

Handleiding voor toepassen van farmacogenetica in de psychiatrie: het ALERT protocol

H.M. LOOVERS¹, M.J.M. van WEELDEN¹ en J. van der WEIDE^{1,2}

Achtergrond: Polymorfismen in *Cytochroom P450* (*CYP*) genen beïnvloeden de metabolisering van diverse psychofarmaca, waardoor bloedspiegels en respons erg kunnen variëren. Een (inter)nationaal protocol voor het toepassen van *CYP* genotypering in de psychiatrie is echter nog niet gerealiseerd.

Doel: Zo spoedig mogelijk optimale farmacotherapie bereiken door het ontwikkelen van een protocol dat spiegelbepalingen, genotypering en controle op gen-geneesmiddel interacties combineert.

Methode: Het ALERT protocol werd ontwikkeld en toegepast in een psychiatrische instelling. Hiermee werd actief gecontroleerd op gen-geneesmiddel interacties en werden adviezen (ALERTs) aan behandelaren verstrekt. De gevolgen van het protocol werden onderzocht.

Conclusie: Een actieve controle op gen-geneesmiddel interacties, bijvoorbeeld via het ALERT protocol, bleek wenselijk. Doordat nationale adviezen bij gen-geneesmiddel interacties geïntegreerd zijn in de Nederlandse apotheeksystemen, is een effectieve toepassing van farmacogenetica mogelijk. Hiervoor is een goede samenwerking tussen laboratorium en apotheek vereist. Het ALERT protocol is goed toepasbaar in een psychiatrische instelling.

Trefwoorden: farmacogenetica; genotypering; TDM; protocol; *Cytochroom P450*

Behandeling met antidepressiva en antipsychotica wordt gekenmerkt door een grote individuele variatie in respons en benodigde dosis. Door verschillen in metabole activiteit kunnen de concentraties van medicijn en/of metabolieten bij een normdosering erg variëren. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) is dan ook voor veel psychofarmaca een belangrijk hulpmiddel om de juiste dosering te bepalen (1, 2). Variatie in de activiteit van *Cytochroom P450* (*CYP*) enzymen verklaart voor de meeste psychofarmaca een substantieel deel van de interindividuele variatie in metabole activiteit. Op basis van de genetische kennis kan voorspeld worden of een patiënt een langzame metaboliseerder ('poor metaboliser': PM), intermediaire metaboliseer-

der (IM), normale metaboliseerder ('extensive metaboliser': EM) of snelle metaboliseerder ('ultrarapid metaboliser': UM) zal zijn voor *CYP2C19* of *CYP2D6* afhankelijke medicatie (3-6). Van *CYP2C19* zijn in tussen meer dan 25 polymorfismen aangetoond die in meer of mindere mate een klinisch relevante betekenis hebben voor het metabolisme van psychofarmaca, terwijl van *CYP2D6* meer dan 75 polymorfismen bekend zijn (7). De frequentie waarmee bepaalde allelen voorkomen, verschilt van populatie tot populatie (8, 9). Deficiënte allelen, die met relatief hoge frequentie in een Kaukasische populatie voorkomen, zijn *CYP2C19*2*, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5* en *CYP2D6*6* (de allelfrequentie is 13%, 2%, 22%, 2% en 2% respectievelijk). Ook genmultiplicatie van *CYP2D6* komt relatief vaak voor (de allelfrequentie is 2,5%). Vanwege de correlatie tussen bloedspiegel en genotype wordt de mate van therapeutische effectiviteit en bijwerking van een psychofarmakon mede bepaald door het genotype. Onderzoek geeft aan dat langzame metaboliseerders vaker last hebben van bijwerkingen, vaker van medicatie wisselen en gemiddeld langer opgenomen worden (10-17). Met behulp van genotypering kan de medicatie beter op de individuele patiënt worden afgestemd en kunnen afwijkende spiegels worden verklaard. Een groot voordeel ten opzichte van TDM is dat de genetische samenstelling van een individu niet verandert in de tijd. De verkregen informatie blijft daarom ook in de toekomst toepasbaar. Het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp) van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) heeft op basis van de beschikbare literatuur genotype-gerelateerde adviezen uitgebracht voor een selectie van medicijnen, waaronder veel psychofarmaca (18, 19). Deze adviezen zijn opgenomen in de G-standaard, een elektronisch bestand met medicatiegegevens, dat geïntegreerd is in apotheeksystemen. Een algemeen (inter)nationaal protocol voor het toepassen van farmacogenetica in de psychiatrie is echter nog niet gerealiseerd. Protocolen worden daarom naar eigen inzicht en ervaring opgesteld en aangepast (20-22). Op dit moment wordt *CYP* genotypering wereldwijd slechts in beperkte mate toegepast in psychiatrische klinieken. Slechts enkele klinieken, waaronder de Mayo Clinic in de Verenigde Staten, passen *CYP* genotypering op grotere schaal toe. GGz Meerkanten is de enige Nederlandse psychiatrische instelling waarbij *CYP* genotypering routinematig plaatsvindt bij opname. Door toenemend inzicht is zowel het aantal polymorfismen waarop getest wordt, als het bijbehorende protocol in de jaren aanzienlijk gewijzigd.

Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis St. Jansdal, Harderwijk¹ en GGz Meerkanten, Veldwijk, Ermelo²

Correspondentie: dr. J. van der Weide, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis St. Jansdal, Postbus 138, 3840 AC Harderwijk
E-mail: J.vander.Weide@stjansdal.nl

In de praktijk bleek dat het gebruik van farmacogenetische kennis door behandelaren niet optimaal was. Daarom is een protocol ontworpen waarbij deze kennis beter benut wordt. In dit artikel worden dit protocol en de ervaringen van de afgelopen twee jaar uitvoerig besproken.

Het ALERT protocol

Genotypering

Bij klinische opname wordt bloed afgenomen voor routineonderzoek, waaronder genotypering, zodat de belasting voor de patiënt minimaal is. Genotypering vindt plaats voor die groep patiënten waarbij verwacht kan worden dat CYP afhankelijke medicatie reeds voorgeschreven is of in de nabije toekomst voorgeschreven gaat worden. Ter bevestiging wordt bij een herhaalde opname genotypering een tweede keer uitgevoerd. Het overgrote deel van de trage, intermediaire en snelle metaboliseerders in een Nederlandse populatie kan geïdentificeerd worden door te screenen voor de polymorfismen *CYP2C19**2 en *CYP2D6**3, *4, *5, *6, *9, *10, *41 en multiplicatie (*xN*) (zie (23, 24) voor materiaal en methoden van de genotypering).

Vertaling van genotype naar fenotype

Op basis van genotype kan een voorspelling gemaakt worden van fenotype (CYP activiteit). Het genotype wordt vertaald volgens de consensus die door de werkgroep Farmacogenetica van de WINAp is vastgelegd (tabel 1) (19). Hierin voorspellen twee deficiënte allelen een PM fenotype, één deficiënt en één (gedeeltelijk) functioneel allel een IM fenotype, twee gedeeltelijk functionele allelen ook het IM fenotype en één functioneel en één (gedeeltelijk) functioneel allel een EM fenotype. Bij aanwezigheid van genmultiplicatie wordt met de meeste genotyperingsmethoden de identiteit en het aantal kopieën van het gemultipliceerde allel niet vastgesteld. Dan wordt alleen een fenotype voorspeld bij aanwezigheid van genmultiplicatie in combinatie met twee functionele allelen (UM fenotype) of twee deficiënte allelen (PM fenotype).

Algemene informatievoorziening aan behandelaar

De uitslag van de *CYP* genotypering wordt gemiddeld binnen een week na bloedafname automatisch gerapporteerd aan de behandelaar. Het rapport be-

schrijft de uitgevoerde test, het resultaat en geeft een algemene interpretatie van de uitslag met betrekking tot metabolisering van *CYP2D6* en *CYP2C19* substraten. Aanvullende informatie wordt verstrekt in een referentiewaardenboekje dat onder artsen wordt verspreid en via intranet beschikbaar is. Hierin wordt achtergrondinformatie gegeven over de geteste *CYP* polymorfismen en het voorspelde fenotype (zie tabel 1). Ook wordt hierin een uitgebreid overzicht getoond van de adviezen met betrekking tot *CYP* afhankelijke middelen voor de verschillende *CYP2D6* en *CYP2C19* genotypen (zie Tabel 2). Deze adviezen zijn gebaseerd op de WINAp richtlijnen (19). In het referentiewaardenboekje is het therapeutisch venster van de *CYP* afhankelijke middelen opgenomen. Het aanbieden van scholing op het gebied van farmacogenetica is wenselijk. Op basis van de kennis die behandelaren op deze wijze hebben verkregen, kunnen zij het genotype van de patiënt mee nemen in het behandelplan.

Controle op gen-geneesmiddel interacties: opname

Eenmaal per week wordt via een faxbericht aan de apotheek het genotype doorgegeven van alle patiënten waarbij de genotypering een PM, IM of UM fenotype voorspeld. Via faxberichten vindt uitwisseling van informatie plaats tussen apotheek en laboratorium over de reeds voorgeschreven medicatie. Bovendien wordt het genotype en voorspelde fenotype opgeslagen in het apotheekstelsel. Door het laboratorium wordt gecontroleerd op gen-geneesmiddel interacties van de reeds voorgeschreven medicatie (figuur 1, Start 1). Deze controle vindt ook plaats bij (her)opname van patiënten waarvoor bij een eerdere opname reeds een afwijkend fenotype is voorspeld. Bij constatering van een gen-geneesmiddelinteractie worden de beschikbare uitslagen van medicijnspiegels van de afgelopen tijd (ca. 1 jaar) geraadpleegd. Vervolgens vindt telefonisch contact plaats tussen de klinisch chemicus en de behandelaar. In eerste instantie worden de richtlijnen van de WINAp gevolgd bij het verstrekken van het advies (19), maar de reactie van behandelaren op het gegeven advies kan leiden tot een alternatief advies. Wanneer de WINAp het gebruik van een *CYP2D6*-onafhankelijk middel adviseert, worden de opties citalopram, sertraline en/of quetiapine genoemd. ALERTs worden niet verstrekt indien voor de patiënt al eerder een ALERT via opname is verstrekt voor exact hetzelfde middel

