

# LEIDRAAD FARMACOGENETICA VOOR DE DAGELIJKSE PSYCHIATRISCHE PRAKTIJK

## **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

## **IN SAMENWERKING MET**

Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie

MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

## **MET ONDERSTEUNING VAN**

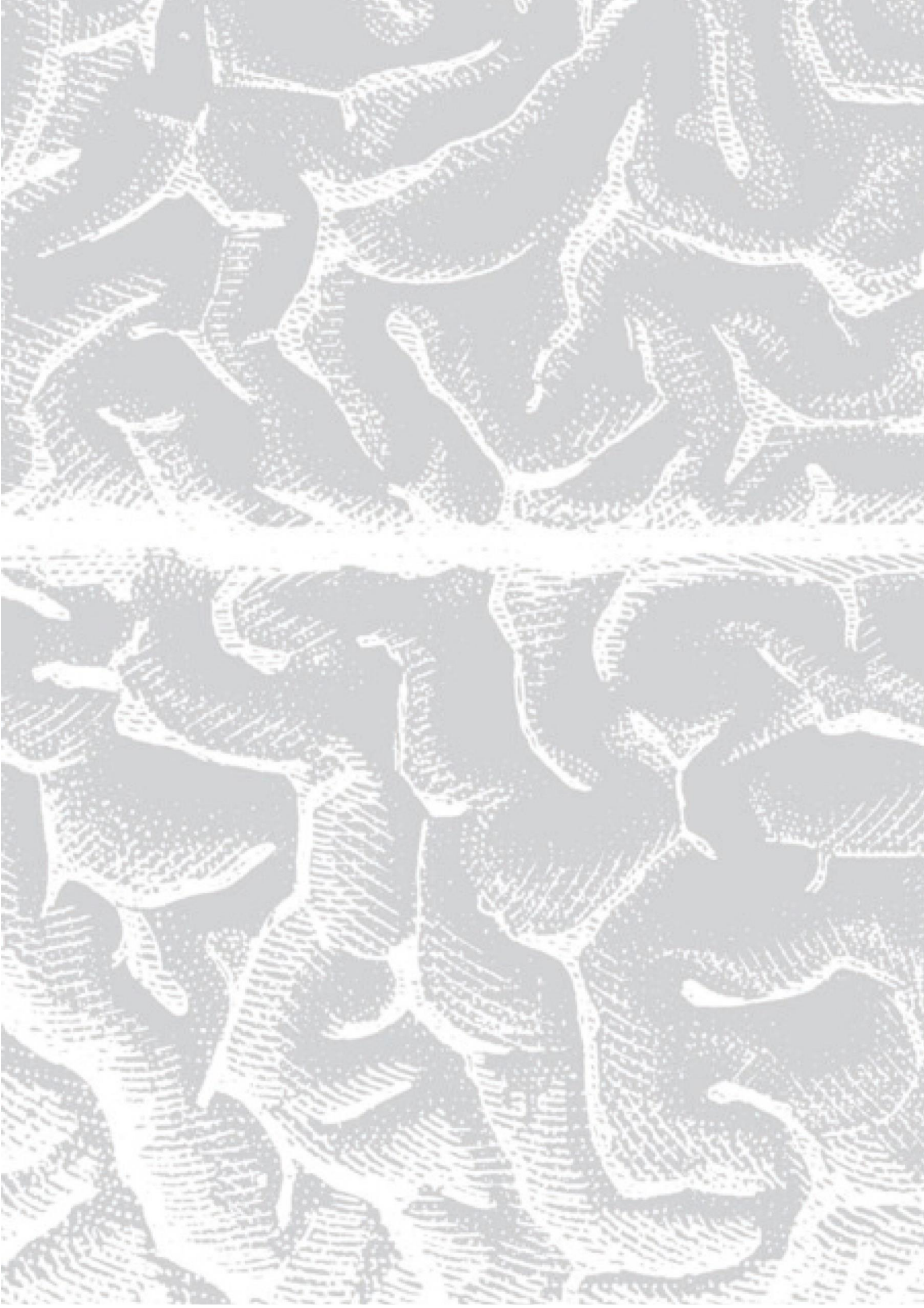
Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

