



GENOTYPERING WERKT
EN IS NIET DUUR, ZEGT HOOGLERAAR
FARMACOGENETICA RON VAN SCHAIK



‘Weten dat het kan is belangrijk’

Medicijnen helpen niet bij iedereen even goed, sterker nog: mensen kunnen er zieker van worden en soms zelfs door overlijden. Genotypering voorafgaand aan therapie kan dat voorkomen, maar wordt nog onvoldoende toegepast. Dat is niet ethisch, vindt hoogleraar farmacogenetica Ron van Schaik.

TEKST MALOU VAN HINTUM BEELD LARS VAN DEN BRINK

Vraag Ron van Schaik, buitengewoon hoogleraar farmacogenetica en laboratoriumsPECIALIST klinische chemie in het Erasmus MC, naar de noodzaak van genotyperingen bij het voorschrijven van medicatie en hij is niet te stuiten. Sinds 2005

verzamelt hij als lid van de KNMP-werkgroep systematisch farmacogenetische informatie over geneesmiddelen. Inmiddels is voor meer dan honderd veelgebruikte geneesmiddelen op farmacogenetica.nl in overzichtelijke tabellen te vinden wat artsen en apothekers moeten weten over farmacogenetica als ze een geneesmiddel voorschrijven. Deze groep, internationaal bekend als de Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG), geldt wereldwijd naast het Amerikaanse Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) als dé autoriteit op het gebied van farmacogenetica. Waar een klein land groot in kan zijn.

Waarom is genotypering bij medicatie belangrijk?

‘We schrijven op dit moment medicijnen voor met het idee dat iedereen die op dezelfde manier afbreekt. Maar dat is niet zo. We weten dat er een samenhang is tussen effect, bloedspiegel en dosering. We snappen ook dat een patiënt met een slechte nierfunctie soms een lagere dosering moet hebben, want anders heb je mogelijk een te hoge bloedspiegel en dus meer kans op bijwerkingen. Maar er is onvoldoende aandacht voor de genetische aanleg om geneesmiddelen af te breken.’

‘Binnen de lever zijn de cytochroom P450-enzymen betrokken bij de afbraak van tachtig procent van onze medicatie. Eén ervan, het cytochroom 2D6 (CYP2D6) is betrokken bij de afbraak van twintig procent van de voorgeschreven geneesmiddelen. Maar niet iedereen heeft dezelfde enzymactiviteit. Vijf tot tien procent van de mensen blijkt dat CYP2D6 helemaal niet te hebben. Als je

‘We schrijven op dit moment medicijnen voor met het idee dat iedereen die op dezelfde manier afbreekt’

deze patiënten een standaarddosering geeft, ben je dus aan het overdoseren. Met een hoger risico op bijwerkingen. Vijf tot zeven procent van alle ziekenhuisopnames is toe te schrijven aan bijwerkingen door medicatie. Door genotypering van enzymen kun je van tevoren in kaart brengen wie zo'n risico heeft. Ik vind het daarom niet ethisch om medicatie voor te schrijven zonder dat een patiënt een DNA-paspoort heeft.’

Voor welke medicijnen wordt genotypering het meest aangevraagd?

‘We krijgen momenteel twintigduizend farmacogenetica-aanvragen per jaar, en dat aantal groeit elk jaar. De helft van die aanvragen betreft antidepressiva. Die zijn lastig te doseren: meestal duurt het vier tot zes weken voordat een patiënt goed is ingesteld. En soms moet een patiënt daarna alsnog switchen van medicatie. DNA-informatie kan die insteltijd aanzienlijk verkorten. Dat is in het belang van de patiënt en van de behandelaar, en maatschappelijk kunnen mensen weer sneller meedoen.’

Zijn er medicijnen waarvoor genotypering extra belangrijk is?

‘CYP2D6 speelt met name een rol bij de afbraak van antidepressiva, antipsychotica, bètablokkers en tamoxifen. Bij antidepressiva krijg je bijwerkingen omdat je het medicijn niet goed kunt afbreken. Bij tamoxifen zorgt dit enzym juist voor activatie van het geneesmiddel. Als je het CYP2D6 mist, zul je dus een minder goede anti-kankerwerking hebben. Voor de pijnstillers tramadol en codeïne geldt hetzelfde: ook die moeten geactiveerd worden door het CYP2D6. Dat betekent dat ze bij vijf tot tien procent van de mensen niet goed werken.

‘Een ander belangrijk enzym is het cytochroom 2C19 (CYP2C19). Dat speelt een belangrijke rol bij de activering van clopidogrel, een antistollingsremmer die veel wordt voorgeschreven na bijvoorbeeld een beroerte of een hartinfarct. Twee tot drie procent van de blanke bevolking mist dit enzym, en tien tot elf procent van de Aziatische bevolking. Ook dit defect ligt in het DNA, en is dus van tevoren eenvoudig met een DNA-test vast te stellen. Neem je het genotype bij het voorschrijven van dit middel niet mee, dan hebben deze mensen een hoger risico om opnieuw een beroerte of hartinfarct te krijgen of om te overlijden als gevolg van ineffectieve therapie. Inmiddels is het nu min of meer standaard care dat bij het voorschrijven van clopidogrel eerst een CYP2C19 DNA-analyse wordt gedaan, zodat de patiënten een veilige behandeling krijgen.

‘Een derde enzym tenslotte - DPD - is belangrijk voor patiënten die worden behandeld met capecitabine, een



medicijn dat onder meer wordt voorgeschreven bij darmkanker en borstkanker. Het gen dat daarbij hoort is het DPYD. Ook hier leiden DNA-varianten in de bevolking bij sommige patiënten tot een verlaagde DPD-activiteit. Daardoor kunnen ernstige bijwerkingen optreden en kunnen patiënten overlijden als gevolg van de therapie. Wanneer je op voorhand de dosering halveert voor mensen met deze DNA-variant, verlaag je het risico op toxiciteit aanzienlijk. Inmiddels behandelen in Nederland oncologen hun patiënten pas met capecitabine als er eerst zo'n DPYD-genotypering is gedaan.'

