

# FARMACOGENETICA EN DE APOTHEKER



APOTHEKERSORGANISATIE

# FEITEN

- ▶ Farmacogenetica is het onderzoeksgebied naar de **genetische variaties** die de **geneesmiddelenrespons** en **bijwerkingen** kunnen beïnvloeden. Hoe een patiënt reageert op een medicijn, hangt af van de **activiteit van bepaalde enzymen**.
- ▶ De activiteit van enzymen kan in **4 categorieën of fenotypen** vallen, van zeer laag naar zeer hoog:
  - 1 **PM** = Poor metabolizer
  - 2 **IM** = Intermediate metabolizer
  - 3 **EM** = Extensive metabolizer (ook wel Normal Metabolizer, NM)
  - 4 **UM** = Ultrarapid metabolizer
- ▶ **Patiëntinformatie** over farmacogenetica is te vinden op [apotheek.nl/genen](http://apotheek.nl/genen).
- ▶ Ongeveer **95%** van de patiënten heeft een **afwijkend genetisch profiel**.
- ▶ Nederland is **wereldwijd voorloper** op het gebied van farmacogenetica.
- ▶ De KNMP-werkgroep Farmacogenetica van het **Geneesmiddel Informatie Centrum** heeft sinds 2005 voor meer dan **90 geneesmiddelen** adviezen opgesteld. 30 hiervan worden regelmatig voorgeschreven in de eerste lijn.
- ▶ De adviezen zijn **beschikbaar in de voorschrijfsystemen** van artsen en de (ziekenhuis)apothekeninformatiesystemen.
- ▶ Binnen de farmacogenetica belangrijke enzymen zijn **CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9**.



# HUIDIGE STATUS FARMACOGENETICA EN DE APOTHEKER

De huidige behandelingen en het geneesmiddelgebruik zijn gebaseerd op grote populatieonderzoeken. Er wordt nog onvoldoende rekening gehouden met de **individuele kenmerken van patiënten**, zoals het **genetisch profiel**. Terwijl op basis van beschikbare studies, ervaringen en mechanismen beredeneerd kan worden dat farmacogenetica klinisch relevant is.

Binnen de **eerste lijn** krijgen apothekers op steeds meer locaties toegang tot labwaarden en farmacogenetische parameters kunnen via het LSP uitgewisseld worden. Van een brede landelijke toepassing van farmacogenetica in de eerste lijn is nog geen sprake, maar de praktijk wijst uit dat het aantal **farmacogenetische testen toeneemt**. Openbaar apothekers zijn zich meer en meer bewust van de mogelijkheden van farmacogenetica. Zij spelen een belangrijke rol in de **advisering van voorschrijvers** en in de medicatiebewaking.

In de **tweede lijn** hebben ziekenhuisapothekers **wel toegang tot de labwaarden** en het merendeel van de ziekenhuisapothekers is **goed bekend met farmacogenetica** en de advisering hiervan, veelal in combinatie met *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM). De proactieve rol bij het aanvragen voor farmacogenetische testen door de ziekenhuisapotheker is in ontwikkeling.

**‘PATIËNTEN WAARDEREN HET  
ENORM ALS HUN APOTHEKER  
MEEDENKT OM MEDICATIE NOG BETER  
OP DE PERSOON AF TE STEMMEN.’**

**Geertje Tuijp,**  
openbaar apotheker



**STAATSCOURANT**

Officiële uitgave van het Koninkrijk der Nederlanden sinds 1814.

Nr. 18918  
10 juli  
2013

**Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 2 juli 2013 (kenmerk 125176-105466-GMT), houdende wijziging van de Regeling Geneesmiddelenwet betreffende de uitwisseling van laboratoriumgegevens en de vermelding van de reden van voorschrijven**

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,  
Gelet op artikel 66a, tweede lid, en 68, tweede lid, van de Geneesmiddelenwet.