## **FINANCIERING**

Dit project werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

SEPTEMBER 2020

Redactie: dr. Roos van Westrhenen (MD, PhD) en dr. Hans Mulder



## INHOUD

AFBAKENING LEIDRAAD .....	5
KERNBOODSCHAPPEN.....	5
DEFINITIE EN DOEL.....	7
BEGRIPPEN .....	8
ACHTERGROND.....	9
FARMACOGENETICA EN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK VAN DE PSYCHIATRIE.....	11
APARTE BIJLAGE: Conceptrichtlijn Farmacogenetica in de psychiatrie	

## AFBAKENING LEIDRAAD

In deze leidraad worden adviezen gegeven voor de (mede)behandelaar van patiënten met een stemmings-, angst-, en/of psychotische stoornis, die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken. In deze leidraad beperken we ons tot genetische variatie in CYP-enzymen die relevant zijn voor de farmacokinetiek. Op dit moment leidt het onderzoek naar genetische variatie in farmacodynamische determinanten zoals transporters en receptoren nog niet tot concrete aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk. Mutaties in het DNA coderend voor eiwitten die kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen bij gebruik van de stemmingsstabiliserende anti-epileptica carbamazepine en lamotrigine vallen vooralsnog ook buiten deze leidraad. Mogelijk worden deze onderwerpen bij een herziening van de leidraad wel meegenomen.

Voor verschillende antidepressiva en antipsychotica is door de werkgroep farmacogenetica van de KNMP geconcludeerd dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is om op basis van het genotype alternatieve doseringen voor te stellen. Deze adviezen zijn wereldwijd overgenomen vanwege gedegen wetenschappelijke onderbouwing (<https://cpicpgx.org/>). Deze leidraad is grotendeels gebaseerd op de tekst voor een conceptrichtlijn Farmacogenetica in de psychiatrie (zie aparte Bijlage inclusief referenties) en het standpunt farmacogenetica van de NHG. Mede vanwege het ontbreken van consensus over de conceptrichtlijn tussen de werkgroep en psychiaters – experts commentatoren, is de conceptrichtlijn niet geautoriseerd door de NVvP. In de dagelijkse praktijk hebben behandelaren en patiënten veel vragen over de toepassing van farmacogenetica in de psychiatrie. Er is daarom gekozen voor het opstellen voor een leidraad farmacogenetica in de dagelijkse psychiatrische praktijk.<sup>1</sup>

## KERNBOODSCHAPPEN

### **Algemeen voor alle psychofarmaca:**

- Indien genotypering wordt overwogen, informeer de patiënt over de voor- en nadelen en betrek de patiënt bij de besluitvorming over het al dan niet toepassen van farmacogenetica.

---

<sup>1</sup> In verband met de leesbaarheid is er voor gekozen om in deze Leidraad geen uitgebreide referentie en nadere verdieping op te nemen. Daarvoor wordt verwezen naar de aparte bijlage met de tekst van de conceptrichtlijn alsook naar de KNMP richtlijnen.

- Neem andere oorzaken bij aanwezigheid van bijwerkingen, ineffectiviteit of afwijkende bloedspiegels mee in de afweging alvorens over te gaan op het inzetten van farmacogenetica (bijvoorbeeld therapieontrouw, interacties, roken).
- Indien er een indicatie is voor het inzetten van farmacogenetica bij een patiënt, beperk de genotypering bij psychofarmaca tot de bepaling van CYP2D6 en CYP2C19.
- Bepaal in principe geen andere genen. Overweeg genotypering van CYP1A2, CYP2C9 en/of CYP3A4 alleen na grondige farmacologische analyse en/of overleg met een klinisch farmacoloog of (ziekenhuis)apotheker met ervaring op het gebied van de farmacogenetica.
- Overweeg een dosisaanpassing bij het starten van geneesmiddelen waarvoor in de KNMP kennisbank een doseeradvies beschikbaar is op basis van een bekend genotype.<sup>2</sup>
- Overweeg voor het starten met een psychofarmacon, dat niet beschreven staat in Tabel 2, een keuze voor een ander gelijkwaardig geneesmiddel, als er sprake is van een gen-variant in een CYP-enzym, dat betrokken is bij het metabolisme van het betreffende psychofarmacon.
- Overleg bij twijfel met de apotheker van de patiënt of een klinisch farmacoloog/(ziekenhuis)apotheker met ervaring op het gebied van de farmacogenetica of het vooraf aanpassen van de startdosering nodig is bij de betreffende patiënt.
- Zorg dat de uitslagen van genotypering vastgelegd worden in het EPD en met toestemming van de patiënt gedeeld worden met de huisarts en de apotheker.
- Gebruik de reeds beschikbare informatie van eerder uitgevoerde genotypering bij het selecteren en het doseren van een geneesmiddel.

