

# Effectieve toepassingen van genetica

## Mevrouw Pieterse, anamnese

Mevrouw Pieterse, 33 jaar, komt met spoed bij u langs vanwege sinds een paar dagen ontstane spraakproblemen en collaps. De klachten nemen steeds meer toe. Mevrouw is bekend met een borderline persoonlijkheidsstoornis in combinatie met een paniekstoornis. U had haar afgelopen week geadviseerd alsnog te beginnen met venlafaxine, omdat ze er nu echt doorheen zat na relatieproblemen met haar moeder. Haar psychiater schreef haar al twee weken ervoor venlafaxine 37,5 mg per dag voor, maar mevrouw is daar pas twee dagen geleden mee begonnen, nadat ze eerst nog even bij u was langs geweest. Mevrouw Pieterse heeft het niet zo op medicijnen, maar zo ging het toch echt niet meer.

Van de psychiater had mevrouw naast de venlafaxine al eerder oxazepam en zolpidem zo nodig gekregen.

Mevrouw vertelt u dat ze na het starten met de venlafaxine het gevoel heeft de hele tijd wazig te zijn; ze ziet en hoort mensen wel, maar deze lijken ver weg. U vindt dat ze in onsamenhangende zinnen spreekt. Haar vriend heeft haar naar de praktijk gebracht, want hij begint zich toch wel zorgen te maken.

## Samenvatting

Houwink EJF. Effectieve toepassingen van farmacogenetica. Huisarts Wet 2017;60(9):465-8.

Genetica dringt door in de huisartsenpraktijk. Bij kanker, hart- en vaatziekten of bijwerkingen van een geneesmiddel krijgen genetische aspecten al volop aandacht, maar de ontwikkelingen gaan snel. Richtlijnen volgen maar langzaam, websites als [www.huisartsengenetica.nl](http://www.huisartsengenetica.nl) bevatten alleen algemene (farmaco)genetische informatie. Daarom denkt men aan 'expertsystemen' waarin die informatie wordt gekoppeld aan het huisartsinformatiesysteem. Dan wordt *personalised medicine* mogelijk: individueel advies op basis van alle beschikbare kennis, individuele behandeling op basis van een farmacogenetisch profiel. De huisarts moet niet alleen zien dat hij zelf op de hoogte blijft, maar ook dat hij de patiënt wegwijs maakt in een woud van mogelijkheden.

## De kern

- Naarmate de kennis toeneemt, wordt (farmaco)genetica een factor om serieus rekening mee te houden in de huisartsenpraktijk.
- *Personalised medicine*, een op de patiënt toegesneden behandeling op basis van diens genetische profiel, is volop in ontwikkeling maar vereist aanpassingen in de huisartsinformatiesystemen en goede samenwerking met de tweede lijn.
- Er zijn momenteel 81 geneesmiddelen beschreven waarvoor men een farmacogenetisch profiel kan laten opstellen, waaronder 27 middelen die de huisarts regelmatig voorschrijft.
- Voor psychofarmaca, die vaak langdurig gebruikt worden, wordt vaak al een farmacogenetisch profiel gemaakt om de effectiviteit en de bijwerkingen beter te kunnen voorspellen.
- Van alle Nederlanders heeft 95% een afwijking die zo'n voorspelling relevant maakt.

Naarmate onze kennis toeneemt, wordt genetica steeds meer een factor om rekening mee te houden in de zorg. Ook van de huisarts wordt steeds vaker verwacht dat hij praktische genetische zorg kan verlenen. De huisarts is bij uitstek degene die dat kan: hij kent de voorgeschiedenis, achtergrond, leefomgeving, wensen en voorkeuren van de patiënt, en zijn werkteerterrein bestrijkt het hele continuüm van preventie, opsporing en diagnostiek tot therapie, revalidatie en zorg bij het levenseinde.

Wanneer er beslissingen genomen moeten worden, kunnen huisarts en patiënt terugvallen op de NHG-Standaarden, maar die hebben een serieuze beperking: ze gaan over een gemiddelde patiënt, niet over de individuele patiënt die voor je zit. Genetica is dan steeds vaker het extra puzzelstukje dat ons vertelt wat te doen – desnoods afwijken van de richtlijn. Het bewijs stapelt zich op dat er in de bevolking genetische groepen zijn die een verschillend risico hebben op een bepaalde ziekte en die ook verschillend kunnen reageren op bepaalde medicijnen.