Tabel 1. Vertaling *CYP2D6* genotype naar fenotype volgens WINAp

Allel 2	*1 (wt)	*3	*4	*5	*6	*9	*10	*41
Allel 1								
*1 (wt)	EM	IM	IM	IM	IM	EM	EM	EM
*3	IM	PM	PM	PM	PM	IM	IM	IM
*4	IM	PM	PM	PM	PM	IM	IM	IM
*5	IM	PM	PM	PM	PM	IM	IM	IM
*6	IM	PM	PM	PM	PM	IM	IM	IM
*9	EM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM
*10	EM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM
*41	EM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM

wt: wild-type; PM: poor metabolizer; IM: intermediate metabolizer; EM: extensive metabolizer; UM: ultra-rapid metabolizer

of in het afgelopen jaar reeds TDM heeft plaatsgevonden voor het betreffende middel. Documentatie van de controle op gen-geneesmiddel interacties wordt na enkele maanden vernietigd. Documentatie rondom de verstrekte ALERTs blijft bewaard voor toekomstige raadpleging.

Controle op gen-geneesmiddel interacties: verstrekken medicatie

De G-standaard is een intergraal onderdeel van het apotheeksysteem. Bij uitgifte van medicatie wordt

door het systeem automatisch gecontroleerd op geneesmiddelinteracties (figuur 1, Start 2). Zowel een korte omschrijving van de interactie als de betreffende G-standaard code wordt vermeld. Met behulp van de code kan eenvoudig meer achtergrondinformatie verkregen worden. Er vindt contact plaats tussen een apotheekmedewerker en de behandelaar voordat de (aangepaste) medicatie uitgegeven wordt. Bij medicatie die reeds langer in gebruik is, wordt geen contact opgenomen. Een beslissingsondersteuningsprogramma verstrekt dagelijks een overzicht van alle

Tabel 2. Adviezen bij antidepressiva en antipsychotica gebruik voor *CYP2D6* genotypes. Gebaseerd op de G-standaard teksten d.d. maart 2011

	CYP2D6 PM	CYP2D6 IM	CYP2D EM	6CYP2D6 UM
Antidepressiva				
Amitriptyline	alternatief middel kiezen* of TDM	dosisverlaging tot 75% en TDM of alternatief middel kiezen*	X	alternatief middel kiezen* of TDM en alertheid op falen en bijwerkingen (cardio-toxisch)
Citalopram	X	X	X	X
Clomipramine	dosisverlaging tot 50% en en TDM	TDM	X	alternatief middel kiezen* of TDM
Imipramine	dosisverlaging tot 30% en TDM	dosisverlaging tot 70% en TDM	X	alternatief middel kiezen* of dosisverhoging tot 170% en TDM
mirtazapine	X	X	X	X
nortriptyline	dosisverlaging tot 40% en TDM	dosisverlaging tot 60% en TDM	X	alternatief middel kiezen* of dosisverhoging tot 160% en TDM en alertheid op bijwerkingen
paroxetine	X	X	X	alternatief middel kiezen*
venlafaxine	alternatief middel kiezen* of TDM en dosisverlaging bij bijwerkingen	alternatief middel kiezen* of TDM en dosisverlaging bij bijwerkingen	X	indien nodig dosisverhoging tot 150% en TDM of alternatief middel kiezen*
antipsychotica				
aripiprazol	max. 10 mg/dag	X	X	X
clozapine	X	X	X	X
flufenazine	X	X	X	X
flupentixol	X	X	X	X
haloperidol	startdosering tot 50% en verhogen op geleide van effect of alternatief middel kiezen*	X	X	dosisverhoging op geleide van TDM of alternatief middel kiezen*
olanzapine	X	X	X	X
pimozide	X	X	X	X
quetiapine	X	X	X	X
risperidon	alternatief middel kiezen* of alertheid bijwerkingen en dosisverlaging op geleide van effect	alternatief middel kiezen* of alertheid bijwerkingen en dosisverlaging op geleide van effect	X	alternatief middel kiezen* of dosisverhoging op geleide van effect en bijwerkingen
zuclopentixol	dosisverlaging tot 50% of alternatief middel kiezen*	dosisverlaging tot 75% of alternatief middel kiezen*	X	alertheid op falen en dosis- verhoging op geleide van effect of alternatief middel kiezen*

X: op basis van de beschikbare gegevens zijn geen afwijkende adviezen nodig en kunnen de standaard doseringsvoorschriften gevolgd worden

*: de G-standaard tekst geeft aan dat de middelen citalopram, sertraline, pimozide, flupentixol, flufenazine, quetiapine, olanzapine en clozapine niet of in mindere mate door CYP2D6 gemetaboliseerd worden en daarmee een alternatief kunnen zijn.

