

Te vroeg voor farmacogenetica in de psychiatrische praktijk? Implementatie is volop gaande

R. VAN WESTRHENEN, P.M. BET, M. VAN WEELDEN, R.H.N. VAN SCHAIK



In het meinumnummer van dit tijdschrift stond Vinkers (2019) in een opinieartikel stil bij de positie van de farmacogenetica in de psychiatrie. Hij stelde dat het nog te vroeg is voor farmacogenetica in de psychiatrische praktijk. Echter, enkele stellingen uit het artikel verdienen nuancering.

In Nederland zijn er bijvoorbeeld op dit moment al 16 niet-commerciële, ISO-gekwalficeerde laboratoria (www.farmacogenetica.nl) waar farmacogenetische bepalingen worden uitgevoerd. Op het Erasmus MC werden in 2018 al 9000 genotyperingen aangevraagd wegens problemen met psychiatrische medicatie, en dit aantal neemt per jaar toe. In 2005 werd een Nederlandse werkgroep Farmacogenetica geformeerd vanuit de KNMP, die dosisaanpassingen adviseerde op basis van een systematische analyse van alle beschikbare literatuur. Daarbij werd een scoresysteem van bewijsniveau alsmede voor klinische impact gehanteerd. Deze werkgroep bestaat uit 15 professionals zonder commerciële belangen, onder wie diverse (ziekenhuis)apothekers, een huisarts, een internist en klinisch chemici. Wat betreft psychofarmaca concludeerde de werkgroep voor een aantal middelen dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is om op basis van genotype alternatieve doseringen voor te stellen. Deze adviezen zijn wereldwijd overgenomen vanwege de gedegen wetenschappelijke onderbouwing (<https://cpicpgx.org/>, <https://www.nhg.org/standpunten/nhg-standpunt-farmacogenetica>).

Dit alles geeft aan dat de toepassing in de psychiatrie al volop gaande is. Stellen dat 'het nog te vroeg is voor farmacogenetica', met de implicatie dat deze veelbelovende toepassing nog niet moet worden gebruikt, doet geen recht aan de dagelijkse praktijk. Er is behoefte aan een richtlijn die aangeeft wanneer en waar farmacogenetica in de klinische praktijk goed kan worden ingezet, juist ook om overdiagnostiek te voorkomen.

Huidige stand van de literatuur

Specifiek voor de klinische evidentie voor de psychiatrische praktijk verrichtte een aantal experts, onder wie diverse psychiaters, een evaluatie van alle beschikbare

literatuur tot december 2017 in het kader van de conceptrichtlijn farmacogenetica in de psychiatrie (NVvP 2018). De focus lag op klinische studies bij psychiatrische patiënten, met gevalideerde klinische uitkomstmaten voor depressieve stoornissen, angststoornissen en psychotische stoornissen en/of bijwerkingen. Met name werd gezocht naar gerandomiseerde studies waar prospectief werd gegenotypeerd.

Vinkers noemt 4 publicaties die zouden aangeven dat we nog niet klaar zijn voor farmacogenetica in de psychiatrie. Deze artikelen zijn volgens ons echter geen goede weergave van de huidige wetenschappelijke basis: er is meer gepubliceerd. Bovendien: alle 4 de genoemde studies lieten een positieve uitkomst zien voor genotypering vóór het instellen van farmacotherapie bij patiënten met een depressieve stoornis (Hall-Flavin e.a. 2012; 2013; Winner e.a. 2013; Singh 2015). Een deel van deze studies is uitgevoerd door/met steun van commerciële laboratoria in de VS. Dit mag kritisch bezien worden, en het staat ook vermeld in de bewuste artikelen, maar het gaat te ver om bij voorbaat deze studies als onwaar te bestempelen. Immers, nieuwe geneesmiddelen die door de farmaceutische industrie op de markt worden gebracht, worden ook ondersteund door studies die door diezelfde farmaceutische industrie zijn betaald. En die gegevens vormen de basis voor toelating van een geneesmiddel tot de markt.