Genetica en farmacogenetica krijgen in de richtlijnen, en ook in de dagelijkse praktijk, nog relatief weinig aandacht, maar daar lijkt verandering in te komen. De vloed van informatie uit genetisch en farmacogenetisch onderzoek, familieanamneses, omgevingsfactoren en *big data* wordt stilaan verwerkt in de NHG-Standaarden – bij de eerstvolgende herziening zal de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement veel meer informatie bevatten over erfelijke dyslipidemie. Huisartsen gebruiken de website [www.huisartsengenetica.nl](http://www.huisartsengenetica.nl) steeds meer en de Huisartsopleiding Nederland gaat in 2018 landelijk scholingen verzorgen over genetica en farmacogene-

## Genetica krijgt maar mondjesmaat aandacht in de standaarden

tica. Steeds meer genetische en farmacogenetische informatie vindt ook zijn weg naar de huisartsinformatiesystemen (HIS). Dat alles heeft gevolgen voor de praktijk.

Genetica en farmacogenetica worden belangrijker in het gesprek met de patiënt. Meestal gaat het om erfelijke ziekten, bijvoorbeeld een erfelijk risico op borstkanker of acute hartdood, waarbij je als huisarts moet bespreken in hoeverre vroegtijdige behandeling een optie is of dat de patiënt dat om persoonlijke redenen nog niet wil. Naast oncogenetica en cardiogenetica is ook farmacogenetica sterk in opkomst: via het HIS kan genetische informatie ontsloten worden over de werking en eventuele bijwerkingen van een geneesmiddel.

LUMC, Afdeling Public Health en Eerstelijns geneeskunde, Leiden: dr. E.J.F. Houwink, huisarts, assistent professor (tevens werkzaam bij Huisartsen Maastricht). • Correspondentie: E.J.F.Houwink@lumc.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.



Foto: Shutterstock

Een farmacogenetisch paspoort biedt grote mogelijkheden tot zorg op maat.

Voor veel middelen zijn farmacogenetische tests ontwikkeld op basis waarvan men het farmacogenetisch profiel van een patiënt kan bepalen. Zo'n 'farmacogenetisch paspoort' (zie [figuur]), dat laat zien welk geneesmiddel in welke dosis het geschiktst is en welke middelen de patiënt in kwestie beter kan vermijden, wordt in de psychiatrie al vaak gemaakt bij het voorschrijven van psychotrope medicatie zoals die van mevrouw Pieterse. In 2016 is de ontwikkeling gestart van een

richtlijn Farmacogenetica en therapeutic drug monitoring in de psychiatrische praktijk (zie <http://kims.orde.nl>).

### PERSONALISED MEDICINE

Onder *personalised medicine* of *precision medicine*, 'therapie op maat', verstaat men het gebruiken van biologische en genetische gegevens om elke individuele patiënt precies de juiste behandeling te kunnen geven. Als het lukt die harde gegevens te integreren met de persoonlijke wensen en voorkeuren van de patiënt, biedt personalised medicine grote mogelijkheden tot zorg op maat.

Huisartsen zijn al van oudsher gewend de individuele patiënt centraal te stellen, maar personalised medicine geeft daaraan een nieuwe invulling. Doordat expertsystemen, klinische beslissingsondersteunende systemen en apps, zoals Risico Er-

#### Mevrouw Pieterse, vervolg

Mevrouw Pieterse vertelt u dat zij het afgelopen uur hartkloppingen heeft en zich steeds banger voelt.

Lichaamelijk onderzoek: niet acuut ziek, adequaat, soms wat traag en onsaamenhangend sprekend. Pols 80; RR 120/80; ademhalingsfrequentie 14-18/min; cor souffles S1-S2; pulm vesiculair ademgeruis, geen bijgeluiden; abdomen normale peristaltiek.

Neurologisch onderzoek: hersenzenuwen geen afwijkingen; kracht beiderzijds 5/5; geen tekenen van uitval.

Lab: geen afwijkingen.

ECG: geen afwijkingen.

U vermoedt dat de spraakstoornis en het gevoel van veranderd bewustzijn ernstige bijwerkingen zijn van venlafaxine. U overlegt met haar internist; deze vertelt u dat er bij de afdeling Psychiatrie een farmacogenetisch profiel van mevrouw Pieterse bekend is. Uit dat profiel blijkt dat ze een trage metaboliseerder van venlafaxine is (zie [kader]), waardoor zij een verhoogde kans op bijwerkingen heeft.

Na dit overleg verwijst u mevrouw met spoed, omdat de bijwerkingen nog veel ernstiger kunnen worden. Bij de verwijzing voegt u het verzoek de psychiater in consult te vragen, gezien haar voorgeschiedenis.