### **Antidepressiva**

Overweeg genotypering in de klinische praktijk bij patiënten die antidepressiva gebruiken:

- wanneer er sprake is van bijwerkingen of ineffectiviteit na het starten van behandeling met een SSRI of SNRI, waarvoor in de KNMP Kennisbank (Tabel 2) een farmacogenetisch medicatieadvies aanwezig is. Dit geldt met name als de patiënt bijwerkingen of ineffectiviteit heeft ervaren bij meerdere geneesmiddelen met een vergelijkbaar CYP-metabolisme;

---

<sup>2</sup> Zie Tabel 2 leidraad; uitgebreidere informatie en actuele medicatieadviezen zijn opgenomen in een vrij toegankelijke (Engelstalige) pdf-file op de KNMP-website ([www.knmp.nl](http://www.knmp.nl), zoekterm 'pharmacogenetic guidelines').

- als er sprake is van afwijkende bloedspiegels bij behandeling met een TCA, zoals opvallend hoge spiegels bij lage dosering of lage spiegels bij hoge dosering. Bij bijwerkingen en/of ineffectiviteit worden eerst bloedspiegels bepaald alvorens eventueel tot genotypering wordt overgegaan;
- als er naast bovenstaande ook nog sprake is van bijwerkingen en/of ineffectiviteit bij andere (somatische) geneesmiddelen met een vergelijkbaar CYP-metabolisme.

### **Antipsychotica**

Overweeg genotypering in de klinische praktijk bij patiënten die antipsychotica gebruiken:

- als patiënten bijwerkingen of ineffectiviteit ervaren bij gebruik van antipsychotica (anders dan clozapine), waarvoor in de Kennisbank een farmacogenetisch medicatieadvies aanwezig is. Dit geldt met name als de patiënt bijwerkingen of ineffectiviteit heeft ervaren bij meerdere geneesmiddelen met een vergelijkbaar CYP-metabolisme;
- als er naast bovenstaande ook nog sprake is van bijwerkingen en/of ineffectiviteit bij andere (somatische) geneesmiddelen met een gelijk CYP-metabolisme.

### **Specifiek voor Clozapine**

- Stel behandeling met clozapine in op geleide van de bloedspiegel (TDM). Bepaal ook geen genotype, maar de bloedspiegel bij patiënten, die onvoldoende werkzaamheid ervaren van de behandeling met clozapine.

### **Lithium**

- Voer geen genotypering uit bij de behandeling met lithium, aangezien lithium door de nieren wordt gemetaboliseerd en niet door CYP-enzymen.

## **DEFINITIE EN DOEL**

Farmacogenetica is een vakgebied dat zich bezighoudt met de invloed van genetische variaties in het DNA op het effect van geneesmiddelen. Deze variaties kunnen leiden tot verschillen in de activiteit van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren. Het doel van farmacogenetica is om met kennis van variaties in het DNA te verklaren waarom geneesmiddelen bij sommige mensen veel bijwerkingen geven en/of bij sommige mensen niet of nauwelijks werken. Farmacogenetica wordt in Nederland steeds vaker toegepast. De werkgroep farmacogenetica van de KNMP, die actief is sinds 2005, heeft een groot aantal richtlijnen opgesteld voor de keuze en de dosering van psychofarmaca in aanwezigheid van

farmacogenetische varianten bij patiënten. Deze adviezen zijn opgenomen in verschillende elektronische patiëntendossiers, waardoor het mogelijk is om farmacogenetische adviezen te krijgen bij het voorschrijven van psychofarmaca. Ook patiënten komen regelmatig met vragen over farmacogenetica.

Het doel van de leidraad is het geven van een voorlopige plaatsbepaling van adviezen omtrent het inzetten van genotypering bij psychiatrische patiënten die psychofarmaca gebruiken of gaan gebruiken.

