

Psychofarmaca op maat

Het juiste medicijn in de juiste dosering

Bij het voorschrijven van geneesmiddelen wordt er vaak vanuit gegaan dat iedereen deze in het lichaam met dezelfde snelheid omzet (metaboliseert). Mensen krijgen daarom vaak de standaarddosering voorgeschreven. Tegenwoordig weten we echter dat er verschillen bestaan tussen mensen in hoe snel het lichaam een medicijn afbreekt. Wanneer iemand door een DNA-variant geneesmiddelen langzamer of juist sneller afbreekt, zal de standaarddosering zorgen voor meer bijwerkingen of juist minder effect.



Geneesmiddelen in het lichaam

Wanneer iemand medicijnen gebruikt, komen deze stoffen in het bloed terecht. De concentratie van geneesmiddelen in het bloed (de bloedspiegel) wordt bepaald door hoeveel medicijnen iemand inneemt en hoe snel het lichaam deze middelen afbreekt. Afbraak van geneesmiddelen vindt meestal plaats in de lever. Dit gebeurt met behulp van diverse enzymen. Tachtig procent van alle geneesmiddelen wordt afgebroken door de zogeheten Cytochroom P450 enzymen (afgekort CYP450). Er zijn meerdere CYP450 enzymen, waaronder CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, etc... Voor ieder geneesmiddel zijn andere (combinaties van) enzymen van belang.

Genetische variaties kunnen zorgen voor een (sterk) verhoogde of juist verlaagde enzymactiviteit. Dit resulteert in verschillende snelheden waarmee geneesmiddelen worden omgezet (gemetaboliseerd). De activiteit van de enzymen kan worden bepaald met behulp van een genetische test (DNA-test). De activiteit van een enzym kan in vier categorieën worden ingedeeld, de genetische test geeft een uitslag per enzym.

Activiteit van het enzym	Betekenis
Poor metaboliser (PM)	Het enzym is er niet of heeft zeer weinig activiteit
Intermediate metaboliser (IM)	Het enzym is minder actief dan bij de meeste mensen
Extensive metaboliser (EM), ook wel Normal metaboliser genoemd	Het enzym is normaal actief, bij het merendeel van de mensen geldt dit
Ultrarapid metaboliser (UM)	Het enzym is actiever dan bij het merendeel van de mensen

Bron tabel: knmp.nl: presentatie Farmacogenetica, uitleg aan de patiënt

Veel mensen met autisme gebruiken medicatie, zoals antidepressiva, angstremmers of antipsychotica. Bij sommige mensen zijn er problemen: de medicatie is niet effectief voor het doel waarvoor het is voorgeschreven, of er zijn veel bijwerkingen. Soms is er sprake van een lange zoektocht naar het juiste medicijn en de juiste dosering. Hoe iemand op een medicijn reageert, wordt beïnvloed door verschillende factoren, zoals roken, voeding en of iemand meerdere medicijnen naast elkaar gebruikt. Maar ook genetische aanleg speelt hierbij een belangrijke rol. Farmacogenetica is het vakgebied, waarbij onderzoek wordt gedaan naar variaties in het DNA, die verband houden met de reactie op geneesmiddelen. Met behulp van een farmacogenetische test (DNA-test) kan worden vastgesteld hoe snel het lichaam geneesmiddelen afbreekt. Hierdoor kan iemand beter en/of sneller de juiste medicatie krijgen in de juiste dosering. (zie kaders).

Polikliniek Farmacogenetica

Het Erasmus MC te Rotterdam kent sinds augustus 2017 een speciale polikliniek Farmacogenetica voor psychiatrische patiënten, waaronder mensen met autisme. Hier krijgen patiënten een medicatie-advies op maat op basis van hun farmacogenetisch profiel. Initiatiefnemer van deze polikliniek is psychiater en klinisch farmacoloog Roos van Westrhenen. Van Westrhenen: 'Dit is de eerste polikliniek Farmacogenetica in de psychiatrie in Nederland en ook in de rest van de wereld gebeurt het nog nauwelijks.'