*De huisarts moet zelf op de hoogte blijven,  
maar ook de patiënt wegwijs kunnen maken*

felijke Kanker of MijnHuisarts, algemene informatie uit richtlijnen en wetenschappelijk onderzoek snel en gericht kunnen koppelen aan genetische en farmacogenetische gegevens uit het HIS, kun je bij patiënten met een erfelijke aandoening veel vroeger ingrijpen, liefst nog voordat ze ziek worden. Als je van een patiënt het farmacogenetisch paspoort bij de hand hebt,

kun je veel gerichtere medicijnen voorschrijven en behandelingen vermijden die niet werken of die te veel bijwerkingen geven.

Bij alle nieuwe technische mogelijkheden blijft het onverminderd belangrijk dat je als huisarts empathisch blijft en rekening houdt met de wensen en mogelijkheden van de patiënt. Maar de patiënt in staat stellen de regie te voeren over zijn eigen zorg betekent ook de patiënt wegwijs kunnen maken in het woud van nieuwe medische ontwikkelingen.

### HET FARMACOGENETISCH PROFIEL

De Werkgroep Farmacogenetica van de KNMP publiceert sinds 2005 doseringsadviezen op basis van genotype. Momenteel zijn er doseringsadviezen voor 81 geneesmiddelen, waaronder 27 die de huisarts regelmatig voorschrijft. Iedere arts kan een farmacogenetisch profiel laten bepalen, de apotheker kan deze informatie met toestemming van de patiënt opvragen. Wanneer een andere arts het farmacogenetisch profiel van een patiënt al heeft laten bepalen, worden de testresultaten als het goed is teruggekoppeld naar de huisarts – de rollen en verantwoordelijkheden in dit nieuwe vakgebied moeten nog uitkristalliseren.

*Een farmacogenetisch profiel is belangrijk,  
vooral bij psychofarmaca*

Bijna alle Nederlanders (95%) hebben wel een afwijking in een relevant gen. Als een patiënt een indicatie heeft voor een bepaald middel, maar dat middel werkt niet of heeft vermoedelijk ernstige bijwerkingen, dan wordt de farmacogenetische test vergoed. Tests die preventief worden aangevraagd zonder dat er een diagnose en een behandelingsplan is, worden echter niet vergoed.

Voor de farmacogenen worden de gevonden genotypes vertaald in fenotypes (zie [kader]). Deze fenotypes zijn opgenomen in de databases van Z-index\* en Pharmabase\*, en kunnen als contra-indicatie ingevoerd worden in het HIS zodat ze bewaakt kunnen worden met behulp van de G-standaard. Dat gaat als volgt:

1. roep de patiënt op in het HIS en ga naar de pagina waar de patiëntspecifieke contra-indicaties ingevoerd kunnen worden;
2. contra-indicaties met betrekking tot farmacogenetica staan onderaan de lijst, voeg de contra-indicaties die bij de juiste fenotypes horen, in in het dossier;
3. zorg ervoor dat de bewaking van deze contra-indicaties op actief staat.

### EXPERTSYSTEMEN

De Nederlandse expertisecentra hebben hoge verwachtingen van het toepassen van (farmaco)genetica in de eerstelijnszorg. Dat zou heel goed kunnen gebeuren via expertsystemen die *real-time* informatie uit het HIS over diagnoses, laboratoriumbepalingen, medicatie en familiegeschiedenis koppelen aan

Figuur DNA-paspoort

| Gen        | Uitslag | Metabolisme  | Prev. | Getest op:        |
|------------|---------|--------------|-------|-------------------|
| CYP1A2     |         |              |       |                   |
| CYP2B6     |         |              |       |                   |
| CYP2C9     | *1/*1   | Normaal      | 80%   | *2, 3             |
| CYP2C19    | *1/*2   | Intermediair | 17%   | *2, 3, 17         |
| CYP2D6     | *1/*4   | Intermediair | 30%   | *2-10, 12, 14, 17 |
| CYP3A4     | *1/*1   | Normaal      | 80%   | *22               |
| CYP3A5     | *3/*3   | Nonexpressor | 80%   | *3, *6            |
| BChE       |         |              |       |                   |
| DPYD       | *1/*1   | Normaal      | 97%   | *2A, *13, 1236G>A |
| HLA-B*5701 |         |              |       |                   |
| TPMT       | *1/*1   | Normaal      | 89%   | *2, 3A, 3B, 3C    |
| KORC1      | -1639CT | Normaal      | 80%   | -1639G>A          |

Bron: Pharmaceutisch Weekblad

algemene kennis over bijvoorbeeld fenotypen van farmacogenen. Dat moet natuurlijk gebeuren in een beveiligde omgeving, en de gegevens uit het HIS worden niet opgeslagen in het expertsysteem maar onmiddellijk na het maken van een rapport voor de huisarts weer verwijderd.