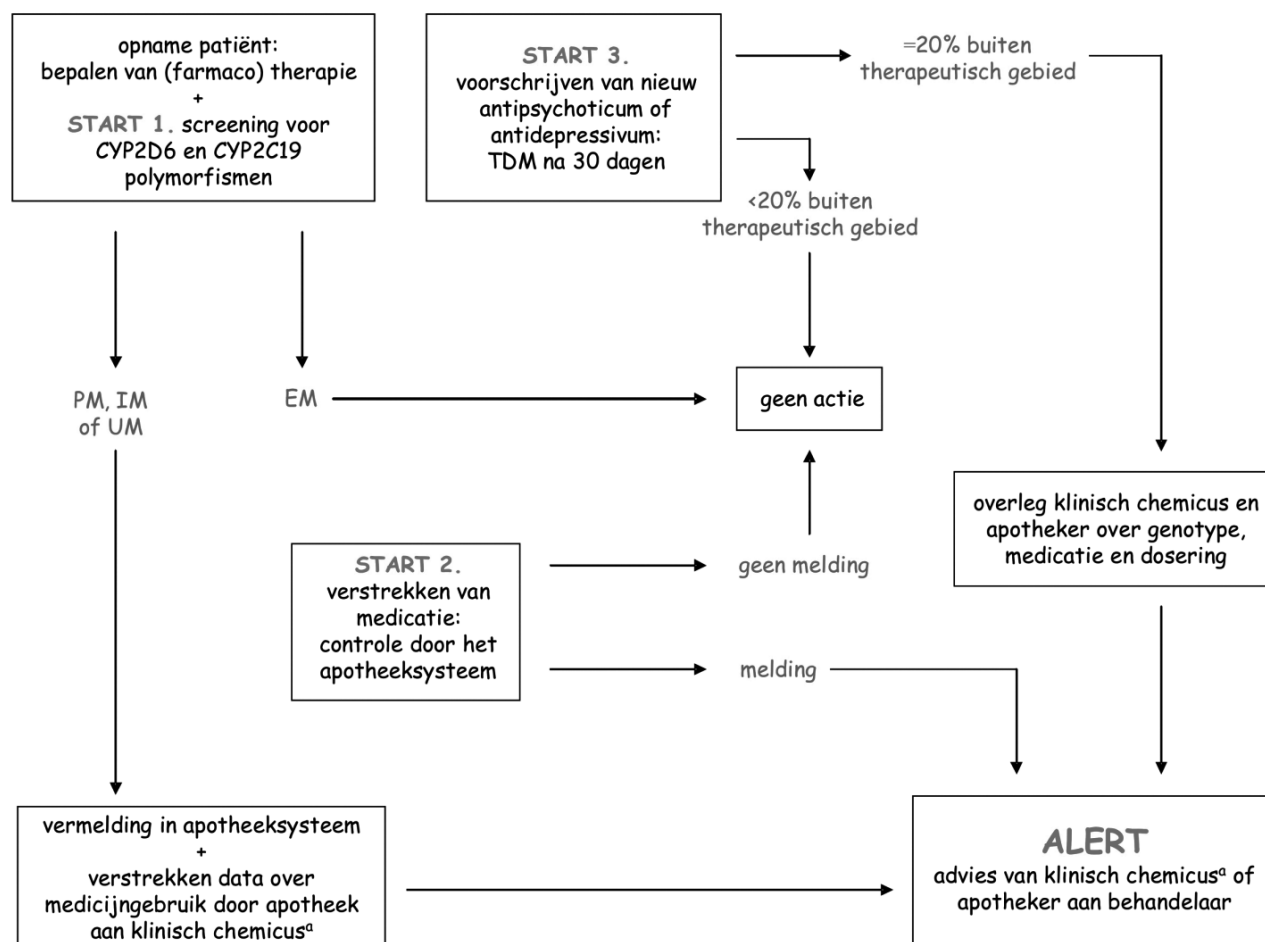
waarschuwingen bij voorgeschreven medicatie. Deze worden door de apotheker gecontroleerd en kunnen leiden tot contact met de behandelaar. Verstrekken van medicatie bij een bekende gen-geneesmiddel interactie is hiermee alleen mogelijk met bewuste toestemming van de apotheker.

Controle op gen-geneesmiddel interacties: TDM

Alle patiënten die een nieuw antipsychoticum of antidepressivum voorgeschreven krijgen worden door de apotheek genoteerd en eenmaal per week wordt de lijst doorgegeven aan het laboratorium. Na een maand wordt deze lijst gecontroleerd op actualiteit, er wordt verondersteld dat eventuele af- en opbouw van medicatie is afgerond en een steady-state concentratie is bereikt. Indien de patiënt inderdaad nog opgenomen is en het middel nog voorgeschreven wordt, vindt 12-16 uur na medicatie-inname bloedafname plaats, zodat de dalspiegel gemeten wordt (figuur 1, Start 3). De uitslag wordt gemiddeld binnen een week na bloedafname automatisch gerapporteerd aan de behandelaar. Wanneer door het laboratorium een bloedspiegel wordt geconstateerd die >20% boven of onder het therapeutisch venster ligt, vindt overleg plaats tussen de apotheker en de klinisch chemicus, waarbij gekeken wordt naar het genotype van de patiënt, de voorgeschreven medicatie en de doseringen. Op grond hiervan gaat een advies uit naar de behandelend arts omtrent aanpassing van dosering en/of (co)medicatie.

