



Farmacogenetica in de apotheek

Binnen farmacogenetica onderzoeken we het effect van overerfbare factoren op therapierespons. Variaties in ons genetisch materiaal kunnen namelijk onthullen of een therapeutisch doelwit (bv. een foutief gevormd eiwit) al dan niet aanwezig is. Ook kan farmacogenetica helpen verklaren waarom een geneesmiddel in de gebruikelijke dosering minder of sterker werkt of juist onverwachte bijwerkingen geeft. Deze kennis kan dus gevolgen hebben voor de keuze of dosering van een geneesmiddel bij een individuele patiënt. Farmacogenetisch onderzoek kan daarnaast helpen in onderzoek naar het inzetten van bestaande geneesmiddelen bij andere aandoeningen die éénzelfde therapeutisch doelwit delen. Hoe beter de factoren die bijdragen tot ziekte bij een individuele patiënt bekend zijn, hoe gericht een behandeling kan ingezet worden.

Genetica voor meer therapie op maat

Therapie op maat van de patiënt heeft als doel de veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen te verbeteren. Dergelijke verbetering is nodig, gezien slechts 30-60 % van de voorgeschreven geneesmiddelen therapeutisch succesvol is en 7 % van alle ziekenhuisopnames per jaar te wijten is aan bijwerkingen.¹ Illustratief gaf de helft van onze relatief jonge steekproef binnen België inderdaad aan ooit last gehad te hebben van bijwerkingen (46 %) of onvoldoende effect te ervaren van een behandeling (53 %).² Meer gerichte therapieën zoals enkele nieuwe biologicals, slagen erin het therapeutisch succes te verhogen, maar het maakt de identificatie van responsieve personen op deze vaak duurdere therapieën niet minder belangrijk. Gezien 15 à 30 % van de variatie in therapierespons te verklaren zou zijn door de onderliggende genetica (voor sommige geneesmiddelen werd dit zelfs beschreven tot 95 %), is farmacogenetica een essentieel instrument geworden om meer therapie op maat te bereiken.¹ Een recente studie, gepubliceerd in *The Lancet*³, bewijst onomstotelijk dat medicatie op maat, op basis van DNA, leidt tot minder bijwerkingen. Van de 6 944 deelnemers werd de ene helft normaal behandeld en de andere helft kreeg vóór de behandeling een DNA-test waarbij 50 varianten in 12 verschillende genen in kaart werden gebracht (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5, DPYD, F5, HLA-B, SLCO1B1, TPMT, UGT1A1, VKORC1). Uit het onderzoek blijkt dat een DNA-test vóór de medicijnbehandeling zeer effectief is in het voorkomen van bijwerkingen. In de eerste groep trad bij 28,6 % van de mensen klinisch relevante bijwerkingen op. In de groep met een DNA-paspoort was dit slechts 21,5 %. Een interessant detail is dat bij 93,5 % van de deelnemers één of meerdere varianten aanwezig waren die, bij voorschrijven van een bepaald geneesmiddel, zouden leiden tot een aangepast dosisadvies. Afwijkingen bij medicijngebruik zijn dus meer regel dan uitzondering.

Samengevat kan het dus heel interessant zijn om de genetische achtergrond van individuen te bepalen om bijwerkingen van geneesmiddelen te voorkomen of therapeutische resultaten te verbeteren. Bovendien kan farmacogenetica ook preventie dienen en prognose verbeteren, bijvoorbeeld door te helpen om een therapie vroeger in een ziekteproces te initiëren, zodat orgaanschade of functieverlies idealiter kan vermeden worden.