De speciale polikliniek is gestart als proef in het kader van een onderzoeksproject en loopt in elk geval tot 1 januari 2019. Van Westrhenen: 'Ik wil deze polikliniek hoe dan ook doorzetten. We zijn druk bezig om hiervoor financiering te vinden. De polikliniek loopt goed, er is behoefte aan. Er zijn ontzettend veel mensen in de psychiatrie, die last hebben van bijwerkingen of ineffectiviteit van medicatie. Wanneer we bij deze mensen een DNA-test doen, vinden we vaak een verklaring voor de problemen. Soms zijn patiënten echt in tranen, omdat er eindelijk bewijs is dat er echt iets aan de hand is en dat diegene daardoor zo moeilijk reageert op sommige medicatie.'

DNA-test

Genotypen is het in kaart brengen van genetische variaties, die zorgen voor de aanmaak en activiteit van bijvoorbeeld de cytochroom P450 enzymen. Met behulp van een DNA-test kan worden bepaald welke enzymen iemand wel of niet heeft. Ook de enzymactiviteit (metabolisatiesnelheid) kan worden vastgesteld. De test kan worden uitgevoerd met behulp van speeksel, wangslijmvlies of bloed. Er zijn zestien centra in Nederland die deze laboratoriumtest kunnen uitvoeren, waaronder het Erasmus MC.

Van Westrhenen: 'Het Erasmus MC is het enige centrum dat een speciale polikliniek Farmacogenetica in de Psychiatrie heeft, een samenwerkingsverband tussen de afdeling Klinische Chemie samen met de afdeling Psychiatrie, dat op mijn initiatief werd gestart. Bij ons krijgen mensen een gesprek met mij (psychiater), voorafgaand aan de test, waarbij we ook uitleg geven. In andere centra wordt de DNA-test uitgevoerd, maar is dit niet per se gekoppeld aan een consult of advies. Ik krijg mensen op het spreekuur die al gegenotypeerd zijn, maar waarbij de verwijzer vervolgens niet goed weet wat hij met de uitslag moet. Het is geen kookboek-geneeskunde. Je moet thuis zijn in de psychiatrische diagnostiek, de psychiatrische richtlijnen en de medicatie goed kennen.'



ROOS VAN WESTRHENEN - FOTOGRAFIE: GHISLAIN

Overigens heeft deze test niets te maken met het onderzoek naar welke genen mogelijk autisme, of een andere aandoening, veroorzaken. Het DNA-onderzoek is specifiek gericht op de afbraak van geneesmiddelen. Op basis van de uitslag van de DNA-test, maar ook wat ik verder nog weet van een patiënt, zoals welke aandoening iemand heeft en de medicatiehistorie, krijgt iemand vervolgens een gepersonaliseerd medicatie-advies. Ook krijgt diegene een DNA-paspoort.

Een DNA-paspoort is een soort bankpasje, waarop de uitkomsten van het DNA-onderzoek overzichtelijk bij elkaar staan. Op dit moment komt deze informatie nog niet automatisch terecht bij uw arts of apotheker. Daarom geven we deze informatie aan de patiënt zelf mee.

'Genetische aanleg speelt een belangrijke rol bij het afbreken van medicijnen'



Feiten en cijfers

Het leverenzym CYP2D6 breekt 20-30% van alle medicijnen af, waaronder antidepressiva, antipsychotica en pijnstillers. Het geneesmiddel atomoxetine (Stratera), dat aan sommige mensen met ADHD wordt voorgeschreven, wordt eveneens omgezet via CYP2D6. Bij 5 tot 10% van de blanke bevolking ontbreekt het CYP2D6 enzym (ze zijn *poor metaboliser*).

30% van de mensen is *intermediate metaboliser* voor CYP2D6 en deze mensen hebben een verminderde enzymactiviteit.