Praktijkervaringen

GGz Meerkanten (sinds april 2010 onderdeel van GGz Centraal) is een instelling voor Geestelijke Gezondheidszorg op de Noord- en West-Veluwe en in Flevoland. Sinds 1993 worden patiënten bij opname getest op een selectie van CYP polymorfismen. Oorspronkelijk werd alleen getest op CYP2D6*3 en *4 polymorfismen, maar voortschrijdend inzicht heeft in de loop der jaren verschillende wijzigingen in de geselecteerde polymorfismen tot gevolg gehad. In 2003 werd routinematig op CYP2C19*2 en CYP2D6*3, *4, *5, *6 en multiplicatie gescreend, en sinds 2006 is het pakket uitgebreid met screening voor de gedeeltelijk functionele allelen CYP2D6*9, *10 en *41. Ongeveer 1500 patiënten worden elk jaar opgenomen in GGz Meerkanten. Bij ongeveer 53% van de patiënten wordt als onderdeel van een standaard opnamepakket ook bloed afgenomen voor CYP genotypering, bij 51% van deze patiënten vindt genotypering van het huidige pakket voor het eerst plaats. Patiënten in de verslavingszorg worden alleen op aanvraag getest op CYP polymorfismen. Scholing van arts-assistenten vindt plaats in het kader van hun curriculum. Aan de andere behandelaars wordt een interne cursus aangeboden. Bovendien wordt elk jaar op het NVvP Voorjaarscongres een workshop aan psychiaters aangeboden, wordt via PAO Farmacie een cursus aan apothekers aangeboden en wordt aan geneeskundestudenten van Universiteit Utrecht een college aangeboden.



Figuur 1. Schematische weergave van het ALERT-protocol

ALERTs naar aanleiding van opname

Controle op gen-geneesmiddel interacties vond plaats voor alle patiënten waarbij als onderdeel van een standaard opnamepakket ook bloed werd afgenomen voor CYP genotypering. Bij ongeveer 35% van de patiënten werden twee (gedeeltelijk) deficiënte allelen of gen multiplicatie vastgesteld. In de periode maart 2008 - december 2009 leidde controle op gen-geneesmiddel interacties voor deze groep patiënten tot 25 ALERTs (5% van de 510 uitgevoerde controles). Het grootste aantal ALERTs werd verstrekt voor patiënten met een voorspeld PM fenotype (60%). Het betrof in de meeste gevallen een gen-geneesmiddel interactie met de antipsychotica risperidon (27%) of haloperidol (15%) of de antidepressiva nortriptyline (15%) of venlafaxine (15%). Het ALERT werd telefonisch verstrekt aan de behandelaar. Hierbij werd niet gericht gevraagd naar de situatie van de patiënt. Ook werd de behandelaar niet gevraagd of het gegeven advies opgevolgd zou worden. Bijna de helft van de behandelaars bedankten voor de informatie en gaf geen verdere informatie. Een iets kleiner deel gaf aan gevolg te geven aan het ALERT. Bij ongeveer 1 op de 10 ALERTs werd aangegeven dat de patiënt niet goed reageerde op de medicatie en dat de gemelde gen-geneesmiddel interactie wellicht de verklaring zou kunnen geven. In een enkel geval gaf de behandelaar aan geen gevolg aan het advies te geven, omdat het middel reeds lange tijd zonder problemen werd gebruikt. Om de gevolgen van het protocol objectiever te evalueren, werd onderzocht of in de eerste twee weken na verstrekken van het ALERT voor

het betrokken geneesmiddel een spiegelbepaling was aangevraagd of dat voorschrijven van het middel was stopgezet. In 8% van de gevallen waren geen data beschikbaar over de voorgeschreven medicatie in de periode volgend op het ALERT. In 28% van de gevallen waren de patiënten nog wel onder behandeling, maar had het ALERT niet geleid tot een aanvraag voor spiegelbepaling of stop in medicatie. Echter, in de meeste gevallen werd door de behandelaar een spiegel aangevraagd (52%) of werd de medicatie stop gezet (8%). Uit de resultaten van de spiegelbepalingen bleek dat in meer dan de helft van de gevallen (54%) de bloedspiegel meer dan 20% boven het therapeutisch venster lag.

ALERTs naar aanleiding van verstrekken medicatie

In onze setting werden de genotypes van alle patiënten met twee (gedeeltelijk) deficiënte allelen of gen multiplicatie in het apotheekstelsel (Pharmacom) opgeslagen. Sinds 2007 is de G-standaard uitgebreid met farmacogenetische informatie; de informatie van het WINAp wordt in aangepaste vorm in Pharmacom opgenomen. Waarschuwingen voor gen-geneesmiddel interacties worden via het apotheekstelsel gemeld. De module BOS/MBJ van Pharmacom, een beslissingsondersteuningssysteem, verstrekt dagelijks een overzicht van alle waarschuwingen bij voorgeschreven medicatie. Deze worden door de apotheker gecontroleerd. In figuur 2 is een voorbeeld gegeven van de verstrekte overzichten. In dit voorbeeld is te zien dat mevrouw A een langzame metaboliseerder is voor CYP2D6 (CYP2D6-PM) en dat zij daardoor kans