Evoluties binnen farmacogenetica

Genetische variatie kan zowel aan de basis liggen van verschillen op vlak van farmacokinetiek als farmacodynamiek. Reeds in de vorige eeuw werd bijvoorbeeld ontdekt dat mutaties in het gen dat codeert voor het enzym glucose-6-fosfaatdehydrogenase, verantwoordelijk zijn voor levensbedreigende hemolytische anemie als bijwerking van het malariamiddel primaquine.⁴ De verdere ontrafeling van het menselijk genoom zorgde voor een revolutie in het begrijpen van de impact van genetische variatie op zowel ziekte als geneesmiddeluitkomsten. Ondertussen weten we dat er belangrijke genetische variatie is in metaboliserende enzymen zoals CYP2D6 of CYP2C19 die grote verschillen in klinische resultaten helpen verklaren.¹ Zowel de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) als de European Medicines Agency (EMA) houden vaker rekening met dergelijke genetische informatie bij de goedkeuring van geneesmiddelen. Via verschillende richtlijnen bevorderen zij namelijk de opname hiervan in het registratiedossier van geneesmiddelen. Echter kan een vertraagd metabolisme niet enkel voortkomen uit genetische verschillen, maar bijvoorbeeld ook door de ziekte-toestand van een patiënt of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen. Genetische variatie is daarom niet de enige factor die de therapierespons bepaalt. Deze perceptie speelt duidelijk ook bij de hedendaagse patiënt. Uit onze bevraging blijkt namelijk dat burgers (n=158) bijvoorbeeld therapietrouw op de meest prominente plaats zetten wat veiligheid of werkzaamheid van geneesmiddelen betreft.² Hierbij scoorden ze factoren als genetica naast leeftijd, gewicht en geslacht heel wat lager.² Farmacogenetica kan dus een hulpmiddel zijn om therapierespons op voorhand te voorspellen, maar het zal zelden een klinische opvolging van het therapeutisch antwoord of bloedspiegelbepaling van geneesmiddelen met een nauwe therapeutische toxische marge, vervangen. Tot slot is het ook nog belangrijk te vermelden dat onze huidige kennis voornamelijk gedreven is door één vorm van genetische variatie, namelijk de variatie in ons DNA van 1 enkele nucleotide ook wel single nucleotide polymorfisme genoemd, terwijl heel wat andere overerfbare variaties aan de basis kunnen liggen van verschillen in therapierespons.

Het Farmacogenetisch profiel en dosering op maat in Nederland

In 2005 werd de *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) opgericht door de Koninklijke Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP) met als doel de arts en apotheker te helpen om farmacogenetica in de praktijk toe te passen. In 2009 werd een internationaal consortium opgericht: het Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) met een vergelijkbaar doel. In 2013 kwam er een leerstoel farmacogenetica bij de afdeling Klinische Chemie van het Erasmus MC. Met deze ontwikkelingen werd *personalised medicine* een feit. Inmiddels zijn er voor zo'n twintigtal genen in combinatie met ruim zestig geneesmiddelen gerichte dosisadviezen beschreven^[2]. Deze informatie kan inzichtelijk worden gemaakt met behulp van een farmacogenetisch profiel.

Van genotype naar fenotype

Hoe komt zo'n farmacogenetisch profiel tot stand? Het begint bij genetisch onderzoek. Het aantal genen op het menselijke genoom ligt tussen de 20 000 en 23 000. Lang werd gedacht dat we minstens 100 000 genen zouden moeten hebben, maar het blijkt dat één gen kan coderen voor meerdere eiwitten. Dit gebeurt via de genetische code, een aaneenschakeling van nucleotiden, die vastligt op het DNA. Daarnaast spelen (post)translationale modificaties uiteraard ook een belangrijke rol in dit proces.

In het DNA komen individuele verschillen voor in de nucleotidenvolgorde, die we genetische variatie noemen. Veranderingen die bij minder dan 1 % van de mensen voorkomen, noemen we mutaties. Genetische variaties die bij meer dan 1 % van de mensen voorkomen, noemen we polymorfismen. De meest voorkomende vorm van een genetisch polymorfisme is een SNP (Single Nucleotide Polymorphism); een substitutie van één nucleotide door een ander nucleotide. Aangezien het DNA verdeeld is over chromosomen en in paren voorkomt, heeft een persoon per gen twee kopieën (allelen). Het in kaart brengen van al deze variaties in het DNA wordt ook wel genotypering genoemd. Alhoewel de meeste variaties onschuldig zijn, zijn er genetische variaties die ertoe kunnen leiden dat allelen coderen voor eiwitten met een andere functionaliteit, zoals een versnelde, vertraagde of inactieve enzymwerking. Dit is het fenotype, en het geeft aan wat de uiteindelijke verschijningsvorm van een bepaald genotype is. Als het gaat om farmacogenetisch onderzoek worden specifieke SNP's in kaart gebracht (genotype) en vertaald naar metabole activiteit (metabolisatiefenotype). Het blijft echter belangrijk om in gedachten te houden dat het fenotype ook beïnvloed wordt door andere factoren zoals levensstijl en omgevingsfactoren.