Inmiddels zijn er meer studies dan de genoemde 4 die positieve klinische effecten van farmacogenetica laten zien (Perez e.a. 2017; Bradley e.a. 2018; Greden e.a. 2019). Een meta-analyse uit 2019 laat opnieuw zien dat doseren op basis van genotype wel degelijk loont: de kans op respons is een factor 1,71 hoger (95%-BI: 1,17-2,48; $p = 0,005$) indien er gedoseerd wordt op basis van farmacogenetica (Bousman e.a. 2019).

Daarnaast is het belangrijk te beseffen dat alle doseraanpassingen op basis van verminderd metabolisme (door bijv. een interactie met andere geneesmiddelen) of op basis van verminderde eliminatie (door bijv. een verminderde nierfunctie) enkel worden onderbouwd door farmacoki-

netische studies en niet door gerandomiseerde trials. Het is duidelijk dat de klinische relevantie van vooraf genotyperen nog niet is bewezen in prospectief gerandomiseerde dubbelblinde studies van voldoende grootte, zoals Vinkers stelt, maar doseringsaanpassingen op basis van genotypering mogen wel gerekend worden tot rationele farmacotherapie.

Implementatie

Ondanks alle inmiddels beschikbare informatie is er op dit moment nog niet voldoende bewijs voor grootschalige implementatie van genotypering vóór de start van medicatie in de psychiatrie. Wij zijn echter, samen met de KNMP, CPIC en NHG, wel van mening dat er inmiddels zoveel bewijs ligt dat men het uitvoeren van farmacogenetica zeker kan overwegen bij de behandeling van individuele patiënten die problemen ervaren met psychofarmaca door ernstiger bijwerkingen of ineffectiviteit. In Nederland hebben we de kennis, technische mogelijkheden en praktische doseringsadviezen om dit te doen. Het is aan de arts om te bepalen welke medicatieadviezen hij/zij overneemt in de context van zijn/haar specifieke patiënt, precies zoals ook nu gebeurt bij de behandeling van patiënten. Belangrijk is dat de zorgverzekeraars farmacogenetica vergoeden indien er een medische indicatie is, zoals bijwerkingen en/of ineffectiviteit bij farmacogenetisch relevante geneesmiddelen.

Therapeutic drug monitoring

Wat betreft toepassing van bloedspiegelbepalingen (*therapeutic drug monitoring*, TDM) merken we op dat farmacogenetica alleen een bloedspiegel kan voorspellen op basis van de dosering. We zijn het eens met de stelling dat een meting altijd accurater zal zijn dan een voorspelling. Echter, die TDM-metingen zijn wel achteraf. De kracht van farmacogenetica is dat bij de aanvang van therapie al medicatieadviezen beschikbaar zijn en dat deze ook in theorie informatie oplevert hoe om te gaan met andere psychofarmaca en somatische medicatie. Farmacogenetica sluit TDM geenszins uit: het is een aanvulling om eerder op een beter passend middel te komen voor de individuele patiënt, in de best passende dosering. Dit bespaart de patiënt ellende, bespaart de behandelaar tijd en kan in een klinische setting de opnameduur verkorten.

Scholing

Voor een juiste interpretatie van het farmacogenetisch profiel is scholing nodig. In de door Vinkers genoemde casusbeschrijving van Rahman e.a. (2017) wordt een patiënt een behandeling met clozapine ontraden op grond van de aanwezigheid van DNA-varianten in de dopamine 2-receptor, terwijl juist voor bepaling van dit gen geen

AUTEURS

ROOS VAN WESTRHENEN, psychiater en klinisch farmacoloog, Parnassia Psychiatrisch Instituut, Amsterdam en afd. Psychiatrie, Maastricht University, Maastricht, en voorzitter werkgroep Multidisciplinaire richtlijn farmacogenetica in de psychiatrie.

PIERRE BET, ziekenhuisapotheker/ klinisch farmacoloog, Klinische Farmacologie en Apotheek, Amsterdam UMC, Locatie VUmc, Amsterdam.