** Overzicht Bewakings Signalen **GGz Meerkanten, apotheek

Blad 24 dd 10-08-2010

Huis/vs Arts	Patientnaam	Signaal Geb. dat. Gesl	Kode Kenmerk/Teksten Recipe	Recept/ Co mp K	V	ZH
XX/YY	Mevr. A	**Contra indicatie** 01-01-2001 V RISPEAMP	500 CYP2D6-PM zie comm CI-500 Kans op te hoge geneesmiddel- spiegel. Verminderde omzetting door CYP2D6. Overleg met Apo / Raadpleeg Commentaar	2436 1	D	21 CV
XX/YY	Dhr. B	**Contra indicatie** 02-02-2002 M HALOP1	500 CYP2D6-PM zie comm CI-500 Kans op te hoge geneesmiddel- spiegel. Verminderde omzetting door CYP2D6. Overleg met Apo / Raadpleeg Commentaar	2319 1	D	11 HH
XX/YY	Dhr. C	**Contra indicatie** 03-03-2003 M SERTR50	521 CYP2C19-PM zie comm CI-521 Kans op te hoge geneesmiddel- spiegel. Verminderde omzetting door CYP2C19. Overleg met Apo / Raadpleeg Commentaar	1021 1	D	21 AS

Foutief niveau van afhandeling

Communicatie:

APO/ASS V / AS

Signaaltekst: *** NOG NIET BEOORDEELD DOOR DE APOTHEKER ***

Afhandeling: - Start met een lage dosering (50% van normale dosis).

XX/YY	Dhr. C	**Afwijking vorig daggebruik** 03-03-2003 M SERTR50	H/V /00701 Vorig daggbr : 0,500 Nieuw daggbr : 1.000	1021 1	D	21 AS
XX/YY	Dhr. C	**Af te leiden contra indicatie** 03-03-2003 M SERTR50	029 DEPRESSIE	1021 1	D	21 AS

Figuur 2. Voorbeeld van meldingen uit het apotheekstelsel

heeft op hoge spiegels van het voorgeschreven medicijn risperidon (RISPEAMP). De code 500 is gekoppeld aan een bestand waarin achtergrondinformatie wordt gegeven over CYP2D6-PM en waarin adviezen worden verstrekt voor de betrokken medicijnen. Voor risperidon wordt hierin het advies gegeven om een alternatief te kiezen of extra alert te zijn op het optreden van bijwerkingen. Het aantal meldingen dat vanwege een gen-geneesmiddel interactie de aandacht van de apotheker vereiste bedroeg het afgelopen jaar 2 à 5 per dag. Dit is ongeveer 0,3-0,6% van alle middelen die uitgegeven werden. In onze setting werd bij een voorspeld IM fenotype alleen op gen-geneesmiddel interacties gecontroleerd indien genotypering een gedeeltelijk functioneel allel in combinatie met een deficiënt of een gedeeltelijk functioneel allel aangeeft. Gen-geneesmiddel interacties zijn echter ook in de G-standaard opgenomen voor genotypes met de combinatie van een functioneel allel met een deficiënt allel. In onze setting is de controle bij medicatiewijziging ondertussen aangepast, wat waarschijnlijk zal leiden tot een lichte stijging van het aantal ALERTs. Bij een negatief advies van de apotheker aan de behandelaar voor het gebruik van een nieuw antipsychoticum of antidepressivum werd afhankelijk van het klinisch beeld besloten tot wijziging van de medicatie of een aanpassing van de dosering. Bij uitgifte van medicatie waarvoor een gen-geneesmiddel interactie is vastgesteld, werd informatie over de interactie ook automatisch vermeld op de geprinte etiketten (figuur 3).

ALERTs naar aanleiding van TDM

Na constatering van een te hoge bloedspiegel (>20% buiten het therapeutisch venster) werd na overleg tussen de klinisch chemicus en de apotheker contact opgenomen met de behandelaar. Ongeveer een kwart van de afwijkende medicijnconcentraties kon worden verklaard door een gen-geneesmiddel interactie, de overige afwijkende bloedspiegels konden meestal worden verklaard door interacties met co-medicatie, non-compliance en hoge doseringen. Het aantal te hoge bloedspiegels voor de CYP2D6 afhankelijke middelen haloperidol, nortriptyline, risperidon en venlafaxine was in 2008 ongeveer 23% (127 van 552 bloedspiegels) en in 2009 ongeveer 16% (109 van 662 bloedspiegels); dit was een significante afname ($p=0,02$). ALERTs naar aanleiding van geconstateerde gen-geneesmiddel interacties bij TDM zijn slechts beperkt gedocumenteerd. Echter, een algemene indruk kan wel beschreven worden. De verstrekte ALERTs betroffen vaak een voorspeld PM of IM fenotype in combinatie met het antidepressivum venlafaxine of een antipsychoticum. In het gesprek werd vaak aangegeven dat de patiënt reeds klachten had, die mogelijk door gen-geneesmiddel interacties veroorzaakt werden. Wijziging van medicatie werd in de meeste gevallen niet wenselijk geacht door de behandelaar; meestal werd het besluit genomen om de dosering te verlagen of was de dosering tussentijds al verlaagd. Wijziging van tricyclische antidepressiva (met name nortriptyline) naar minder CYP2D6-afhankelijk tricyclisch antidepressiva werd in het algemeen wel als een goed alternatief gezien.