Zijn alle medisch specialisten zo enthousiast?

'Het heeft tijd nodig. Neem azathioprine, dat wordt gebruikt in de dermatologie en bij de ziekte van Crohn.

'DNA-informatie kan de insteltijd aanzienlijk verkorten. Dat is in het belang van de patiënt en van de behandelaar'



Het wordt omgezet door het enzym TPMT. Dit enzym ontbreekt bij 0,3 procent van de bevolking, en bij tien procent is het maar voor vijftig procent actief. Patiënten kunnen daardoor ernstige bijwerkingen krijgen, en zelfs overlijden als gevolg van de therapie. Geef je deze mensen de helft van de dosering, dan is dat voldoende om hen goed te behandelen, zonder een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen. Deze benadering met genotypering is zelfs kostenbesparend. Toch is de invoering nog niet overal gemeengoed. Inmiddels zie je wel dat mensen ook in de kliniek steeds meer wennen aan het gebruik van DNA-informatie bij het voorschrijven van medicatie. Naarmate die acceptatie groeit, zal het steeds gemakkelijker worden om ook genotypering toe te passen.’

Welke hobbels moet u nog nemen?

‘Als we binnen de oncologie kijken naar de DPYD-genotypering, dan is die inmiddels door bijna iedereen geaccepteerd. Maar over CYP2C19 en clopidogrel zijn de cardiologen en de neurologen nog wel kritisch. Ik realiseer me heel goed dat medisch specialisten van allerlei kanten informatie krijgen die de behandeling van patiënten mogelijk kan verbeteren. Om te kunnen beslissen waar je precies op moet inzetten, zijn een goede argumentatie en bewijsvoering essentieel. Maar wat de één voldoende bewijs vindt, kan een ander te mager vinden.’

‘Over CYP2C19 en clopidogrel verschenen in 2009 diverse studies in onder meer de New England Journal en The Lancet. Die lieten zien dat er een hoger risico is op ernstige bijwerkingen en overlijden als een patiënt met clopidogrel het CYP2C19-enzym mist. De FDA nam dit in 2012 op als officiële waarschuwing in de bijsluiters van clopidogrel. In 2015 vond de European Society of Cardiology toch dat er nog onvoldoende bewijs was om CYP2C19-genotypering in te voeren. Pas in 2019 is die richtlijn aangepast. Dat is dus tien jaar na de eerste publicaties.’

Spelen financiële afwegingen ook een rol?

‘Er is al meer dan twintig jaar discussie over CYP2D6 en tamoxifen. Apothekers en klinisch farmacologen zeggen “als je het CYP2D6-enzym mist, pas dan de dosering van tamoxifen aan van 20 milligram naar 40 milligram per dag”. De European Society of Medical Oncology stelt dat er nog onvoldoende bewijs is voor CYP2D6-genotypering bij tamoxifen in de klinische praktijk. Die controverse is niet fijn voor de patiënt. Je praat over 180 euro voor een 2D6-test die wordt vergoed door de verzekeraar. De relatieve kosten vallen op de totale dbc borstkanker dus

‘Zie het als een extra stukje van de puzzel voor het leveren van medicatie op maat’

erg mee. Als je daarmee weet of iemand wel voldoende metaboliet voor het activeren van tamoxifen aanmaakt, dan zou je dat mijns inziens moeten doen.

‘Het valt wel op dat de toepassing van genotypering gemakkelijker gaat als het geneesmiddel heel duur is. Zo is er voor actieve secundaire multiple sclerose (SPMS) een nieuw, duur middel op de markt: siponimod. De fabrikant heeft aangegeven dat voor het juiste gebruik een CYP2C9-genotypering noodzakelijk is, en dat gebeurt dan ook. Zo’n CYP2C9-test kost 80 euro, en dat valt goed weg tegen de kosten van het geneesmiddel. Hetzelfde geldt voor eliglustat, een middel dat wordt voorgeschreven bij de ziekte van Gaucher, waarvoor de fabrikant een CYP2D6-genotypering noodzakelijk vindt. Dus als het gaat om dure geneesmiddelen voor een kleine groep patiënten, wordt farmacogenetica gemakkelijker ingezet.’

Wat moeten specialisten weten die twifelen aan het belang van genotypering voor het voorschrijven van de juiste (dosering van) medicatie?

‘Er bestaat inmiddels heel veel bewijs voor diverse gen-geneesmiddelcombinaties; het wordt steeds meer toegepast en je kunt de patiënt hier echt mee helpen. Zie het als een extra stukje van de puzzel voor het leveren van medicatie op maat, naast bloedspiegels meten en patiënten bevragen op bijwerkingen.’

‘Vergeet niet: farmacogenetica is niet heel duur – ongeveer 80 euro per test. Het wordt meestal vergoed door de verzekeraar, is gemakkelijk aan te vragen bij zestien laboratoria in Nederland en het resultaat is er binnen één tot twee weken. Voor het enzym CYP2C19 zelfs binnen 24 uur. Bovendien zijn doseringsadviezen op basis van genotype bij elke apotheek te verkrijgen. Medisch specialisten kunnen zien of er in hun vakgebied een mogelijke toepassing is, en zo ja, dan kunnen ze overleggen of die genotyperingen ook daadwerkelijk kunnen worden ingezet. Weten dat het kan is belangrijk: awareness, daar gaat het om.’