



FARMACOGENETICA IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

Door Elise Ringeling

Met farmacogenetica kunnen patiënten zoals mevrouw De Bruijn een persoonlijk medicijnadvies krijgen, afgestemd op hun DNA. Het zal in de toekomst een steeds grotere rol spelen in de apotheek. Het is daarom belangrijk om hier goede uitleg over te kunnen geven aan de patiënt.

Mevrouw De Bruijn komt naar de apotheek om haar medicijn tegen depressie op te halen: nortriptyline. Ze laat ook een pasje zien, wat ze haar DNA-paspoort noemt. De arts had dit voor haar aangevraagd. Ze vraagt aan de apothekersassistent of ze haar kan uitleggen wat al die letters en cijfers betekenen en waarom ze eigenlijk zo'n pasje heeft.

De apothekersassistent legt uit dat het paspoort nuttig is, omdat het medicijngebruik aangepast kan worden aan haar DNA.

Dit persoonlijke medicijnadvies kan veel bijwerkingen voorkomen. De assistente legt de resultaten vast in het apotheekinformatiesysteem (AIS).

Bij het aanschrijven van nortriptyline verschijnt een bewakingssignaal: de patiënt heeft een verminderde activiteit van het enzym CYP2D6. Dit speelt een belangrijke rol bij de afbraak van bepaalde medicijnen, zoals nortriptyline. De patiënt kan daardoor meer last hebben van bijwerkingen. Na doorvragen blijkt mevrouw De Bruijn inderdaad al sinds het begin last te hebben van een droge mond,

duizelig zijn en verstopping. Na overleg met apotheker en voorschrijver wordt de dosering verlaagd. Na een paar weken komt mevrouw De Bruijn terug in de apotheek. Ze heeft sinds de dosisverlaging geen bijwerkingen meer gehad en bedankt de assistente voor de uitleg over het DNA-paspoort.

Dit voorbeeld laat zien dat het genetisch profiel invloed heeft op medicijnen en dat je als apothekersassistent een belangrijke rol kan hebben bij de begeleiding van de patiënt. Op het DNA-pasje van mevrouw De Bruijn staat welke genen van mevrouw De Bruijn invloed hebben op medicijngebruik. Onderzoek heeft laten zien dat aanpassing van medicijnen aan het genetisch profiel van de patiënt voor 30% minder bijwerkingen kan zorgen.

FARMACOGENETISCHE TEST

DNA bestaat uit genen: stukjes DNA met informatie over erfelijke eigenschappen. Ieder mens heeft ander DNA en dus ook andere genen. Dit noemen we ook wel een ander genetisch profiel. Daarom reageert niet

iedere patiënt op dezelfde manier op hetzelfde medicijn. Verschillen in het DNA kunnen ervoor zorgen dat bij de ene patiënt een medicijn snel wordt afgebroken en bij de andere patiënt juist langzaam. Een afwijkend genetisch profiel kan daardoor invloed hebben op de werking en bijwerkingen van een medicijn. Als een genetisch profiel bekend is, kan hiermee rekening gehouden worden. Het profiel wordt bepaald door een farmacogenetische test. Voor deze test is een beetje bloed of wangslimvlies nodig. De resultaten van deze test kunnen terechtkomen in een DNA-paspoort. Dit paspoort kan helpen bij de juiste medicijnkeuzes, zoals vermijden van bepaalde medicijnen, een dosisverhoging of -verlaging.

PERSOONLIJK MEDICIJNADVIES

Als de apotheker of huisarts denkt dat de werking of bijwerkingen van een medicijn kan veranderen door een afwijkend genetisch profiel, kan deze een farmacogenetische test aanvragen. Soms vraagt een arts voor start van de behandeling een test aan, zodat gekeken kan worden of de behandeling geschikt is voor de patiënt. Zo kan medicijnadvies op maat gegeven worden aan de patiënt, in plaats van iedere patiënt op dezelfde manier te behandelen. De resultaten van zo'n test worden vertrouwelijk behandeld. Een test kan alleen worden afgenomen met toestemming van de patiënt en alleen zorgverleners krijgen de resultaten. Zorgverzekeraars krijgen geen toegang tot de uitslagen van de test.

VERSCHILLENDE CATEGORIEËN (FENOTYPES)

Met de resultaten van een farmacogenetisch onderzoek kun je mensen indelen in verschillende categorieën. Deze categorieën zeggen iets over hoe de genen van deze persoon werken en worden ook wel fenotypes genoemd. Er bestaan vier categorieën met een verschillend effect op medicijnen. *Normal metabolizers* (NM) zijn de categorie

mensen met een normaal werkend enzym: de meeste mensen hebben deze vorm. Het lichaam zal het medicijn goed afbreken en er zijn – op basis van farmacogenetica – geen dosisaanpassingen nodig. Als een patiënt een ander profiel heeft kan dit aanleiding zijn voor aanpassing van de dosering. In sommige gevallen kan het er zelfs toe leiden dat het medicijn helemaal niet gegeven wordt en dat een alternatief moet worden gezocht.

Iemand die *ultrarapid metabolizer* (UM) is, breekt een medicijn sneller af dan normale mensen. Dit kan als gevolg hebben dat er zoveel van het medicijn wordt afgebroken dat het niet een goede spiegel bereikt en daarom onvoldoende werkt. De patiënt wordt dan onderbehandeld.