Discussie en conclusies

Onze ervaring met het ALERT protocol was positief; het bleek een goede methode om (routinematig) verkregen kennis over het genotype van patiënten beter te gebruiken en bovendien behandelaars te herinneren aan het bestaan van gen-geneesmiddel interacties. Wegens de correlatie tussen effectiviteit van veel psychofarmaca en CYP genotype en het langdurige gebruik dat vaak met deze middelen gepaard gaat, is



Figuur 3. Voorbeeld van etiketten uit apotheekstelsysteem

het protocol met name geschikt voor de psychiatrie. Een goede communicatie tussen apotheek en laboratorium is wel essentieel. Het genotype kan gemiddeld binnen een week na opname beschikbaar zijn en via het ALERT protocol kan de verkregen informatie ook meteen toegepast worden. De controles op geneesmiddel interacties die via Start 1 worden uitgevoerd zijn nodig wanneer farmacotherapie gestart wordt vòòr de uitslag van de genotypering bekend is. Dit zal vooral belangrijk zijn in de psychiatrie. In situaties waarin farmacotherapie pas gestart wordt nadat het genotype in het apotheekstelsel is ingevoerd, zal het voldoende zijn om alleen het apotheekstelsel te gebruiken voor de controle op gen-geneesmiddel interacties. De extra tijd die nodig is voor de controle op gen-geneesmiddel interacties en het verstrekken van het ALERT is in onze setting beperkt en bedraagt ongeveer 1 uur per week voor het laboratorium en 1 uur per week voor de apotheek. Door het individuele karakter van de adviezen vereist het verstrekken van een ALERT wel een goede kennis van *CYP450* allelen, hun effect op geneesmiddelmetabolisme en de rol van inhibitors en inducers (denk met name aan co-medicatie). Het nut van de controles is af te leiden uit het aantal vastgestelde gen-geneesmiddel interacties, terwijl in de meeste gevallen het genotype reeds bekend was. Verder werd regelmatig door de behandelaar gemeld dat de patiënt niet naar tevredenheid reageerde op de medicatie, maar was het *CYP* genotype nog niet als mogelijke oorzaak aangewezen. Ook de resultaten van de spiegelbepalingen die waren uitgevoerd naar aanleiding van een ALERT toonden de noodzaak aan voor een goede controle op gen-geneesmiddel interacties, zowel bij opname als tijdens de behandeling. De reden voor het niet-optimaal gebruiken van de farmacogenetische kennis door behandelaars is waarschijnlijk voor een deel toe te schrijven aan het grote verloop in behandelaars, waarbij nieuwe behandelaars (o.a. AG(N)IO's) nog geen of beperkte kennis hebben verkregen van CYPs. Scholing is daarom ook een belangrijk onderdeel van de informatievoorziening. Ondanks het grote verloop in behandelaars, was de kennis op farmacogenetisch gebied waarschijnlijk toch relatief hoog binnen GGz Meerkanten. Het zou interessant zijn om te onderzoeken hoe hoog het percentage ALERTs zou zijn in een instelling waarin *CYP* genotypering niet reeds lange tijd routinematig wordt toegepast. Uiteraard is het routinematig screenen op *CYP* polymorfismen niet kostenvrij. De keuze van de groep patiënten die routinematig gescreend wordt, zal voor een groot gedeelte de kostenefficiëntie bepalen. Voor onze instelling is de keuze gemaakt om bij alle klinische opnamen te screenen, met uitzondering van opnamen voor verslavingszorg. Het is mogelijk dat door deze keuze een patiënt wel *CYP2D6* of *CYP2C19* afhankelijke medicatie krijgt zonder preventieve controle op gen-geneesmiddel interacties. Bepaling van de bloedspiegel na 30 dagen vindt overigens voor deze groep wel plaats. In onze setting was de genotypering en het verstrekken van advies gekoppeld aan onderzoek, waardoor dit tegen kostprijs uitgevoerd kon worden. In de literatuur is gespeculeerd dat voor psychiatrische patiënten zelfs bij het CTG-tarief de kosten

van genotypering opwegen tegen de baten, vanwege de afname in wisseling van farmaca, toxische episodes, aantal consulten en aantal opnamedagen (13-17). Een zo spoedig mogelijk bereik van optimale therapie is voor de patiënt uiteraard zeer wenselijk; zowel TDM als genotypering kunnen daarbij helpen. Het protocol heeft een maximale controle op gen-geneesmiddel interacties doordat gebruik wordt gemaakt van de automatische controle door het apotheekstelsel bij alle afgiften van alle middelen. Hierdoor wordt 100% van alle voorspelde gen-geneesmiddel interacties daadwerkelijk gedetecteerd. Door aanvulling met TDM wordt met het protocol bovendien gecontroleerd op een afwijkend metabolisme van antipsychoticum of antidepressivum door andere factoren.