Besluit:

**ARTIKEL I**

De Regeling Geneesmiddelenwet wordt als volgt gewijzigd:

## WAT IS NODIG?

### VOOR DE IMPLEMENTATIE VAN FARMACOGENETICA ZIJN DIVERSE ZAKEN NODIG

- **Onderzoek:** Er wordt veel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar farmacogenetica, maar voldoende klinische evidence ontbreekt nog.
- **Voorlichting:** Patiënten die problemen ervaren met medicatie zijn vaak nog niet bekend met farmacogenetica. Wanneer zij op de hoogte zijn van de testen die wellicht kunnen verklaren waarom zij sterk of juist niet reageren op bepaalde medicatie, zullen ze ook eerder aan de bel trekken.
- **Scholing en training:** Het aanbod scholingen en trainingen voor zorgverleners is nog mager. In sommige gevallen komt farmacogenetica aan bod in de training over medicatiebewaking. Het onderwerp is al wel onderdeel van de farmacieopleiding en de specialisatie tot openbaar of ziekenhuisapotheker. Scholingen voor het apotheketeam zijn nog helemaal niet beschikbaar. Sinds 2018 is het wel ingebouwd in de vervolgopleiding voor huisartsen.
- **Aanvraag testen:** Een knelpunt voor apothekers is dat het niet wordt vergoed als zij labbepalingen aanvragen.
- **Registratie en uitwisseling labwaarden:** Labwaarden worden niet digitaal uitgewisseld tussen apothekers, artsen en laboratoria, zoals dat bij verminderde nierfunctie gebeurt. Als de uitslag wel wordt doorgegeven, gebeurt dit op papier of op een pasje. Vastlegging in het softwaresysteem is slechts beperkt mogelijk.
- **Vergoeding zorgverleners:** Zorgverleners krijgen geen vergoeding voor het toepassen van farmacogenetica. Farmacogenetica is een complex onderwerp. Het kost tijd om patiënten uitleg te geven, contact te hebben met andere zorgverleners, de uitslag te interpreteren en te delen, en eventueel het medicatieadvies hierop aan te passen.
- **Vergoeding patiënten:** Een farmacogenetische bepaling wordt niet (altijd) vergoed. Farmacogenetische bepalingen die gebruikt worden om bijwerkingen/ineffectiviteit te verklaren zijn onderdeel van een behandeling en worden wel vergoed uit het basispakket. Dit gaat wel ten koste van het eigen risico.

# IN DE PRAKTIJK 1

Mevrouw Jagersma is een vitale, intelligente vrouw van 79 jaar met **klachten aan haar voeten die zó ernstig zijn dat ze er niet van kan slapen**. De neuroloog stelt de diagnose polyneuropathie, vindt hier geen verdere oorzaak voor en besluit **nortriptyline 10mg** eenmaal daags vóór de nacht voor te schrijven. Voor vervolgbehandeling wordt mevrouw Jagersma verwezen naar de huisarts.

Binnen een week ontwikkelt ze **ernstige tremor, zweetaanvallen en een droge mond**. De tremor is zelfs zo erg dat mevrouw Jagersma de **kopjes koffie voor haar visite niet meer zonder morsen op tafel kan zetten**. Ze overweegt een uitnodiging voor een jubileum af te slaan omdat ze verwacht haar eigen koffie niet zonder morsen op te kunnen drinken. En dat terwijl ze zich erg had verheugd op een feestje.

Mevrouw Jagersma legt zelf geen relatie tussen de klachten en de nieuwe medicatie omdat haar overleden vader de ziekte van Parkinson had en haar inmiddels overleden broer bekend was met idiopathische tremor.

De apotheker besluit in overleg met de neuroloog om **nortriptyline te staken** en de klachten verdwijnen. In overleg met de neuroloog wordt **gabapentine** gestart. In een verlaagde dosering, vanwege een verminderde nierfunctie. Van gabapentine ondervindt mevrouw Jagersma geen bijwerkingen en ze kan weer slapen zonder pijn.

Uit de farmacogenetische test blijkt later dat zij het **genotype CYP2D6 \*4/\*4** heeft. Dit correspondeert met het **fenotype poor metabolizer (PM)**. Omdat bij dit fenotype het **metabolisme via CYP2D6 sterk** verlaagd is, is het advies om te starten met 40% van de normdosering. Mevrouw had dus eigenlijk moeten starten met **4mg in plaats van 10mg** nortriptyline.