De weergave van genetische variaties gebeurt volgens een bepaald systeem. Elk variant-allel (soms is dit een combinatie van meerdere SNP's) krijgt een naam die bestaat uit een * en een nummer (ster-allelen). In tabel 1 wordt een vereenvoudigde uitwerking van het CYP2C19-gen weergegeven, waarbij SNP's leiden tot een specifieke ster-allel toekenning (*1 betekent: geen afwijking gevonden).^[3] Aangezien elk mens van ieder gen een versie erft van zowel de vader als de moeder, heb je twee ster-allelen. Een voorbeeld van een mogelijk CYP2C19 genotype is CYP2C19*1/*3.

ster-allel	SNP	variant allel
*1	geen afwijking	
*2	rs12769205 rs4244285	G A
*3	rs4986893	A
*4	rs28399504	G
*5	rs56337013	T
*6	rs72552267	A
*7	rs72558186	A
*8	rs41291556	C
*9	rs17884712	A
*10	rs6413438	T
*17	rs12248560	T
*22	rs140278421	C

Tabel 1. CYP2C19 ster-allelen op basis van SNP's.

Bij een bepaald genotype hoort een bepaalde metabole capaciteit die kan variëren van een sterk verlaagde (*poor metabolizer (PM)*) tot een sterk verhoogde activiteit (*ultrapid metabolizer (UM)*). In tabel 2 is af te lezen dat bij het genotype CYP2C19*1/*3 een verlaagde metabole capaciteit hoort. Dit wordt ook wel intermediate metabolizer genoemd (IM). Als er geen afwijkend metabolisme is, wordt dat getypeerd als normal metabolizer (NM).^[4] [tabel 2] Hierbij is het uiteraard van belang dat een minimaal aantal varianties per gen bestudeerd wordt, omdat een testuitkomst van 'normal metabolizer' (geen afwijkingen) niets zegt als er bijna geen varianten worden onderzocht.

Genotype	Fenotype
*2/*2, *2/*3, *2/*4, *2/*5, *2/*6, *2/*7, *2/*8, *2/*9, *2/*10, *2/*22, *3/*3, *3/*4, *3/*5, *3/*6, *3/*7, *3/*8, *3/*9, *3/*10, *3/*22, *4/*4, *4/*5, *4/*6, *4/*7, *4/*8, *4/*9, *4/*10, *4/*22, *5/*5, *5/*6, *5/*7, *5/*8, *5/*9, *5/*10, *5/*22, *6/*6, *6/*7, *6/*8, *6/*9, *6/*10, *6/*22, *7/*7, *7/*8, *7/*9, *7/*10, *7/*22, *8/*8, *8/*9, *8/*10, *8/*22, *9/*9, *9/*22, *10/*10, *10/*22, *22/*22	Poor Metabolizer (PM): sterk verlaagde of afwezige activiteit
*1/*2, *1/*3, *1/*4, *1/*5, *1/*6, *1/*7, *1/*8, *1/*9, *1/*10, *1/*22, *2/*17, *3/*17, *4/*17, *5/*17, *6/*17, *7/*17, *8/*17, *9/*17, *10/*17, *17/*22	Intermediate Metabolizer (IM): verlaagde activiteit
*1/*1, *1/*17	Normal Metabolizer (NM) (voorheen EM: extensive metabolizer)
*17/*17	Ultrapid Metabolizer (UM): sterk verhoogde activiteit

Tabel 2. Genotype CYP2C19 met bijbehorend fenotype (metabole capaciteit).

Afhankelijk van het soort geneesmiddel kan een afwijkende enzymactiviteit wisselende effecten hebben op het dosisadvies. Bij inactieve farmaca, zogeheten prodrugs, is eerst een activatie-stap nodig in het lichaam om een biologisch actieve stof te vormen. Een verlaagd metabolisme kan in dat geval leiden tot een vertraagde beschikbaarheid van deze actieve stof. Andere middelen hebben deze activatie-stap niet nodig; een verlaagd metabolisme kan in dat geval juist leiden tot een vertraagde afbraak van de actieve stof en een verlengde beschikbaarheid. Bovenstaande informatie kan belangrijk zijn voor een juiste dosering van geneesmiddelen. Zeker als het medicijnen betreft met een nauwe therapeutische-toxische marge (middelen waarbij de werkzame dosis en de dosis waardoor bijwerkingen optreden dicht bij elkaar liggen).

Medicatie op maat

Om dergelijke medicatie op maat te kunnen voorzien, dient op een vlotte manier een zo betrouwbaar mogelijk farmacogenetisch profiel per patiënt te worden bepaald. Een voorbeeld van een Nederlands bedrijf dat sinds 2012 volop inzet op de ontwikkeling van een kwalitatieve genetische zelftest is iGene. Via hen is het sinds 2017 mogelijk om een farmacogenetische DNA-test uit te voeren. De genetische activiteit van een breed palet aan CYP-enzymen, transporteiwitten en HLA-typeeringen wordt in kaart gebracht. Hiermee kan een juiste dosering worden ingezet of er kan gekozen worden voor een ander middel, met als gevolg minder bijwerkingen en een beter therapeutisch effect.