Het expertsysteem kan algoritmes bevatten om bijwerkingen of ineffectiviteit van medicatie aan te tonen of uit te sluiten, en zou zo kunnen worden ingesteld dat het een signaal geeft wanneer in het HIS bepaalde klachten of bepaalde medicatie geregistreerd worden. Het systeem kan dan bijvoorbeeld uitsluitel bieden over het metabolisatiefenotype en met de

#### Fenotypering van metabole capaciteit

Veel geneesmiddelen worden gemetaboliseerd via het cytochroom-P450-enzymstelsel, waartoe het enzym CYP2D6 behoort. CYP2D6 breekt ongeveer een kwart van alle geneesmiddelen af, waaronder een aantal die regelmatig in de huisartsenpraktijk worden voorgeschreven, zoals antidepressiva, antipsychotica en bètablokkers. De [tabel] geeft een kort overzicht. Variaties in het gen dat codeert voor CYP2D6 leiden ertoe dat de activiteit van dit enzym bij sommige mensen verhoogd of verlaagd is; bij 5 tot 10% van de bevolking is CYP2D6 zelfs geheel inactief. Op basis van de CYP2D6-activiteit onderscheidt men vier fenotypes:

- **poor metabolizers (PM)**, trage metaboliseerders (twee allelen met afwezige of verminderde activiteit);
- **intermediate metabolizers (IM)**, normale metaboliseerders (één allel met afwezige of verminderde activiteit en één allel met normale of verhoogde activiteit);
- **extensive metabolizers (EM)**, snelle metaboliseerders (twee allelen met normale activiteit of één met normale en één met verhoogde activiteit) – deze groep wordt steeds vaker ook *normal metabolizer (NM)* genoemd;
- **ultrarapid metabolizers (UM)**, zeer snelle metaboliseerders (twee allelen met verhoogde activiteit).

De feitelijke metabole capaciteit varieert flink binnen elk fenotype, maar de onderliggende genotypes kunnen wel richting geven aan het farmacotherapeutische beleid, bijvoorbeeld dat men beter een afwijkende standaarddosering kan kiezen of een alternatief middel kan overwegen. Het genotype bepaalt de metabole capaciteit echter slechts gedeeltelijk en biedt daarom niet meer dan een handvat. Vaak zal *therapeutic drug monitoring (TDM)* nodig zijn om de dosering te optimaliseren. TDM heeft echter als nadeel dat herhaalde metingen nodig zijn, terwijl bij genotypering één bepaling volstaat zodat de patiënt sneller kan worden ingesteld, met als gevolg minder bijwerkingen en hogere effectiviteit.

Bron: [www.knmp.nl/farmacogenetica](http://www.knmp.nl/farmacogenetica).

**Tabel** Selectie van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6.

| Antidepressiva | Antipsychotica | Bètablokkers | Overige        |                |
|----------------|----------------|--------------|----------------|----------------|
| amitriptyline* | aripiprazol*   | alprenolol   | amfetamine     | fluvoxamine    |
| clomipramine*  | haloperidol*   | carvediol    | atomoxetine*   | lidocaïne      |
| desipramine    | perfenazine    | metoprolol*  | codeïne*       | metoclopramide |
| fluoxetine     | risperidon*    | propafenon*  | debrisoquine   | ondansetron    |
| imipramine*    | thiorizadine   | timolol      | dexfenframine  | oxycodon*      |
| mirtazapine    | zuclopentixol* |              | dextrometorfan | perhexiline    |
| nortriptyline* |                |              | donepezil      | promethazine   |
| paroxetine     |                |              | doxepine*      | propranolol    |
| venlafaxine*   |                |              | duloxetine     | sparteïne      |
| zuclopentixol* |                |              | encainide      | tamoxifen*     |
|                |                |              | fenformine     | tramadol       |
|                |                |              | flecainide*    |                |

\* Dosering op basis van genotype opgenomen in de G-Standaard.

klinische beslisregel zou je kunnen uitsluiten dat het middel bijwerkingen heeft of helemaal niet werkt.