# IN DE PRAKTIJK 2

De 76-jarige **mevrouw Willems**, bekend met onder andere **maaglijden en refluxklachten**, werd in het verleden behandeld met **20 en 40 mg omeprazol zonder het gewenste effect**. Na een jaar aanmodderen zet de arts haar over op esomeprazol 1x daags 40 mg. Dit biedt voldoende verlichting van haar maagklachten. Vanwege eisen van de zorgverzekeraar in het kader van doelmatige farmacotherapie krijgt mevrouw Willems echter **pantoprazol 1x daags 40 mg** voorgeschreven. Dit werkt net als de omeprazol onvoldoende, waarop haar dosering wordt verhoogd naar 2x daags 40 mg pantoprazol. Ook dit werkt helaas onvoldoende. Onder andere daarom wordt mevrouw gegenotypeerd voor CYP2C19.

De uitslag van de farmacogenetische test laat zien dat mevrouw Willems een **ultrarapid metabolizer (UM) is voor CYP2C19**, wat de onvoldoende verlichting van de klachten met gebruik van omeprazol en pantoprazol verklaart. Voor UM's geldt namelijk dat zij een **drie maal hogere dosering omeprazol en een vijf maal hogere dosering pantoprazol** nodig kunnen hebben dan extensive metabolizers. Daarom werd mevrouw in feite ondergedoseerd met de gebruikelijke doseringen omeprazol en pantoprazol.

Voor esomeprazol geldt weliswaar dat voor UM's sprake kan zijn van een snellere inactivering van esomeprazol, maar hier is onvoldoende bewijs voor een effect op therapeutische effectiviteit en bijwerkingen. **Esomeprazol** kan dan ook in **gebruikelijke doseringen** worden gebruikt.

Omdat het niet doelmatig en gebruiksvriendelijk is om mevrouw Willems vijf tabletten pantoprazol te laten slikken naast de andere medicatie die zij gebruikt, is zij teruggezet op **esomeprazol 1x daags 40 mg**.





# IN DE PRAKTIJK 3

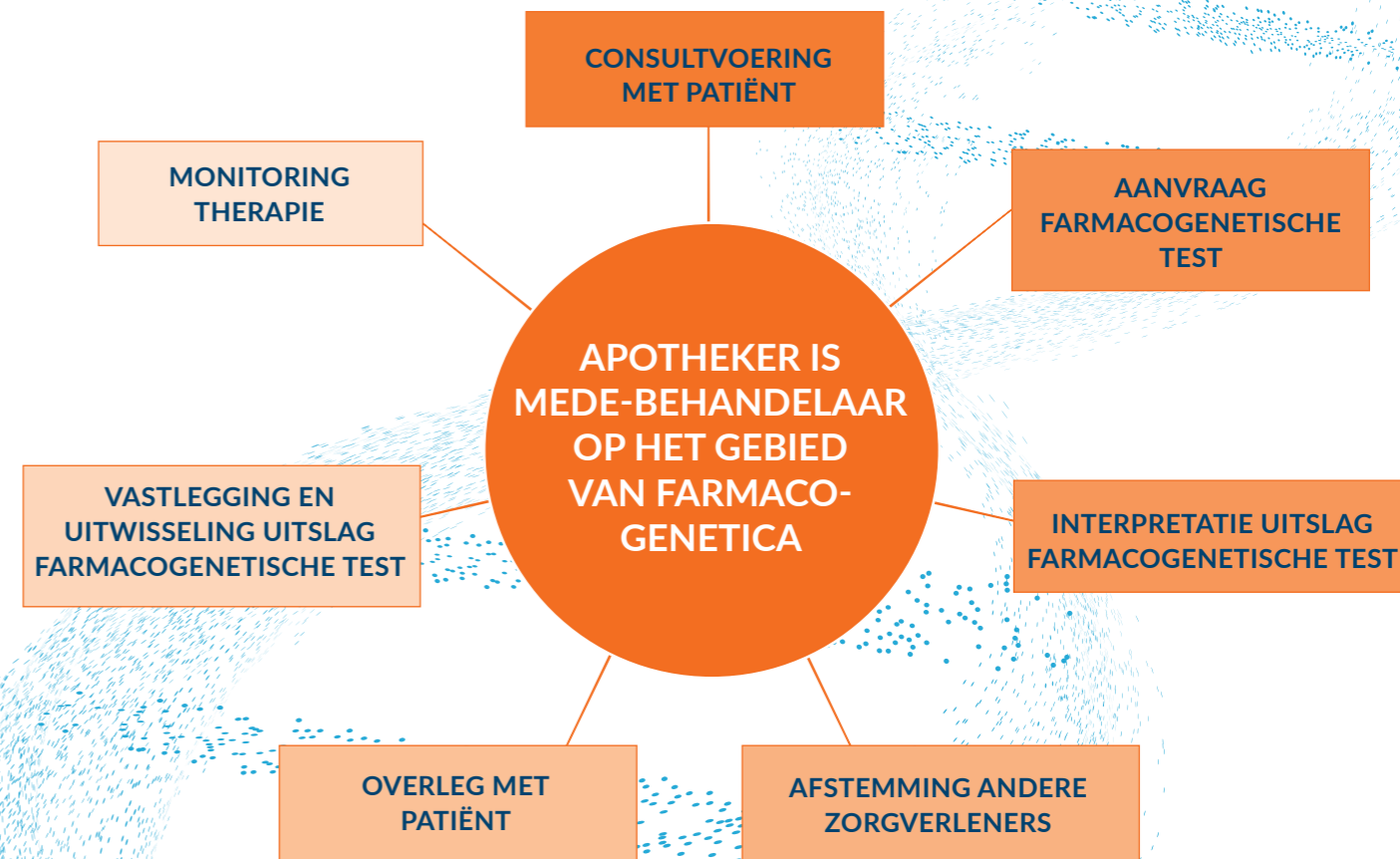
Meneer De Haan, een man van 79 jaar met **systolisch hartfalen**, wordt door de apotheker geselecteerd voor een **medicatiebeoordeling**. In het dossier van deze patiënt heeft de cardioloog vermeld dat hij **“nooit meer een bètablokker mag”**. Omdat de apotheker tijdens de medicatiebeoordeling een afwijkend CYP2D6-genotype vermoedt, wordt meneer De Haan genotyperd.