Praktijkvoorbeeld

Een aantal jaar geleden was het nog een uitzondering, maar inmiddels neemt het toepassen van farmacogenetische informatie in de gezondheidszorg toe.

In 2019 hebben Nederlandse cardiologen in een klinische studie^[5] aangetoond dat het voorschrijven van clopidogrel op basis van een farmacogenetisch profiel veiliger, effectiever en kostenbesparend is bij de behandeling van patiënten na een hartinfarct. In dit onderzoek, waarbij acht Nederlandse centra betrokken waren, werd gescreend op specifieke varianten op het CYP2C19-gen die leiden tot een vertraagd (IM) of inactief (PM) CYP2C19-enzym.

Het antistollingsmiddel clopidogrel is een prodrug die pas werkzaam wordt na omzetting tot zijn actieve metaboliet, een thiolderivaat. Bij deze stap is het CYP2C19-enzym van cruciaal belang. Mensen met een verlaagde CYP2C19-enzymactiviteit hebben, bij gebruik van clopidogrel, een hoger risico op ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire problemen gezien het verminderde beschermende effect van hun therapie. Een CYP2C19 traag metabolisme (PM) komt bij ongeveer 2-3 % van de Kaukasische populatie voor, een vertraagd metabolisme (IM) bij 18-24 %. Bij Zuid-Aziaten komt het PM fenotype zelfs bij 10-14 % van de mensen voor. Omdat een afwijkende CYP2C19 enzymactiviteit dus regelmatig voorkomt, worden veelal de standaard duurdere medicijnen ticagrelor en prasugrel ingezet (factor 10-20 x duurder). Dit terwijl patiënten met een normale CYP2C19 enzymactiviteit prima behandeld kunnen worden met het goedkopere clopidogrel.

Uit het onderzoek^[5] bleek dat ongeveer 30 % van de patiënten een CYP2C19-genvariantie had. Alleen deze groep kreeg de duurdere medicijnen ticagrelor of prasugrel. De overige groep patiënten (70 %) had geen mutatie en kreeg het (goedkopere) middel clopidogrel. De tegenotypeerde groep werd vergeleken met een controlegroep waarbij alle patiënten de standaardbehandeling kregen met de duurdere middelen ticagrelor en prasugrel. Na afloop van het onderzoek bleek dat er geen verschil was in effectiviteit (antistolling) tussen de standaardbehandeling (iedereen ticagrelor of prasugrel) en de tegenotypeerde onderzoeksgroep (alleen ticagrelor en prasugrel bij afwijkende CYP2C19 enzym-activiteit). In deze laatste groep traden zelfs minder bloedingen op. Kortom: minder bijwerkingen én minder kosten bij een preventieve farmacogenetische screening. Al dient natuurlijk wel de kost van de farmacogenetische screening in rekening te worden gebracht. Gelukkig vertoonde deze de afgelopen jaren een dalende trend.

iGene farmacogenetische DNA-test

Farmacogenetische testen worden steeds vaker ingezet in de Nederlandse gezondheidszorg. Dit gebeurt veelal pas bij onverklaarbare bijwerkingen of bij problemen qua effectiviteit. Sporadisch worden farmacogenetische testen preventief ingezet, zoals bij een behandeling met abacavir. Voor aanvang van de therapie wordt aanbevolen te screenen op HLA-B*5701 positiviteit.

In de huidige praktijk wordt curatief op één of slechts enkele enzymen getest. Idealiter zou preventief een heel palet aan genen in kaart gebracht worden. Zo is het tegenwoordig mogelijk om bij iGene tegen relatief lage kosten alle belangrijke enzymen, HLA-typeringen en transporters te testen (ruim 20 genen).



Een tweede belangrijke pijler is echter om deze informatie vlot en op een veilige manier tot bij de patiënt en betrokken zorgverleners te krijgen, waarna deze laatste categorie actief aan de slag kan met deze informatie. iGene levert hiervoor het 'Dose Support System'. Het 'Dose Support System' ondersteunt de apotheker met een helder dosisadvies op basis van een farmacogenetische test. Dit doseringsadvies volgt de Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guidelines of desgewenst de Amerikaanse Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®). De farmacogenetische resultaten en doseringsadviezen kunnen eenvoudig worden geïntegreerd in de meeste Nederlandse software-systemen.