## BEGRIPPEN

### ***Wat zijn de belangrijkste definities die in deze richtlijn gebruikt worden?***

- Farmacogenetica: de studie van de relatie tussen variaties in de DNA-sequentie en de geneesmiddelenrespons (EMA/CHMP/ICH/437986/2006).
- CYP-enzymen: Cytochroom-P450-enzymen die betrokken zijn bij de metabolisatie van allerlei geneesmiddelen.
- TDM: Therapeutic Drug Monitoring, het bepalen van bloedspiegels van geneesmiddelen om op grond hiervan de dosering te bepalen.
- PM: Trage metaboliseerder (Poor Metabolizer), persoon met een afwezige of zeer lage enzymactiviteit ten gevolge van genetische varianten voor een specifiek metaboliserende enzym.
- IM: Intermediaire metaboliseerder (Intermediate Metabolizer), persoon met een enzymactiviteit tussen normaal en traag ten gevolge van een genetische variant voor een specifiek metaboliserende enzym.
- EM/NM: Normale metaboliseerder (Extensive /Normal Metabolizer), persoon met een normale enzymactiviteit (gemiddelde van de populatie). In een recent consensusartikel wordt voorgesteld om de term Extensive Metabolizer (EM) niet meer te gebruiken, maar te wijzigen in Normal Metabolizers (NM). Dit is ook gewijzigd op de CPIC doseringsadviezen ([www.cpicpgx.org](http://www.cpicpgx.org)).



UM: Ultrasnelle metaboliseerder (Ultrarapid Metabolizer), persoon met een hele hoge enzymactiviteit ten gevolge van genetische varianten voor een specifiek metaboliserende enzym.

## ACHTERGROND

Wanneer een bepaalde genetische variant bij ten minste 1% van de bevolking voorkomt, is er sprake van een genetisch polymorfisme. Niet van elk polymorfisme is bekend wat het effect is op de werking van het enzym. Bovendien zijn er andere factoren, die invloed kunnen hebben op de activiteit van een enzym, zoals comediatie, roken, voeding en ziektes. De genetische polymorfismen worden ook wel het 'genotype' genoemd, maar de uiteindelijke verschijningsvorm van een genotype is het 'fenotype'. Van varianten in het cytochroom enzym CYP2D6 is bekend dat 5 tot 10% van de mensen met een Noordwest-Europese achtergrond het genotype poor metabolizer (PM) heeft. Dat betekent dat deze mensen geen of nauwelijks activiteit hebben van dit enzym. Zij kunnen last hebben van meer bijwerkingen van geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd, door een tragere afbraak (bijvoorbeeld bij nortriptyline), en daardoor hogere geneesmiddelspiegels in het bloed. Ook kan er sprake zijn van onder-behandeling als het geneesmiddel door CYP2D6 moet worden omgezet in de actieve metaboliet, zoals bijvoorbeeld het geval is bij sommige pijnstillers (bijvoorbeeld tramadol). Farmacogenetische polymorfismen, die de metabolisering van geneesmiddelen beïnvloeden, komen veel voor en niet alleen de poor metabolizer (PM) status, maar ook de intermediate metabolizer status (IM: afgenomen enzymactiviteit) en/of ultrarapid metabolizer status (UM: toegenomen enzymactiviteit) kunnen van invloed zijn op bijwerkingen en het therapeutisch effect. Hierbij speelt ook de etniciteit een rol, zoals te zien is in Tabel 1.

**Tabel 1. Prevalentie van afwijkende CYP2D6 en CYP2C19 genotypen**

	CYP2C19				CYP2D6			
	PM (%)	IM (%) <sup>1</sup>	EM (%) <sup>1</sup>	UM (%)	PM (%)	IM (%) <sup>1</sup>	EM (%) <sup>1</sup>	UM (%)
<b>Kaukasisch</b>	2-4	15-20	69-80	3-7	5-10	22-32	48-68	5-10
<b>Aziatisch</b>	10-25	30-50	25-60	0-0.2	1	20	77-79	0-2
<b>Afrikaans</b>	1-5	10-20	72-86	3	2	14	55-74	10-29

<sup>1</sup> Percentages IM en EM waren niet altijd bekend en in die gevallen geschat op basis van de prevalentie van PM of individuele polymorfismen.

Voor meer achtergrondinformatie over de enzymen, varianten en de prevalentie van varianten in verschillende bevolkingsgroepen, zie:

<https://www.knmp.nl/producten/gebruiksrecht-g-standaard/medicatiebewaking-g-standaard/farmacogenetica>.