De uitslag van de **CYP2D6-test** laat zien dat meneer een **poor metabolizer (PM)** is. Het advies dat hierbij hoort is om **maximaal 25% van de normale dosering metoprolol** te geven, of de dosering metoprolol in kleinere stappen te verhogen dan normaal. Dit omdat bij deze genvariatie sprake is van **verminderde omzetting van metoprolol in inactieve metabolieten**.

Bij hartfalen wordt metoprolol langzaam steeds hoger gedoseerd. De normdosering bij hartfalen is aanvankelijk 12.5-25 mg metoprolol gereguleerde afgifte. Bij CYP2D6 PM is de **aanbevolen startdosering dan 3-6 mg metoprolol** gereguleerde afgifte eenmaal daags. Dat is niet in de handel verkrijgbaar. **Niet gek dus dat deze patiënt last had van bijwerkingen op metoprolol 50 mg.**

Omdat dosisaanpassing bij poor metabolizers alleen wordt geadviseerd voor metoprolol en niet voor andere bètablokkers, kan de **intolerantie uit het dossier van meneer De Haan** worden verwijderd. Door het koppelen van de **contra-indicatie CYP2D6 POOR METABOLIZER** bewaakt de apotheker nu op de **middelen die een advies hebben voor CYP2D6 poor metabolizers** die in de toekomst kunnen worden voorgeschreven.

Daarnaast is geadviseerd om bisoprolol 1,25 mg te starten indien nog een bètablokker gewenst is voor het systolisch hartfalen.



# STANDPUNT FARMACOGENETICA



De apotheker is de **geneesmiddelenexpert** bij uitstek en de behandelaar op het gebied van farmacogenetica. Gen-geneesmiddelinteracties zijn onderdeel van de medicatiebewaking die hij dagelijks uitvoert.

## De apotheker:

- selecteert patiënten die baat hebben bij therapie op maat;
- voert consulten met de patiënt;
- vraagt labbepalingen aan;
- interpreteert labuitslagen;
- stemt af met andere zorgverleners;
- legt uitslagen vast;
- wisselt deze uit met toestemming van de patiënt;
- en stelt met de farmacogenetische uitslag een persoonlijk advies op voor de patiënt, om zo therapie op maat te leveren.

## ‘ZIE JE NOU WEL, WE ZIJN NIET GEK’

*Uitspraak van geëmotioneerde zus van psychiatrisch patiënt, die PM blijkt te zijn.*

De patiënt heeft eerder enorme problemen gehad bij de behandeling met psychofarmaca als haloperidol en venlafaxine, waaronder ziekenhuisopname en inbewaringstelling. Na *trial and error* doet hij het nu goed met lorazepam en citalopram.