Farmacogenetisch profiel overzicht

Buiscode: [REDACTED] Geboortjaar: [REDACTED] EUR



Enzym	Metabolism	Result	Determined phased matches	Determined unphased matches	Determined but no match	Undetermined
● BChE	NM Normaal	U/U			A,H,J,K,S,F1,F2	
● CYP1A2	NM Normaal	*1/*1F	*1F		*3,*4,*6,*7,*1C,*1K,*1L,*1V,*1W	
● CYP2B6	IM Intermediair	*1/*6	*6,*9		*4,*5,*7,*8,*12,*13,*16,*18,*24,*28	
● CYP2C19	UM Ultrasnél	*17/*17	*17		*1,*2,*3,*4,*5,*6,*7,*8,*9,*10,*22,*24,*35	
● CYP2C9	NM Normaal	*1/*1			*2,*3,*4,*5,*6,*8,*9,*11,*13,*15,*25	
● CYP2D6 ¹	PM Vertraagd	*4/*6	*4,*6,*10		*1,*2,*3,*5,*7,*8,*11,*12,*14,*17,*19,*20,*29,*33,*35,*38,*41,*42	*9
● CYP3A4	NM Normaal	*1/*1			*2,*3,*4,*5,*6,*7,*8,*9,*10,*11,*12,*13,*14,*15,*16,*17,*18,*19,*20,*22,*26	
● CYP3A5	PM Vertraagd	*3/*3	*3		*1,*6,*7,*8,*9	
● DPYD	NM Normaal	*1/*1			*3,*6,*7,*8,*10,*12,*13,*2A,1236A,2846T	
● Factor V Leiden, F2	NEG Negatief	NEG/NEG			PROC+,PROS1+,rs6025-T,SERPINC1+,rs1799963-A	
● HLA-A*3101	NEG Negatief	NEG/NEG	NEG		POS	
● HLA-A*3101 / HLA-B*1502	NEG Negatief	NEG/NEG				
● HLA-B*1502	NEG Negatief	NEG/NEG			POS	
● HLA-B*5701	NEG Negatief	NEG/NEG	NEG		POS	
● IL28B	NEG Negatief	NEG/NEG	NEG		POS	
● MTHFR	IM Intermediair	C677T/A1298C	C677T,A1298C		NEG	
● NUDT15	NM Normaal	*1/*1			*3,*4,*5	
● NUDT15 / TPMT	NM Normaal					
● SLCO1B1	IM Intermediair	*1/*17	*5,*17		*15	
● TPMT	NM Normaal	*1/*1			*2,*4,*11,*14,*15,*23,*29,*3A,*3B,*3C	
● UGT1A1	IM Intermediair	*1/*28	*28		*6,*27	
● VKORC1	IM Intermediair	1173C/1173T	1173C,1173T			
● VKORC1 / CYP2C9	NM Normaal					

● Normaal ● Licht afwijkend ● Afwijkend

DOSSIER

[Resultaten](#)
[Interne notities](#)
[Doseringsadviezen](#)
[Pharmacoprofiel](#)

Resultaten

Farmacogenetica

- CYP1A2-enzym
- BChE-enzym
- CYP2B6-enzym
- CYP2C19-enzym
- CYP2C9-enzym
- CYP2D6-enzym
- CYP3A4-enzym
- CYP3A5-enzym
- DPYD-enzym
- Factor V Leiden, F2, SERPINC1, PROC, PROS1
- HLA-A*3101
- HLA-A*3101 / HLA-B*1502
- HLA-B*1502
- HLA-B*5701
- IL28B
- MTHFR-enzym
- NUDT15 / TPMT en thioamines
- NUDT15-enzym
- SLCO1B1-transporterwit
- TPMT-enzym
- UGT1A1-enzym
- VKORC1 / CYP2C9
- VKORC1-enzym

Medicatie

- Abacavir
- Acenocoumarol
- Amitriptyline
- Anipirazol
- Atorvastatine
- Atorvastatine
- Azathioprine
- Bexiprazol
- Capecitabine
- Carbamazepine
- Celecoxib
- Clozapine
- Clozapine (CYP2C19)
- Clozapine (CYP2D6)
- Clopidogrel
- Codeïne
- Dexamfetamine
- Efavirenz
- Digoxin
- Escitalopram
- Fenarolol
- Fenytoïne (CYP2C9)
- Fenytoïne (HLA-B*1502)
- Flacalide
- Fluoxaciline
- Flucytosine
- Fluorouracil
- Flurbiprofen
- Haloperidol
- Ibuprofen
- Imipramine (CYP2C19)
- Imipramine (CYP2D6)
- Irinotecan
- Lamotrigine
- Lansoprazol
- Lomoxicam
- Meloxicam
- Mercaptopurine
- Metoprolol
- Mivocurium
- Nortriptyline
- Oestrogeen bevattende voortbewegingsmiddelen
- Omeprazol
- Oxcarbazepine
- Paroprazol
- Paracetamol
- PEG-Interferon en ribavirine
- Pimozide
- Piroxicam
- Propafenon
- Quetiapine
- Risperidon
- Sertaline
- Simvastatine
- Sildenafil
- Succinylcholine
- Tacrolimus
- Tamoxifen
- Tegafur
- Tenoxicam
- Thioguanine
- Tramadol
- Verapamil
- Verconazol
- Warfarine
- Zuclopentixol