Dankwoord

Wij bedanken Jochem Gregoor voor de leerzame discussies over (het toepassen van) farmacogenetica in de psychiatrie. Verder danken wij de medewerkers van de apotheek GGz Meerkanten (Veldwijk), de DNA en HPLC analisten van Ziekenhuis St. Jansdal en de laboranten op Veldwijk voor hun bijdrage aan de uitvoering van het ALERT protocol.

Referenties

- Burke MJ, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants: cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 147-65.
- Muller MJ, Dragicevic A, Fric M, Gaertner I, Grasmader K, Hartter S et al. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: how does it work under clinical conditions? *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 98-104.
- Schmid B, Bircher J, Preisig R, Kùpfer A. Polymorphic dextromethorphan metabolism: Co-segregation of oxidative O-demethylation with debrisoquin hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 618-24.
- Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, Dengler HJ. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new Pharmacogenetic Defect. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979; 16: 183-7.
- Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 284-95.
- van der Weide J, Hinrichs JW. The influence of cytochrome p450 pharmacogenetics on disposition of common antidepressant and antipsychotic medications. *Clin Biochem Rev* 2006; 27: 17-25.
- <http://www.cypalleles.ki.se/>. 2009.
- Sistonen J, Sajantila A, Lao O, Corander J, Barbutani G, Fuselli S. CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure. *Pharmacogenet Genomics*. 2007; 17: 93-101.
- Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002; 3: 229-43.
- Scordo MG, Spina E, Romeo P, Dahl ML, Bertilsson L, Johansson I et al. CYP2D6 genotype and antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 679-83.
- Shams ME, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A, Muller MJ, Kaiser R et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 493-502.
- Patsopoulos NA, Ntzani EE, Zintzaras E, Ioannidis JP. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 151-8.

13. Chou WH, Yan FX, de Leon LJ, Barnhill J, Rogers T, Cronin M et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 246-51.
14. Mulder H, Wilmink FW, Beumer TL, Tamminga WJ, Jedema JN, Egberts AC. The association between cytochrome P450 2D6 genotype and prescription patterns of antipsychotic and antidepressant drugs in hospitalized psychiatric patients: a retrospective follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 188-91.
15. Steimer W, Zopf K, von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J et al. Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem* 2005; 51: 376-85.
16. Schillevoort I, de BA, van der Weide J, Steijns LS, Roos RA, Jansen PA et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes and cytochrome P450 2D6 genotype: a case-control study. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 235-40.
17. Kropp S, Lichtinghagen R, Winterstein K, Schlimme J, Schneider U. Cytochrome P-450 2D6 and 2C19 polymorphisms and length of hospitalization in psychiatry. *Clin Lab* 2006; 52: 237-40.
18. Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, Grandia L, Mulder H, Touw DJ et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 781-7.
19. <http://www.knmp.nl/download-bestanden/vakinhoud-1/farmacotherapie/g-standaard/farmacogenetica/>. 2009.
20. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006; 47: 75-85.
21. Swen JJ, Huizinga TW, Gelderblom H, de Vries EG, Assendelft WJ, Kirchheiner J et al. Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic. *PLoS Med* 2007; 4: e209.
22. Recommendations from the EGAPP Working Group: testing for cytochrome P450 polymorphisms in adults with nonpsychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Genet Med* 2007; 9: 819-825.
23. de Vos A, van der Weide J, Loovers HM. Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients. *Pharmacogenomics J*. 2010 Jun 8. (Epub ahead of print).
24. Hinrichs JW, Smallegoor WD, van Baalen-Benedek EH, Welker C, van der Weide J. Detection of CYP2D6 polymorphisms *9, *10, and *41 using ARMS-PCR and their allelic frequencies in 400 psychiatric patients. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 555-7.

Summary

Loovers HM, Weelden MJM van, Weide J van der. Guidelines for implementation of pharmacogenetics in psychiatry: the ALERT protocol. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2011; 36: 145-52

Background: Polymorphisms of Cytochrome P450 (CYP) genes affect metabolism of several psychopharmaca, causing variation in serum levels and response. However, (inter)national guidelines for the use of pharmacogenetics in psychiatry have not been realized.

Aim: To reach optimal pharmacotherapy as soon as possible a protocol was developed that combined serum level determination, genotyping and screening for gene-drug interactions.

Method: The ALERT protocol was developed and implemented in a psychiatric hospital. An active screening for gene-drug interactions was obtained and advise (ALERT) was offered to physician or psychiatrist. The effect of the protocol was examined.

Conclusion: An active screening for gene-drug interactions, e.g. by the ALERT protocol, proved desirable. As national guidelines for gene-drug interactions are integrated into the Dutch pharmacy-systems, an effective use of pharmacogenetics is feasible. It does require a close collaboration between laboratory and pharmacy. The ALERT protocol is readily implemented in a psychiatric hospital setting.

Keywords: pharmacogenetics; genotyping; TDM; protocol; Cytochrome P450