicatie metaboliseert, kunnen hiervoor verantwoordelijk zijn. Ondanks de beperkte werkzaamheid is farmacotherapie een belangrijk onderdeel van de psychiatrie. Een juiste dosering van psychofarmaca is essentieel door het smalle therapeutische venster van de middelen en de ernstige bijwerkingen die ze kunnen veroorzaken. Bovendien gebruiken patiënten de voorgeschreven medicatie langdurig, soms levenslang, waardoor ook minder ernstige bijwerkingen van grote invloed kunnen zijn op het functioneren van de patiënt.

Niet-rokende man

Psychiatrische patiënten krijgen vaak medicatie voorgeschreven volgens de standaarddosering: de dosering voor een niet-rokende man van 18 tot 45 jaar. Veel patiënten voldoen hier echter niet aan; voor hen zal de dosering moeten worden aangepast. Het instellen van de medicatie is een langdurig proces. Nadat de arts een psychofarmakon en een dosering heeft gekozen, kan de werkzaamheid hiervan volgens de richtlijn pas na vier tot zes weken worden geëvalueerd. Na deze termijn kan de dosis worden aangepast of een ander medicijn worden gekozen, waarna het weer enkele weken duurt voordat kan worden geëvalueerd of dit alternatief effectiever is. Deze procedure van trial-and-error is een zware belasting voor de patiënt en beïnvloedt de therapietrouw en het vertrouwen van de patiënt in de behandeling. De optimale dosering is zo moeilijk te bepalen, omdat zowel de werking als de metabolisering van de medicatie afhangt van leeftijd, gewicht, dieet (koffie en kruiden), rookgewoonten en de genetische achtergrond van de patiënt.

De relatie tussen de genetische achtergrond en de effectiviteit van de medicatie is het werkveld van de farmacogenetica. Wereldwijd is Nederland voorloper op dit

gebied, maar dat betekent niet dat deze kennis en kunde altijd op het juiste moment en voor alle patiënten beschikbaar is. Farmacogenetica richt zich op variaties, polymorfismen, in de genen die coderen voor CYP-enzymen. Op basis van de enzymactiviteit kan een indeling worden gemaakt in snel (UM), normaal (EM), intermediair (IM) en traag metaboliserend (PM). De metabole activiteit is van invloed op de hoeveelheid medicatie in het bloed en de effectiviteit van geneesmiddelen die door de CYP-enzymen worden afgebroken. De gevolgen van een traag of snel metabolisme zijn groot: PM-

Alle nieuwe medicatie kan op de genotypering worden afgestemd

patiënten hebben bijvoorbeeld meer last van bijwerkingen en bij UM-patiënten wordt getwijfeld aan de therapietrouw. Door de versnelde afbraak van de medicatie is de spiegel in het bloed bij deze patiënten laag, waardoor het lijkt alsof ze hun medicatie niet innemen. Ook blijkt dat door het uitblijven van effect van de medicatie UM-patiënten veel langer opgenomen moeten worden in ggz-instellingen: uit een onderzoek onder 3888 patiënten bleek dat PM-, IM- en EM-patiënten gemiddeld respectievelijk 28, 22 en 27 dagen werden opgenomen, terwijl de opnameduur bij UM-patiënten maar liefst 56 dagen was. Onder de Nederlandse bevolking komen CYP450-polymorfismen zeer veel voor: ongeveer 10 procent van de mensen is PM, en 3 procent UM. Als deze percentages worden geëxtrapoleerd naar de totale patiëntenpopulatie die wordt behandeld met psy-

chofarmaca, worden ongeveer honderdduizend PM-patiënten blootgesteld aan potentieel vermijdbare bijwerkingen en ondervinden dertigduizend UM-patiënten verminderde of geen werkzaamheid van de therapie.

Farmacogenetica

De testen om het genotype van de patiënt te bepalen zijn beschikbaar in verschillende klinisch-chemische laboratoria; deze zijn verenigd in het Netwerk Klinische Farmacogenetica Nederland. Als patiënten in de tweede lijn worden behandeld en niet goed reageren op de voorgeschreven medicatie of de bloedspiegelbepalingen liggen buiten het therapeutisch gebied, dan wordt zo'n genetische test aangevraagd. Steeds meer worden patiënten echter behandeld door een huisarts of een (vrijgevestigd) psychiater; zij hebben minder toegang tot het testen van farmacogenetica en de logistieke procedures die hiervoor nodig zijn. Patiënten moeten worden verwezen naar een prikpost, die de bloedmonsters opstuurt naar een van de aangesloten laboratoria. Deze voeren de testen uit en sturen de uitslag terug naar de aanvrager. Dit is logistiek lastig te realiseren, en de verkregen uitslag (bijvoorbeeld CYP2D6*4/*41) kan door de meeste behandelaars niet direct worden vertaald naar een gerichte aanpassing van de behandeling. Daarnaast is vooralsnog onduidelijk wie de eigenaar is van deze gegevens en wie de controle moet uitvoeren bij het voorschrijven van nieuwe medicatie. Omdat het een DNA-test betreft, blijft de uitslag voor de patiënt levenslang geldig. Alle nieuwe medicatie kan op de genotypering worden afgestemd. Voor bloedgroepen, waarvoor dit ook geldig is, is een landelijk informatiesysteem opgezet (TRIX). Helaas is zo'n systeem voor genotyperingen nog niet beschikbaar. Het Erasmus MC geeft patiënten een pasje mee waarop de genotypering is aangegeven. Dit moet de patiënt dan meenemen naar de behandelaar en apotheker. Deze moeten dan wel de kennis in huis hebben om de medicatie hierop aan te passen. Op basis van wetenschappelijke literatuur