Afbeelding 3. Farmacogenetisch patiënten rapport in het 'Dose Support System'

Drug	Enzyme Activity	Recommendation
Amitriptyline	CYP2D6-enzym IM *2/*4	Reduce the dose
Atomoxetine	CYP2D6-enzym IM *2/*4	Reduce the dose because of side effects or for response
Clomipramine (CYP2C19)	CYP2C19-enzym IM *1/*17	Monitor the drug to choose an alternative
Clomipramine (CYP2D6)	CYP2D6-enzym IM *2/*4	Reduce the dose
Codeine	CYP2D6-enzym IM *2/*4	Increase the dose or choose alternative drug
Doxepin	CYP2D6-enzym IM *2/*4	Reduce the dose
Eliglustat	CYP2D6-enzym IM *2/*4	Reduce the dose or choose alternative drug
Escitalopram	CYP2C19-enzym IM *1/*17	Avoid drug
Flucloxacilide	CYP2D6-enzym IM *2/*4	Reduce the dose
Imipramine (CYP2D6)	CYP2D6-enzym IM *2/*4	Reduce the dose
Lamotrigine	CYP2C19-enzym IM *1/*17	Increase the dose
Mefenorex	CYP2D6-enzym IM *2/*4	Reduce the dose if needed
Nortriptyline	CYP2D6-enzym IM *2/*4	Reduce the dose

Afbeelding 4. Alle dosisadviezen (KNMP/DPWG) op basis van het farmacogenetisch patiënten rapport in het 'Dose Support System'

Dr. Marike Jacobs
Verantwoordelijke voor het
wetenschappelijke luik bij iGene

Bronvermelding

- 1 Clinical Guideline Annotations (<https://www.pharmgkb.org/>)
- 2 Scott, Stuart A., et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenetics and genomics*, 2012, 22.2: 159.
- 3 <https://www.pharmvar.org/>
- 4 Claassens, Daniel MF, et al. "A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI." *New England Journal of Medicine* 381.17 (2019): 1621-1631.

Belang van farmacogenetica in de praktijk

Ondanks het sterk toenemen van de beschikbaarheid en betaalbaarheid van genetische testen, is de klinische implementatie van farmacogenetica in België nog relatief beperkt. Rekening houden met genetische verschillen kan belangrijke winst opleveren tijdens

geneesmiddelenontwikkeling door het sneller vinden van geneesmiddelen die beter zijn afgestemd op specifieke doelpopulaties. Anticiperend op de steeds stijgende genetische kennis, is het echter ook belangrijk om genetische informatie verder te integreren in de Belgische gezondheidszorg. Bijwerkingen en onvolgende werkzaamheid leiden immers tot aanzienlijke kosten via de verhoogde ziektelast en kans op ziekenhuisopnames. Hierbij moeten we ook de rol van offi-

cina-apothekers belichten, gezien het belang van het patiëntgericht optimaliseren van een therapie. Zeker bij patiënten met veel voorkomende chronische aandoeningen zoals hart- en vaatziekten, diabetes, kanker of longaandoeningen. Daarom heeft niet alleen de FDA en EMA oog voor farmacogenetische ontwikkelingen, er zijn ook nationale en internationale werkgroepen die farmacogenetica naar de klinische praktijk willen helpen vertalen. Op Europees vlak is er ook een stijgend aantal initiatieven om meer burgers te genotypen en om daaruit vloeiende genetische informatie beter in de zorg te integreren. Europa wil deze integratie verbeteren door enerzijds meer burgers te genotypen alsook het gezondheidszorgsysteem te innoveren voor meer data-integratie (European Health Data Spaces EHDS). Binnen de farmaceutische sector pakt EMA dit gericht aan door genetische informatie bij registratie van geneesmiddelen te stimuleren/vereisen.