Op dit moment worden in Nederland, als het gaat om patiënten die psychofarmaca gebruiken, voornamelijk genotyperingen gedaan voor genen die coderen voor de zogenaamde cytochroom-P450-enzymen (CYP) die betrokken zijn bij de metabolisering van geneesmiddelen. Het gaat hierbij voornamelijk over CYP2D6 en CYP2C19. Voor de CYP2D6 en CYP2C19-enzymen zijn al geruime tijd medicatieadviezen beschikbaar en geïntegreerd in de voorschrijfsystemen en apotheeksystemen. Daarnaast zijn de uitgebreide adviezen inclusief onderbouwing beschikbaar voor leden van de KNMP via een afgeschermd digitale omgeving, de KNMP-Kennisbank ([www.kennisbank.KNMP.nl](http://www.kennisbank.KNMP.nl)). Zorgverleners die geen toegang hebben tot de KNMP Kennisbank en geen gebruik kunnen maken van de contra-indicatiemodule in hun informatiesysteem, hebben toegang tot de actuele medicatieadviezen via een vrij toegankelijke Engelstalige pdf-file op de KNMP-website ([www.knmp.nl](http://www.knmp.nl), zoekterm 'pharmacogenetic guidelines'). De Nederlandse medicatieadviezen zijn internationaal grotendeels overgenomen door de CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) en zijn te raadplegen op [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org).

In de huidige psychiatrische praktijk wordt op dit moment voornamelijk op indicatie gebruik gemaakt van genotypering. Bij het voorschrijven van psychofarmaca is *therapeutic drug monitoring* (TDM), waarbij geneesmiddelenconcentraties in het bloed bepaald worden, veel gebruikelijker.

### **Om welke psychofarmaca gaat het?**

Vanuit de werkgroep farmacogenetica van de KNMP zijn medicatieadviezen opgesteld voor verschillende groepen psychofarmaca, waaronder de antidepressiva en antipsychotica, waarbij soms wordt aangeraden de dosering aan te passen of om een ander middel te kiezen. Er zijn ook middelen beoordeeld waarbij geen aanpassing van de dosis nodig is gebleken.

Medicatieadviezen zijn beschikbaar voor ([www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl)):

- Antidepressivum: amitriptyline, citalopram, clomipramine, doxepine, escitalopram, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline, venlafaxine.

- Antipsychoticum: aripiprazol, brexpiprazol, haloperidol, pimozide, risperidon, zuclopentixol.

Er is (momenteel) onvoldoende/geen onderbouwing voor een advies voor aanpassing van de therapie op basis van farmacogenetica voor ([www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl)):

- Antidepressivum: duloxetine, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, moclobemide.
- Antipsychoticum: clozapine, flufenazine, flupentixol, olanzapine, quetiapine.

De richtlijnen van de werkgroep farmacogenetica van de KNMP worden periodiek beoordeeld en aangevuld met andere geneesmiddelen met farmacogenetische adviezen. Deze informatie zal meegenomen worden bij updates van deze leidraad (1,2,3,4).

## FARMACOGENETICA EN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK VAN DE PSYCHIATRIE

### ***Wanneer farmacogenetisch onderzoek aanvragen?***

Het aantal prospectieve klinische onderzoeken waarin de waarde van een farmacogenetica-geleide behandeling is onderzocht in vergelijking met standaard farmacotherapiebehandeling is beperkt en de beschikbare studies hebben methodologische beperkingen. Er is geen onderzoek uitgevoerd waarin is gekeken naar de toegevoegde waarde van een farmacogenetische bepaling in aanvulling op de bestaande praktijk waarbij - bij sommige geneesmiddelen - een grote rol is weggelegd voor TDM. Er werden daarnaast geen prospectieve studies gevonden waarbij genotypering voorafgaand aan starten met een psychofarmacon bij patiënten met psychotische stoornis is vergeleken met de situatie waarin medicatie wordt gestart en (eventueel) bij bijwerkingen of onvoldoende respons op de medicatie genotypering wordt uitgevoerd. Het is daarom nog niet mogelijk een algemeen geldend advies te geven om standaard grote groepen patiënten die psychofarmaca (gaan) gebruiken te genotyperen.