over de correlaties tussen het CYP-genotype en de effectiviteit van medicijnen heeft het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp) adviezen opgesteld en beschikbaar gesteld in de G-standaard op de nationale KNMP-kennisbank. Deze adviezen zijn inmiddels beschikbaar voor meer dan zestig verschillende medicijnen. Naast adviezen voor psychofarmaca zoals clomipramine, citalopram, nortriptyline, venlafaxine, haloperidol en risperidon, zijn er ook farmacogenetische adviezen beschikbaar voor verschillende stollingsremmers, immunosuppressiva, bètablokkers, codeïne en tamoxifen. De kennisbank is beschikbaar voor alle apothekers in Nederland, die vervolgens de behandelend arts kunnen adviseren. Het probleem is echter dat van de meeste patiënten helemaal geen genetische informatie beschikbaar is. Er is zelfs al eens voorgesteld de genotypering op te nemen in het hielprikje, zodat de gegevens altijd beschikbaar zijn.

Speekselmonster

Om de logistieke problemen te verhelpen heeft Ziekenhuis St Jansdal in Harderwijk een nieuw initiatief opgezet, Medicatielab. Via medicatielab.nl kunnen behandelaars een aanvraagformulier downloaden en versturen naar het laboratorium. Op dit aanvraagformulier kan direct de medicatie en de reden van aanvraag worden aangegeven. Vervolgens stuurt het laboratorium een kit naar de patiënt waarmee deze een speekselmonster kan afnemen, dat hij terugstuurt naar het laboratorium. Dit maakt het afnemen van bloed overbodig. Vervolgens stelt een multidisciplinair team, bestaande uit een klinisch chemicus, een psychiater, een ziekenhuisapotheker en een moleculair biologisch onderzoeker, op basis van de nationale richtlijnen van het WINAp, een specifiek advies op voor de behandelend arts.

Idealiter wordt genotypering voor aanvang van de farmacotherapie verricht. Alleen dan kunnen problemen met ineffektieve medicatie of bijwerkingen worden voorkomen. Als slechts de vier meest

De therapietrouw neemt toe en de opnameduur af

voorkomende CYP2D6-polymorfismen worden bepaald, kan al 95 tot 99 procent van de PM-patiënten worden vastgesteld. In het St Jansdal wordt naar negen mutaties en genduplicaties gekeken in de twee belangrijkste genen (CYP2D6 en CYP2C19). De kosten van dit onderzoek worden vergoed door de zorgverzekeraar en zijn vergelijkbaar met een consult bij de psychiater en lager dan de kosten van een opnamedag in een ggz-instelling. De belangrijkste opbrengst voor de patiënt is een goede respons en marginale bijwerkingen bij de eerst gekozen medicatie en dosering. Hierdoor neemt de therapietrouw toe en de opnameduur of de gemiste arbeidstijd af. Genotypering van CYP-gerelateerde genen is daarom een belangrijke en goed toepasbare methode om farmacotherapie te laten slagen in de psychiatrische praktijk. Hierbij is een multidisciplinaire aanpak, zoals deze door Medicatielab wordt toegepast, een voorwaarde om de logistiek achter de genotypering en de advisering optimaal te laten verlopen. ■

contact

km.pondman@stjansdal.nl
cc: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld

web

Een eerder MC-artikel over dit onderwerp vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.

DE KAST IN

Mijn telefoon gaat af. Daar was ik al bang voor. Moet ik opnemen? Het is de eerste werkweek na mijn zwangerschapsverlof en ik zit in een archiefkast te kolven. Een archiefkast is niet bepaald de ideale kolfplek. Helaas heeft mijn ziekenhuis maar één kolfkamer en die is al een tijdje bezet. Na een uurtje 'gespannen' doorwerken, ben ik dus maar een kast ingevlucht.

Als de telefoon opnieuw gaat, vind ik dat ik toch echt moet opnemen. Maar hoe? Ik kom duidelijk een arm tekort. Met een acrobatische manoeuvre krijg ik het uiteindelijk voor elkaar, gelukkig zonder de zuurverdiende melk over een stapel proefschriften te gooien. Mijn dochter zou het wel begrijpen, maar ga het maar eens uitleggen aan de betreffende promovendus. Het telefoontje blijkt van een orthopeed met een nieuw consult te zijn. Of ik in de buurt van een computer ben. 'Eh nee niet echt', zeg ik en ik hoop vurig dat hij het brommende pulserende achtergrondgeluid niet herkent. Als hij me het patiëntnummer wil geven, moet ik toegeven ook niet over pen en papier te beschikken. Hij vindt het maar raar. 'Ben je aan het opereren of zo?' Ik vind dat ik bevestigend mag antwoorden.

Kolven is in dit ziekenhuis immers een hele operatie. Eerst bij de portier een sleuteltje halen, wachten tot je aan de beurt bent, en dan natuurlijk ook nog het sleuteltje terugbrengen. Probeer dat maar eens voor elkaar te krijgen, tijdens je poliblokkade van 30 minuten. Gelukkig zijn er archiefkasten en orthopeden met geduld.

Ik ben erg blij met mijn kast. Want, mocht u zich afvragen waarom het invalidetoilet zo vaak bezet is? Daar zitten dus mijn collega's te kolven. Kortom, tijd voor een petitie voor een kolfvriendelijk ziekenhuis.

Eva Vogel