Zo'n expertsysteem kan ook een belangrijke steun zijn bij patiënten met een erfelijke aandoening. Als bijvoorbeeld op basis van een familieanamnese het risico op erfelijke borstkanker sterk verhoogd blijkt, kan een expertsysteem de huisarts en de patiënt uitgebreide achtergrondinformatie leveren, met verwijsmogelijkheden naar klinisch-genetische centra en een voorbeeldverwijsbrief. Het kan meteen ook vertellen wat er gebeurt bij de klinisch geneticus: dat verwijzing niet automatisch een genetische test inhoudt maar dat eerst een risico-inschatting wordt gemaakt. Het systeem kan verder informatie geven over eventuele profylactische behandelingsmogelijkheden, aangeven wat de consequenties zijn voor bijvoorbeeld levensverzekeringen en alle informatie aanreiken die nodig is voor de verwijzing naar de betreffende specialist. Er zou zelfs een familiebrief bij kunnen zitten om de patiënt te helpen bij het informeren van de familieleden.

Kortom, expertsystemen hebben grote mogelijkheden om huisarts en patiënt op een presenteerblaadje alle informatie te geven die nodig is om tot een geïnformeerde keuze te komen. Dit alles gebeurt natuurlijk in een beveiligde omgeving en de HIS-gegevens worden onmiddellijk na de rapportage gewist uit het expertsysteem.

#### PRAKTISCHE ADVIEZEN

1. Inventariseer op welke punten de bestaande 93 NHG-Standaarden meer plaats kunnen inruimen voor personalised medicine.
2. Onderzoek hoe huisartsen denken over de noodzaak, meerwaarde en haalbaarheid van personalised medicine, zowel voor de individuele patiënt als voor de praktijk of buurt. Lo-

pen ze aan tegen consanguïteit in de wijk? Zien ze families waar diabetes of darmkanker op jonge leeftijd voorkomt?

3. Ontwikkel en test computerondersteunde beslismodellen, integreer bijvoorbeeld in de G-standaard farmacogenetische profielen die een signaal afgeven als de huisarts een middel voorschrijft dat waarschijnlijk bijwerkingen heeft.
4. De genetica en farmacogenetica die binnen de Huisartsopleiding Nederland onderwezen zullen worden, krijgen pas praktische betekenis als HIS-ondersteunende systemen, online informatiebronnen en NHG-Standaarden up-to-date zijn en potentiële verschillen tussen patiënten beter in kaart gebracht kunnen worden.
5. Maak in de samenwerking tussen de eerste en de tweede lijn duidelijke afspraken over de verdeling van verantwoordelijkheden en rollen bij personalised medicine.
6. Breng belemmeringen voor personal medicine in beeld, bijvoorbeeld met behulp van een tevredenheidsonderzoek onder huisartsen en patiënten. ■

#### LITERATUUR

1. Bonten TN, Chavannes NH. De toekomst van e-health in de huisartsenpraktijk. *Bijblijven* 2016;32:321.
2. Farmacogenetica en therapeutic drug monitoring in psychiatrische praktijk: invitational conference [internet]. Utrecht: Kennisinstituut Federatie Medisch Specialisten, 2016.
3. Houwink EJJ, Rigter T, Swen JJ, Cornel MG, Kienhuis A, Rodenburg W, et al. Farmacogenetica in de eerstelijnszorg: Toepassingen en toekomstverwachtingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;159:A9204.
4. Joyner MJ, Paneth N. Seven questions for personalized medicine. *JAMA* 2015;314:999-1000.
5. van de Vijver P, van der Post K, Rosmalen K, Eyck M, Maiburg B, Kist J, et al. Competentieprofiel van de huisarts. Utrecht: Concilium voor de huisartsopleiding/LHV/NHG/Huisartsopleiding Nederland, 2016.
6. Van Schaik R, Houwink EJJ, Van Gelder T. Farmacogenetisch testen op CYP450-enzymen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;160:A9404.

#### WEBSITES EN APPS

- Huisarts en genetica: [www.huisartsengenetica.nl](http://www.huisartsengenetica.nl).
- Farmacogenetica.nl: [www.farmacogenetica.nl](http://www.farmacogenetica.nl).

De app Risico erfelijke kanker is ontwikkeld door Radboudumc en te downloaden via de Google Play Store. Het is een samenvoeging van drie eerdere apps voor erfelijke borstkanker, darmkanker en kinderkanker. De darmkanker-app is aangepast aan de nieuwe richtlijn erfelijke darmkanker 2.0 uit 2016.

De app MijnHuisarts is ontwikkeld door Orfeus BV en te downloaden via Google Play Store. De app geeft patiënten van TransHIS-praktijken toegang tot het eigen huisartsens dossier.

#### Mevrouw Pieterse, conclusie

De psychiater van mevrouw Pieterse heeft een farmacogenetisch profiel aangevraagd, maar heeft verzuimd de testresultaten door te geven aan de huisarts of de apotheker. Nu is de vraag of de psychiater op basis van het hem bekende farmacogenetisch profiel wel in eerste instantie venlafaxine had moeten voorschrijven.