2-3 % van de mensen is een *ultrasnelle metaboliseerder (ultrarapid metaboliser)* voor CYP2D6.

Wanneer iemand *atomoxetine* gebruikt en *poor metaboliser* is voor CYP2D6, kan de **concentratie** geneesmiddel in het bloed **acht keer hoger** zijn dan normaal. Dit kan gevaarlijk zijn (gevaar van overdosering).

Nog lang niet van alle geneesmiddelen is bekend welke leverenzymen bij de afbraak betrokken zijn. Ook worden sommige geneesmiddelen niet via de lever afgebroken, maar bijvoorbeeld via de nieren.

Op farmacogenetica.nl/tabellen zijn overzichten te vinden van de geneesmiddelen waarbij wel bekend is welke enzymen betrokken zijn.

De beroepsvereniging voor apothekers KNMP heeft voor tachtig geneesmiddelen een doseringsadvies opgesteld op basis van enzymactiviteit. Tot deze tachtig geneesmiddelen behoren veel medicijnen die door sommige mensen met autisme worden gebruikt, zoals diverse antidepressiva en antipsychotica. Ook voor atomoxetine is er een doseringsadvies.

Hij/zij kan het DNA-paspoort laten zien aan zijn/haar arts of apotheker, zodat er bij het voorschrijven van (nieuwe) medicijnen rekening kan worden gehouden met de uitslag.

Vergoeding van de test

Voor een consult bij het Erasmus MC is een verwijzing door de huisarts of psychiater nodig. Op dit moment is het helaas een beetje raar geregeld in Nederland wat betreft de vergoeding voor het aanvragen van testen. Wanneer de testen worden aangevraagd door de huisarts of een arts in een ziekenhuis, worden de kosten in principe vergoed door de

zorgverzekeraar. Echter, wanneer dit wordt gedaan door een psychiater met een eigen praktijk, worden de kosten soms niet vergoed. Het is natuurlijk idioot dat niet elke psychiater in Nederland de aanvraag kan doen, terwijl huisartsen dit wel kunnen. Dat zou wel moeten.

Om voor vergoeding door de zorgverzekeraar in aanmerking te komen, moet er sprake zijn van een medische indicatie, zoals bijwerkingen of ineffectiviteit. Je kunt je ook preventief laten testen, dus voor je start met medicatie.

In het kader van onderzoek vind ik het juist ook belangrijk dat mensen vooraf komen, dus voor ze starten met medicatie. In het onderzoek willen we deze mensen vergelijken met mensen die zich pas later laten testen. We verwachten dat het sneller beter gaat met degenen die zich preventief laten testen. Als je vooraf genotypeert en dan op basis van die informatie bepaalt welke medicatie het beste past en in welke dosering, dan zou je in theorie problemen kunnen voorkomen en dat is natuurlijk wat je wil. Echter, de zorgverzekeraars vergoeden de test momenteel alleen als er een medische indicatie is, zoals bijwerkingen of beperkte effectiviteit. Testen voorafgaand aan het starten met medicatie (preventief testen) wordt niet vergoed. We hopen financiering te vinden om dit als onderzoeksproject uit te kunnen blijven voeren, en dan kunnen mensen zich ook preventief laten testen zonder (mogelijke) problemen met de zorgverzekeraar.' •

Meer informatie: farmacogenetica.nl

Persoonlijk verhaal:

‘Volgens de artsen was mijn afwijkende reactie op medicatie psychisch’

Albertina (volledige naam bij de redactie bekend) is één van de patiënten van Van Westrhenen. Albertina is veertig jaar en moeder van drie zonen, van wie twee met autisme. Twee jaar geleden kreeg ze zelf een autismediagnose.