Implementatie van farmacogenetica in de klinische praktijk

Uit onze studie uitgevoerd in 2019 konden we vaststellen dat de implementatie in de Belgische praktijk nog relatief beperkt is.¹ Nochtans kan farmacogenetica artsen helpen bij het verder personaliseren van de therapie, alsook apothekers bijstaan in het leveren van veilige en effectieve medicamenteuze therapie. Slechts

9 % van de 201 zorgverleners (apothekers, artsen of stagiairs) had patiënten begeleid bij farmacogenetische testen.¹ De meeste zorgverleners hadden beperkte kennis van de belangrijkste farmacogenetica-databases en ook farmacogenetica-bronnen (bv. EMA / FDA-websites) werden zelden geraadpleegd.¹ De kennis van farmacogenetica bij de zorgverleners was ook relatief beperkt en werd significant beïnvloed door hun beroep (apotheker versus arts), praktijkomgeving (ziekenhuis versus eerste lijn) en genetische vooropleiding.¹ Slechts vier op tien zorgverleners had eerder een opleiding omtrent farmacogenetica genoten, ondanks dat drie op vier zorgverleners positieve verwachtingen ten aanzien van farmacogenetica toonden. Aangezien apothekers enthousiaster waren voor farmacogenetica-toepassingen en vaker vooropleiding kregen, kunnen ze een belangrijke rol spelen in het bevorderen van farmacogenetica in de klinische praktijk. Gebrek aan opleiding en bijgevolg het minder vertrouwd zijn met farmacogenetica, blijken belangrijke barrières voor de implementatie in de praktijk.

Verwachtingen van burgers omtrent farmacogenetica

Daarnaast hebben patiënten ook vaak vragen betreffende de kosten inclusief terugbetaling van genetische testen, over de opslag en het delen van dergelijke gevoelige informatie, en over incidentele bevindingen (wat als de genetische test meer onthult dan ik eigenlijk



wou weten). Meer dan twee op drie burgers (79 %) uit onze steekproef was er wel van overtuigd dat farmacogenetica artsen zou kunnen helpen om de juiste medicijnen voor te schrijven.² Echter had minder dan één op drie bevroegde burgers (31 %) vóór ons onderzoek over farmacogenetica of therapie op maat gehoord, en slechts één op vijf deelnemers (22 %) had eerder gehoord van genetische testen die ze bijvoorbeeld zelf via het internet kunnen aankopen (zogenaamde direct-to-consumer (DTC) genetische testen). Niemand had eerder een dergelijke test aangevraagd maar 5 % van de deelnemers zou het wel durven overwegen. Dit staat in contrast tot drie op vier deelnemers (76 %) die een farmacogenetische test zou ondergaan binnen de zorg als deze gedeeltelijk zou worden vergoed, en 90 % als de test volledig wordt vergoed. De bevroegde burgers gaven een duidelijke voorkeur voor dergelijke integratie binnen de gezondheidszorg boven DTC initiatieven. Bijna alle deelnemers (93 %) vertrouwen erop dat hun huisarts het initiatief neemt tot het afnemen van deze testen. Minder dan 1 op de 5 deelnemers (17 %) verkoos een speekseltest thuis boven een bloed- of speekseltest uitgevoerd door hun arts (huisarts of specialist). Twee derde (63 %) van de deelnemers zou de resultaten van hun farmacogenetische test ook met hun apotheker delen, terwijl slechts 6 % de resultaten aan commerciële aanbieders zou toevertrouwen.

Barrières voor implementatie van farmacogenetica

Een beperkte kennis van zorgverleners omtrent farmacogenetica en onduidelijkheid wanneer ze nu best ingezet worden (preventief of na het optreden van een bijwerking bijvoorbeeld), zijn belangrijke struikelblokken in België om genetische informatie binnen het geneesmiddelengebruik te implementeren. Bij het bevroegen van burgers naar hun kennis en verwachtingen omtrent farmacogenetica, koos bijna de helft van de deelnemers (49 %) een vroegere behandeling en preventie van ziekten als belangrijkste voordeel van farmacogenetische testen. Het bewijzen van de veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel werd meestal gerangschikt als respectievelijk tweede en derde keuze. Het aantonen dat een goedkoper geneesmiddel even effectief is als een duur geneesmiddel, was echter het minst belangrijke voordeel volgens de deelnemers aan ons onderzoek terwijl dit mogelijks wel maatschappelijk relevant is. Interessant was ook dat de meeste deelnemers zich meer op hun gemak zouden voelen als ze een geneesmiddel zouden nemen waarvan bewezen is dat het veilig en effectief voor hen is. Deelnemers vonden de directe beschikbaarheid van testresultaten voor hun zorgverleners prima, maar ga-