Na genotypering blijkt de patiënt poor metabolizer (PM) voor CYP2D6 te zijn. Het verklaart waarom zijn medicatie in het verleden niet goed aansloeg. Bij de bespreking van de uitslag komt zijn zeer emotionele zus mee.



# TIJDPAD

2005

Oprichting KNMP-werkgroep Farmacogenetica.

2014

Kennisdocument Farmacogenetica beschikbaar. Het bevat informatie voor apothekers om kennis en kunde op het gebied van de farmacogenetica uit te breiden, op te frissen en toe te passen.

2015

Beleidskader KNMP en NVZA 'Farmacogenetica & Apotheker'.  
Toekenning Europese Horizon2020-subsidie voor het U-PGx-project om farmacogenetica te implementeren in Europa.

2016

Organiseren van focusgroepen voor de verkenning van RIVM rondom personalised medicine met als uitkomst het rapport 'Personalised medicine: Implementatie in de praktijk en data-infrastructuren' (2017).

2017

Scholing ontwikkeld op het gebied van farmacogenetica. Informatiematerialen beschikbaar om met farmacogenetica te kunnen starten in de praktijk.

Start KNMP-pilot Farmacogenetica. Hierin wordt de mogelijkheid voor apothekers om farmacogenetische testen aan te vragen onderzocht.

2018

Voortzetting pilot en **interpretatie resultaten**.

Uitwerking adviezen voor de noodzaak tot genotypen voorafgaand aan de start van medicatie door de KNMP.

2021

Meer evidence beschikbaar over de **effecten van farmacogenetica op de veiligheid van medicatie**. De KNMP werkt mee aan het internationale U-PGx-project. Dit door Horizon2020 gesubsidieerde project heeft onder andere als doel om 8.000 patiënten uit zeven Europese landen te includeren in de PREPARE-studie. Het doel van deze studie is bepalen of farmacogenetisch testen voorafgaand aan de start van de therapie invloed heeft op incidentie en ernst van bijwerkingen.

2023

Doel: farmacogenetica opgenomen in de **vergoedingsstructuur**.