Albertina: ‘Op mijn 22^e kreeg ik een depressie. Ik kreeg toen Seroxat voorgeschreven. Ik was natuurlijk wel depressief, maar toen ik Seroxat ging slikken kreeg ik ook suïcidale neigingen. Ik werd vreselijk agressief en had het idee dat ik mensen wat aan wou doen, terwijl dat absoluut niet in mijn aard zit. Ik vertelde de artsen dat ik met dit medicijn wilde stoppen, maar kreeg te horen dat ik gewoon moest doorgaan, en dat er in het begin altijd bijwerkingen zijn. Toen ben ik doorgegaan en dat is bijna fout afgelopen. Op het moment dat ik stopte met de medicatie, stopten de suïcidale gedachten en de agressie ook meteen. Voor mij was duidelijk dat het aan de medicatie lag, maar de artsen namen dat toen helemaal niet serieus.

Ook met andere medicijnen waren er problemen. Ik heb enkele medische ingrepen gehad waarbij ik pijnstilling kreeg. Wanneer ik de standaarddosering kreeg, werkte dat elke keer niet, waardoor ik heel veel pijn had. De artsen moesten me dan veel medicatie erbij geven, wat ze soms niet wilden doen, want ‘deze dosis zou moeten werken, dat doet het bij andere mensen ook’.

Wat betreft autisme, wilde ik medicatie voor prikkeloedemping. Daarvoor kreeg ik een antipsychoticum, en ook dat middel werkte bij mij heel anders. Ik ben zelf op zoek gegaan naar informatie en kwam toevallig een artikel tegen over farmacogenetica. Ik ben me er verder in gaan verdiepen, en ontdekte dat bepaalde leverenzymen langzamer of juist sneller dan normaal kunnen werken, met als gevolg een andere reactie op medicatie dan ‘standaard’. Uiteindelijk heb ik een farmacogenetische test laten doen. Daar kwam uit dat mijn leverenzym CYP2D6 te snel werkt, waardoor veel medicatie zo snel wordt afgebroken, dat het de kans niet krijgt om de beoogde werking te hebben.

Nadat ik de diagnose autisme had gekregen, vroeg ik me af of het misschien door mijn autisme kwam dat ik anders reageer op medicatie. Veel mensen met autisme voelen hun lichaam anders dan andere mensen. Maar ergens klopte het niet. Ik heb bijvoorbeeld drie weken met een gebroken voet doorgelopen, en ook met andere dingen loop ik vaak door. Dus ik heb juist een heel hoge pijngrens. En als pijnmedicatie dan toch niet werkt, dan is dat vreemd. Bovendien merkte ik dat mijn kinderen, net als ik, niet ‘standaard’ reageren op medicatie. Als voorbeeld: mijn zoon heeft een keer een ingreep gehad bij de tandarts.

Hij heeft liggen schreeuwen van de pijn, omdat de pijnmedicatie niet werkte, terwijl de assistent zei:

‘Dit is echt de dosering, ik kan hem niet meer geven.’ Traumatisch.

De artsen met wie ik in eerste instantie besprak of farmacogenetica een rol kon spelen, wilden hier niets van weten. Volgens hen was het psychisch, dat ik geen effect merkte.

Uiteindelijk kwam ik bij Floor Oosterwijk, psychiater van Centrum Autism, Dijk en Duin, die me wel serieus nam. Zij zei: ‘Ik ken wel meer patiënten die anders reageren op medicatie. Ik wil wel uitproberen of er bij jou iets uit een DNA-test komt. Nou, daar kwam wat uit.’

Wanneer iemand met autisme anders reageert op medicatie, is het gevaar dat dit wordt toegeschreven aan autisme, door de artsen of door jezelf. Ook bij mijn kinderen kreeg ik te horen: ‘Het ligt aan het autisme. Er zullen wel te veel prikkels zijn.’ Maar bij ons had het daar niks mee te maken. Het ligt aan de cytochroom P450-enzymen.’ Van Westrhenen maakte vervolgens een medicatie-advies op maat voor Albertina en dat geeft haar meer vertrouwen.

‘Ik merkte dat mijn kinderen, net als ik, niet ‘standaard’ reageren op medicatie’