In specifieke situaties kan het wel zinvol zijn om farmacogenetisch onderzoek uit te voeren. Het inzetten van genotypering kan zinvol zijn bij patiënten met ernstigere bijwerkingen dan verwacht of bij onvoldoende effectiviteit van farmacotherapie, waarbij er een reële kans is dat dit te maken heeft met afwijkingen in de afbraakcapaciteit van enzymen. Dit is bijvoorbeeld het geval indien een patiënt op meerdere geneesmiddelen onverwacht heeft gereageerd die via hetzelfde enzym worden gemetaboliseerd. Ook als er een eerstegraads familielid is met ernstige bijwerkingen op een lage dosering van hetzelfde geneesmiddel kan

dit een reden zijn voor een aanvraag. Zie Figuur 1 voor een schematisch overzicht voor afwegingen die gemaakt kunnen worden voordat een genotypering wordt aangevraagd.

Overweeg voor het aanvragen andere oorzaken voor de afwijkende respons zoals therapietrouw, interacties en gewijzigde leefstijl (bijvoorbeeld roken). In veel gevallen kan het aanpassen van de dosering, de keuze voor een ander geneesmiddel of het aanvragen van een bloedspiegel in dergelijke gevallen het aanvragen van farmacogenetisch onderzoek onnodig maken. Bloedspiegels (in aanwezigheid van een goede spiegel-effect relatie) hebben als voordeel dat ze de omgevingsfactoren als roken, therapietrouw en co-morbiditeit meenemen en daarom veel informatie geven over de specifieke omstandigheden op dat moment. Als er metabolieten meebepaald worden, kan de verhouding tussen het psychofarmakon en diens metabolieten ook al inzicht geven in de afbraakcapaciteit. Als de bloedspiegel van het psychofarmakon relatief hoog is ten opzichte van de metabolieten, dan is er waarschijnlijk sprake van een vertraagde afbraak mits er een dalspiegel of 12-uurspiegel bepaald is. Het betreft echter slechts een momentopname. Farmacogenetisch onderzoek heeft als voordeel dat het informatie geeft over de afbraakcapaciteit van meerdere geneesmiddelen en dat het in principe slechts eenmalig uitgevoerd hoeft te worden omdat het farmacogenetisch profiel niet verandert.

Zoals eerder aangegeven zijn voor CYP2D6 en CYP2C19 al geruime tijd medicatieadviezen beschikbaar. De Kennisbank van de KNMP maakt voor de opgestelde doseringsadviezen gebruik van uitgebreide beschikbare literatuur met veelal farmacokinetische studies met bloedspiegels als eindpunten. Voor verschillende antidepressiva en antipsychotica is voor een aantal middelen geconcludeerd dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is om op basis van het genotype alternatieve doseringen voor te stellen. Deze adviezen zijn wereldwijd overgenomen vanwege gedegen wetenschappelijke onderbouwing (<https://cpicpgx.org/>). Er is vooralsnog geen evidentie voor het belang van bepaling van CYP1A2, CYP3A4 en CYP2C9 bij patiënten die psychofarmaca gebruiken. Overweeg genotypering van CYP1A2, CYP2C9 en/of CYP3A4 alleen na grondige farmacologische analyse en/of overleg met een klinisch farmacoloog of (ziekenhuis)apotheker met ervaring op het gebied van de farmacogenetica.

## WANNEER FARMACOGENETISCH ONDERZOEK AANVRAGEN?

- Bij onverwacht sterke bijwerkingen
- Uitblijven van of een onverwacht sterk effect
- Bekende afwijkende reactie op geneesmiddel van familielid
- Afwijkende reactie op meerdere geneesmiddelen die door CYP2D6 en/of CYP2C19 worden omgezet

Zijn andere factoren overwogen zoals: therapietrouw, comorbiditeit, interacties, voeding en roken?

Nee

Overweeg deze factoren alsnog

Ja

Gaat de vraag over gebruik lithium of clozapine?

Nee

Is er een relatie tussen spiegel en effect (bv TCA)?

Nee

Is er een farmacogenetisch advies beschikbaar voor betreffend middel (Tabel 1)?

Ja

Farmacogenetisch onderzoek heeft geen toegevoegde waarde.

Ja

Overweeg een spiegelbepaling

Ja

Overweeg farmacogenetisch onderzoek

### Wat te doen met de uitslag van farmacogenetisch onderzoek?

Het is essentieel de uitslag van farmacogenetisch onderzoek vast te leggen en, mits toegestaan door de patiënt, te delen met andere zorgverleners, omdat een eventuele variatie in enzymactiviteit ook voor andere (somatische) geneesmiddelen van belang kan zijn. Vanaf het moment dat informatie beschikbaar is over het farmacogenetisch profiel van een patiënt kan deze gebruikt worden voor het selecteren en doseren van reeds gebruikte medicatie en nieuw voor te schrijven medicatie.