MARGA VAN WEELDEN, apotheker, Apotheek Ermel, Ermelo.

RON VAN SCHAİK, hoogleraar Farmacogenetica, afd. Klinische Chemie, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam.

Alle auteurs zijn lid van de werkgroep Multidisciplinaire richtlijn farmacogenetica in de psychiatrie.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. R. van Westrhenen, Polikliniek Farmacogenetica, Parnassia Groep/PsyQ, Overschiestraat 57, 1062HN Amsterdam.

E-mail: r.vanwestrhenen@psyq.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-9-2019.

TITLE IN ENGLISH

Too early for pharmacogenetics in psychiatric practice? Implementation is in full swing

goede wetenschappelijke evidentie is en er geen doseringsadviezen voorhanden zijn. Dit voorbeeld illustreert het belang van goede scholing en nascholing van voorschrijvers en apothekers.

Farmacogenetica is reeds een vast onderdeel in de opleiding van huisartsen en apothekers en zou ook een vaste plaats verdienen in het curriculum van de psychiater. De aanwezigheid van commerciële partijen die genotypering (met minder onderbouwde adviezen) direct aan patiënten aanbieden, maakt de noodzaak van farmacogenetische kennis bij zorgprofessionals actueel. Nederland loopt internationaal voorop en is het enige land ter wereld waar men in elke apotheek binnen kan lopen voor onderbouwd medicatieadvies op basis van een farmacogenetisch profiel voor meer dan 90 geneesmiddelen, waaronder vele psychofarmaca. Tevens zijn er al initiatieven om deze onderbouwde individuele farmacogenetische adviezen beschikbaar te maken voor patiënten (<https://mijndna.medicatiepas.nl>).

Het is dus hoog tijd voor een richtlijn met daarin een betrouwbaar overzicht van: 1. de huidige stand van zaken, 2. een aanbeveling voor de praktijk over welke bepalingen wel en niet zinvol zijn en 3. een overzicht van de beschikbare expertisecentra voor het verkrijgen van meer informatie en contact voor overleg.

Conclusie

Wij concluderen dat farmacogenetica reeds een plaats in de huidige psychiatrische klinische praktijk aan het innemen is en een potentieel veelbelovende diagnostische toepassing is om de zorg voor onze psychiatrische patiënten te verbeteren. Laten we werken aan een goede manier van implementatie van farmacogenetica in de psychiatrie, met alle betrokkenen en met oog voor de potentie van deze nieuwe vorm van diagnostiek, zonder onze ogen te sluiten voor de zaken die nog verbeterd kunnen worden.

LITERATUUR

- Bousman CA, Arnandjelevic K, Mancuso SC, Eyre HA, Dunlop BW. Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacogenomics* 2019; 20: 2018-0142.
- Bradley P, Shiekh M, Mehra V, Vrbicky K, Layle S, Olson MC, e.a. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *J Psychiatr Res* 2018; 96, 100-7.
- Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ, Thase ME, Dunlop BW, DeBattista C, e.a. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res* 2019; 111: 59-67.
- Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, Jordan JJ, Nesheim RS, Snyder KA, e.a. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. *Transl Psychiatry* 2012; 2: e172.
- Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, Carhart JM, Proctor B, Snyder, e.a. Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23: 535-48.
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Conceptrichtlijn farmacogenetica in de psychiatrie. Utrecht: NVvP; 2018.
- Perez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Saez-Navarro C, e.a. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 250.
- Rahman T, Ash DM, Lauriello J, Rawlani R. Misleading guidance from pharmacogenomics testing. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 922-4.
- Singh AB. Improved antidepressant remission in major depression via a pharmacokinetic pathway polygene pharmacogenetic report. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015; 13: 150-6.
- Vinkers CH. Te vroeg voor farmacogenetica in de psychiatrische praktijk. *Tijdschr Psychiatr* 2019; 61: 298-300.
- Winner JG, Carhart JM, Altar CA, Allen JD, Dechairo BM. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. *Discov Med* 2013; 16 (89): 219-27.