ven wel aan deze toegang te willen controleren. Hoewel de kans op incidentele bevindingen dan toeneemt, waren deelnemers overtuigd van het bepalen van meerdere relevante genetische factoren in één test. Een minderheid (15 %) maakte zich zorgen omtrent privacy als resultaten in een centraal medisch dossier zouden worden opgeslagen. Samengevat toonden burgers een over het algemeen positieve houding ten opzichte van farmacogenetica ondanks dat het weinig bekend was en ze de multifactoriële aard van therapierespons erkenden. Voor een goede therapierespons hechten vele deelnemers wellicht terecht meer belang aan hun therapietrouw dan aan mogelijke genetische effecten. Maar een genetische test die aantoont dat het geneesmiddel voor die patiënt geschikt is, kan indirect ook wel de therapietrouw bevorderen.

Interpretatie van farmacogenetische testen

Belangrijk is dat onze deelnemers farmacogenetisch onderzoek vooral waardeerden om hun ziekte eerder te behandelen of, idealiter, zelfs te voorkomen. Vroegtijdig chronische complexe ziekten als COPD, diabetes of kanker identificeren, aanpakken of beter nog voorkomen betekent belangrijke gezondheidswinst. Daarnaast kan een verbeterde risicovoorspelling ook niet-farmacologische preventieve strategieën bevorderen, zoals regelmatige gezondheidsmonitoring of gunstige aanpassingen qua levensstijl. Het is echter belangrijk dat patiënten worden voorgelicht over de beperkingen van voorspellende testen. Gezien de interpretatie van een farmacogenetische test begeleiding vereist, kan het zinvol zijn om het gebruik van dergelijke testen maximaal te integreren binnen de gezondheidszorg. De apotheker zou hier zijn rol als begeleider omtrent een optimaal medicatiegebruik op maat van de patiënt verder kunnen opnemen. Net zoals therapierespons zijn veel chronische complexe aandoeningen het gevolg van een combinatie van zowel genetische als omgevingsfactoren. Dergelijke testen bieden inzicht, maar zelden zekerheid, wat moet meegenomen worden bij de interpretatie ervan.

Conclusie

Ter conclusie, ondanks een beperkte kennis van zowel burgers als zorgverleners omtrent farmacogenetica zijn de verwachtingen wel dat het de gezondheidszorg kan verbeteren. Het beperkte vertrouwen van zorgverleners in hun vermogen om farmacogenetische testresultaten te interpreteren onderstreept de noodzaak tot meer opleiding. De integratie van farmacogenetica in de klinische praktijk kan dus bevorderd worden



door het aanbieden van meer opleiding hieromtrent, door regiospecifieke praktische richtlijnen, en door het beschikbaar stellen en eventueel vergoeden van genetische testen binnen de zorg. Daarnaast zal het uitwerken van digitale tools richting zorgverleners – bij voorkeur geïntegreerd in hun software en geënt op bestaande farmacogenetische databases – noodzakelijk zijn. Die tools ondersteunen de zorgverleners om onderbouwde beslissingen te nemen op basis van het farmacogenetisch profiel van een patiënt in kader van zijn of haar medicatiebewaking. Samen met de initiatieven om meer burgers te genotyperen en grootschalig onderzoek naar het verder personaliseren van therapie, zal farmacogenetica in de apotheek de komende jaren een steeds belangrijkere tool vormen om mee de veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen te verhogen.

Prof. dr. apr. Lies Lahousse

Faculteit Farmaceutische Wetenschappen:
departement Bioanalyse - Eenheid
Farmaceutische Zorg (UGent)

Referenties

- 1 Edris A, Vanoverschelde A, Bushaj P, Van Nieuwerburgh F, Lahousse L. Pharmacogenetics in clinical practice: current level of knowledge among Flemish physicians and pharmacists. *Pharmacogenomics J.* 2021 Feb;21(1):78-84. doi: 10.1038/s41397-020-00180-x.
- 2 Edris A, Callier E, Lahousse L. Precision medicine from a citizen perspective: a survey of public attitudes towards pharmacogenomics in Flanders. *BMC Med Genomics.* 2022 Sep 12;15(Suppl 3):193. doi: 10.1186/s12920-022-01308-7.
- 3 Swen, Jesse J., et al. "A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study." *The Lancet* 401.10374 (2023): 347-356.
- 4 Meyer, Urs A. Pharmacogenetics—five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Reviews Genetics*, 2004, May 9: 669-676.