Overweeg een aanpassing van de startdosering bij het starten van geneesmiddelen waarvoor in de KNMP kennisbank een doseeradvies beschikbaar is op basis van een bekend genotype. De huidige beschikbare adviezen worden weergegeven in Tabel 2. Deze tabel kan dienen als handvat voor voorschrijvers. In deze tabellen zijn ook middelen opgenomen die wel zijn beoordeeld, maar waarvoor geen dosisaanpassing wordt geadviseerd.

**Tabel 2.** *Effect genotype op doseringen, aangegeven als percentage van de standaard startdosering, zoals aangegeven door de KNMP (01-07-2020)*

Geneesmiddel	CYP2D6			CYP2C19		
	PM	IM	UM	PM	IM	UM
Amitriptyline	70%	75%	140%	100%	100%	100%
Aripiprazol	67-75%	100%	100%	- *	-	-
Brexipiprazol	50%	100%	100%	-	-	-
Citalopram	100%	100%	100%	<65 jaar: max 20mg >65 jaar: max 10mg	< 65 jaar: max 30mg >65 jaar: max 15mg	100%
Clomipramine	50%	70%	150%	100%	100%	Vermijd gebruik bij OCD en angststoornissen
Clozapine	100%	100%	100%	-	-	-
Doxepine	40%	80%	200%	100%	100%	100%
Duloxetine	100%	100%	100%	-	-	-
Escitalopram	100%	100%	100%	50%	75%	Vermijd gebruik
Fluoxetine	100%	100%	100%	-	-	-
Flupentixol	100%	100%	100%	-	-	-
Fluvoxamine	100%	100%	100%	100%	100%	100%

<b>Haloperidol</b>	50%	100%	Advies niet mogelijk			
<b>Imipramine</b>	30%	70%	170%	70%	100%	100%
<b>Mirtazapine</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Moclobemide</b>	-	-	-	100%	100%	100%
<b>Nortriptyline</b>	40%	60%	170%	-	-	-
<b>Olanzapine</b>	100%	100%	100%	-	-	-
<b>Paroxetine</b>	100%	100%	Vermijd gebruik	-	-	-
<b>Pimozide</b>	50%	80%	100%	-	-	-
<b>Quetiapine</b>	100%	100%	100%	-	-	-
<b>Risperidon</b>	67%	100%	Vermijd of doseer op max dosis actieve metaboliet	-	-	-
<b>Sertraline</b>	100%	100%	100%	max 75mg/dag	100%	100%
<b>Venlafaxine</b>	Vermijd gebruik	Vermijd gebruik	150%	-	-	-
<b>Zuclopentixol</b>	50%	75%	Advies niet mogelijk	-	-	-

NB: bij deze percentages is geen rekening gehouden met co-medicatie, leeftijd, dieet, nierfunctie of onderliggende ziekte. Raadpleeg [www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl) voor recente updates of raadpleeg apotheker. Er kunnen geen rechten worden ontleend aan deze tabel. \* het teken – betekent dat het middel niet is beoordeeld voor het betreffende enzym.

Overweeg voor het starten met een psychofarmacon, dat niet beschreven staat in de tabel, een alternatief gelijkwaardig geneesmiddel te kiezen, als er sprake is van een gen-variant in een CYP-enzym dat in hoge mate betrokken is bij de metabolisatie van het betreffend psychofarmacon. Overleg bij twijfel met de apotheker van de patiënt of een klinisch farmacoloog of het vooraf aanpassen van de startdosering nodig is bij de betreffende patiënt.

### **Hoe farmacogenetisch onderzoek aanvragen?**

Farmacogenetisch onderzoek kan aangevraagd worden via vrijwel alle klinisch chemische laboratoria. Niet alle laboratoria verrichten zelf dit onderzoek, maar zullen het onderzoek dan uitbesteden aan laboratoria die wel dit onderzoek uitvoeren. Een overzicht van laboratoria die farmacogenetisch onderzoek uitvoeren is te vinden op [www.farmacogenetica.nl](http://www.farmacogenetica.nl). Indien nodig kan met een deskundige overlegd worden welke

genenbepaling zinvol is. Het aanvragen van testen bij commerciële aanbieders wordt voorsnog afgeraden, omdat de kwaliteit van de genotypering niet altijd transparant is en de interpretatie van zowel het genotype als de advisering ten aanzien van de gebruikte geneesmiddelen kan afwijken van de Nederlandse adviezen.