Bij andere patiënten die *intermediate metabolizer* (IM) of *poor metabolizer* (PM) zijn, is het effect tegenovergesteld. Het medicijn wordt langzamer omgezet dan normaal, waardoor het langer en in hogere doseringen in het lichaam blijft. Dit kan voor bijwerkingen zorgen.

NORTRIPTYLINE

In het voorbeeld krijgt mevrouw De Bruijn het antidepressivum nortriptyline voorgeschreven. Het enzym CYP2D6 zorgt ervoor dat nortriptyline kan worden afgebroken en uitgescheiden door het lichaam. Dit zijn de gevolgen van verschillende fenotypes op het gebruik van nortriptyline:

- **UM:** CYP2D6 werkt veel sneller. Nortriptyline zal sneller worden afgebroken, waardoor de hoeveelheid in het bloed lager is dan normaal. Dit betekent dat het medicijn minder goed zou kunnen werken. Verhoog de dosering.
- **IM:** CYP2D6 werkt niet goed. De hoeveelheid nortriptyline in het bloed zal daarom hoger zijn dan normaal. De patiënt kan last hebben van bijwerkingen, zoals verstopping, droge mond, misselijk voelen en duizelig zijn. Verlaag de dosering.

- **PM:** het enzym CYP2D6 werkt veel minder goed of zelfs helemaal niet. Bij gewone doseringen kan de hoeveelheid nortriptyline in het bloed al hoger zijn dan normaal, omdat het minder snel wordt afgebroken. De patiënt zal daardoor meer last hebben van bijwerkingen. Verlaag de dosering.

DNA-PASPOORT

Figuur 1 laat een voorbeeld te zien van een DNA-paspoort. Hier staan alle enzymen waarop getest is met de uitslagen. De gekleurde vierkantjes geven aan of het resultaat normaal is (groen) of afwijkend (geel, rood of roze).

Bij de uitslag staan sterretjes, cijfers en letters (bijvoorbeeld *1/*5). Dit is de omschrijving van de genetische afwijking. Het menselijk DNA bestaat uit 23 paar chromosomen met op elk chromosoom ongeveer 20.000 genen. Een voorbeeld is het gen waarop de genetische code voor CYP2D6 vastligt. De nummers verwijzen naar de volgorde waarin de betreffende ontdekking van de afwijking is vastgesteld. In het paspoort worden soms andere woorden gebruikt, zoals intermediair, non-expressor en gevoelig. Intermediair komt overeen met het type IM. Non-expressor betekent dat het enzym niet werkt en komt overeen met het type PM. Opvallend is dat dit bij het enzym CYP3A5 het meest voorkomende type is. Gevoelig houdt in dat een patiënt een verhoogde gevoeligheid heeft voor sommige medicijnen, waardoor er meer bijwerkingen

kunnen optreden. De frequentie zegt iets over hoe vaak dat type voorkomt in de bevolking. In de laatste kolom staat een opsomming van alle genetische afwijkingen waar de patiënt op getest is.

VASTLEGGEN

De uitslagen zijn vast te leggen in het AIS op dezelfde manier als contra-indicaties. In het scherm met contra-indicaties kan het juiste enzym met bijbehorende uitslag (PM, IM, NM of UM) worden geselecteerd. Als de uitslag eenmaal is vastgelegd als contra-indicatie, zal het systeem hierop bewaken en adviezen geven over een eventuele dosisaanpassing.

Apothekersassistenten zullen steeds vaker vragen krijgen aan de balie over farmacogenetica. Goede uitleg geven aan de patiënt is dan heel belangrijk. Soms kunnen mensen negatieve gedachten hebben over genetica, helemaal in combinatie met medicijnen. Met begrijpelijke informatie kun je uitleggen dat farmacogenetica gaat over het eigen lichaam, en hoe medicijnen daar het beste werken. Op die manier kunnen bijwerkingen en onvoldoende effect voorkomen worden. Het DNA-paspoort is ingewikkeld, maar door duidelijke uitleg te geven aan de patiënt kan je hier als apothekersassistent je meerwaarde laten zien. <

Elise Ringeling is apotheker medicatiebewaking bij Stichting Health Base.

Naam: Erasmus MC test		Geb. Datum: 01-01-1999		
BSN:		Uitgifte: 20-10-2023		
Gen	Uitslag	Activiteit	Freq. ¹	Getest op
CYP1A2	*1/*1F	Normaal	45%	*1F, *1C, *1K, *1L
CYP2B6	*1/*6	Intermediair	25%	*6, 18
CYP2C9	*3/*3	Traag	2-4%	*2-6, 11
CYP2C19	*17/*17	Ultrasnel	3-7%	*2-10, *17
CYP2D6	*1/*5	Intermediair	35-45%	*2-10, 12, 14, 17, 29, 41, 114, xN, H ²
CYP3A4	*1/*22	Intermediair	10-15%	*2, 3, 6, 12, 17, 18, 20, 22
CYP3A5	*3/*3	Non-Expressor	75-85%	*3, *6, *7, *8, *9
VKORC1	-1639AA	Gevoelig	20%	-1639G>A
SLCO1B1	*1/*1	Normaal (521TT)		*5 (521T>C)
DPYD	*1/*1	DPD AS 2		*2A, *7, *13, 2846A>T, 1236G>A
TPMT	*1/*3A	Intermediair	11%	*2, *3A, *3B, *3C

¹ Frequentie in de bevolking

Figuur 1. Voorbeeld van een DNA-paspoort.