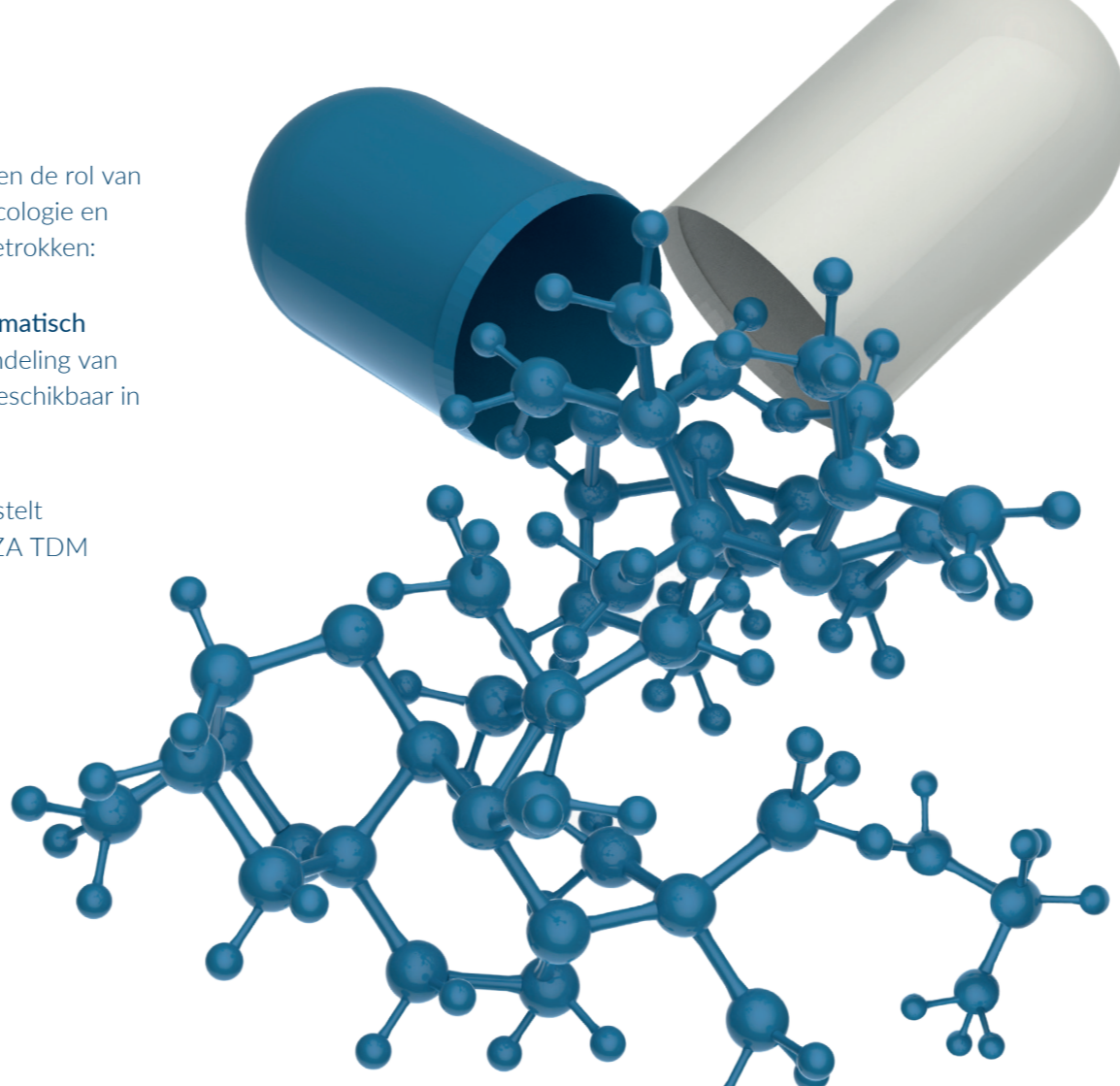
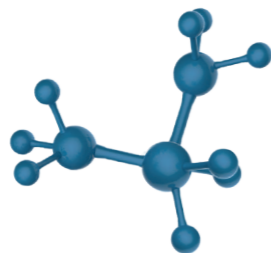
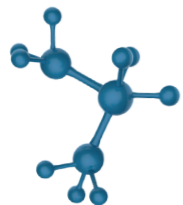
2026

Doel: farmacogenetica **standaard onderdeel** van de praktijk

# SAMENWERKING

De **KNMP** en **NVZA** werken samen op het terrein van farmacogenetica en de rol van de apotheker. De NVZA Werkgroep Therapeutic Drug Monitoring, Toxicologie en Farmacogenetica (TTF) en de KNMP-werkgroep Farmacogenetica zijn betrokken:

- De KNMP-werkgroep Farmacogenetica werkt al sinds 2005 aan **systematisch literatuuronderzoek** met het doel **adviezen** op te stellen over de afhandeling van gen-geneesmiddelinteracties. Deze adviezen zijn via de G-Standaard beschikbaar in de voorschrijfsystemen en (ziekenhuis)apotheekeensystemen.
- De werkgroep Farmacogenetica van de NVZA verzorgt **onderwijs** en stelt **monografieën** op voor farmacogenetische testen (analoog aan de NVZA TDM monografieën, [tdm-monografie.org](http://tdm-monografie.org)).



# COLOFON

Voor meer informatie:  
[knmp.nl/farmacogenetica](http://knmp.nl/farmacogenetica).

Contact: [innovatie@knmp.nl](mailto:innovatie@knmp.nl).

Het KNMP kennisdocument Farmacogenetica is via de KNMP Kennisbank te raadplegen.

Bij de praktijkvoorbeelden zijn gefingeerde namen gebruikt.

Voor apotheker staat: openbaar apotheker en ziekenhuisapotheker.

Den Haag, 2019



# 'DOOR REKENING TE HOUDEN MET HET FARMACOGENETISCH PROFIEL KUNNEN IN NEDERLAND JAARLIJKS RUIM 200.000 EERSTE UITGIFTES WORDEN AANGEPAST.'

*Dr. Jesse Swen,  
ziekenhuisapotheker,  
klinisch-farmacoloog*



KNMP  
Alexanderstraat 11  
2414 JL Den Haag  
T: 0703737373  
knmp.nl



NVZA  
Rijnzathe 8  
3454 PV De Meern  
T: 030-3035400  
nvza.nl