De zorg rondom farmacogenetica valt onder medische zorg en de financiering is geregeld in Zorgverzekeringswet (Zvw), voor patiënten tot 18 jaar in de Jeugdwet, en voor langdurig opgenomen patiënten in de Wet langdurige zorg (Wlz). Echter, de verzekeraar vergoedt voor zover bekend farmacogenetica alleen als het wordt aangevraagd door een medisch specialist of een huisarts op medische indicatie. Bij vrijgevestigde psychiaters hing in het verleden de vergoeding af van de zorgverzekeraar. Inmiddels wordt ook het aanvragen door vrijgevestigde psychiaters vergoed, indien op medische indicatie.

### ***Vastleggen, medicatiebewaking en uitslag delen***

Als de psychiater een farmacogeneticabepaling heeft uitgevoerd, is het belangrijk dat hij/zij deze resultaten goed in het medisch dossier van de patiënt vastlegt voor toekomstige farmacotherapie.

Het verdient aanbeveling om de uitslag in het EPD vast te leggen als ‘contra-indicatie’ op dezelfde wijze zoals bijvoorbeeld ook een nierfunctiestoornis kan worden vastgelegd. Vastlegging op deze wijze borgt dat kan worden uitgewisseld met andere zorgverleners (onder andere via het Landelijk Schakel Punt). Vastlegging op deze wijze borgt ook dat er bij het voorschrijven medicatiebewakingssignalen gegenereerd worden indien geneesmiddelen worden voorgeschreven waarvoor de vastgelegde farmacogenetische informatie relevant is.

Als het niet mogelijk is om uitslagen van farmacogenetisch onderzoek adequaat vast te leggen in het eigen EPD dan kan de uitslag het beste worden doorgegeven aan de huisarts en betrokken apotheker met het verzoek om de genetische informatie te verwerken in hun HIS (huisartseninformatiesysteem) respectievelijk AIS (apothekinformatiesysteem). Het delen van de genetische uitslag met andere zorgprofessionals is sowieso relevant, omdat zo wordt geborgd dat zowel bij het voorschrijven als afleveren van medicatie door andere zorgprofessionals de genetische informatie hierin meegenomen wordt. Op dit moment werken sommige centra ook al met een farmacogenetisch paspoort dat aan de patiënt wordt meegegeven, en dat de patiënt aan iedere zorgverlener kan laten zien.

Een goed kloppend medicatieoverzicht in het EVS is altijd van groot belang. Zonder een kloppend medicatieoverzicht is veilige en goede farmacogenetica geleide farmacotherapie niet mogelijk, voegt farmacogenetische informatie weinig toe en is het wellicht in zeldzame



gevallen zelfs schadelijk. Dit voorgaande geldt overigens ook voor farmacotherapie in het algemeen. Tot slot is het belangrijk het effect en bijwerkingen van medicatie te volgen (zie aanbevelingen van de [Generieke Module Bijwerkingen](#)).

### ***Voorlichting patiënt***

Aangezien de wetenschappelijke onderbouwing van de waarde van farmacogenetica nog beperkt is, is het belangrijk de mogelijkheden en beperkingen van farmacogenetica-geleide farmacotherapie goed te bespreken met patiënten. Leg hierbij patiënten in leken termen de voor- en nadelen van farmacogenetica-geleide farmacotherapie in hun specifieke situatie uit. Beslis uiteindelijk samen of genotypering wel of niet aangevraagd wordt. Indien genotypering wordt uitgevoerd, bespreek in leken termen de resultaten van genotypering met de patiënt. Het betreft informatie over erfelijkheid dus de uitslag kan ook gevolgen hebben voor familieleden en toekomstige familieleden. Er zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar over de associatie tussen genetische variatie in de in deze leidraad besproken genen en metaboliserende enzymen en het optreden van ziektes. Verder is het van belang om bij de patiënt te benadrukken dat het belangrijk is de uitkomsten van het onderzoek te delen met andere zorgverleners. Vraag zo nodig advies aan een apotheker of farmacoloog met specifieke expertise over interpretatie van resultaten van genotypering bij de specifieke patiënt. Een folder met achtergrondinformatie voor patiënten, is te raadplegen op [www.farmacogenetica.nl](http://www.farmacogenetica.nl).

