

HANDLEIDING

INTERPRETATIE EN VASTLEGGING FARMACOGENETICA

Uitleg vertaling labuitslagen naar medicatiebewaking in het apotheekinformatiesysteem (AIS) in de eerste lijn

INLEIDING

Steeds meer patiënten hebben een DNA-paspoort of labuitslagen met farmacogenetische waarden. De gegevens hieruit hoeven niet overeen te komen met de farmacogenetica die in de G-Standaard (en dus in het AIS) te vinden zijn. In dit document wordt aan de hand van screenshots uitgelegd hoe een labwaarde vertaald kan worden naar een contra-indicatieaard farmacogenetica, waarmee vervolgens medicatiebewaking kan worden uitgevoerd met farmacogenetica.

| Gen | Uitslag | Activiteit | Freq. ¹ | Getest op |
|---------|---------|---------------|--------------------|--------------------------------------|
| CYP1A2 | | | | |
| CYP2B6 | | | | |
| CYP2C9 | *1/*2 | Intermediair | 15-20% | *2, 3 |
| CYP2C19 | *1/*4 | Intermediair | 15-20% | *2, 3, 17 |
| CYP2D6 | *1/*2 | Normaal | 60% | *2-10, 12, 14, 17, 29, 41, >N |
| CYP3A4 | *1/*22 | Intermediair | 5% | *1B, 1G, 3-6, 10, 12, 17, 18, 20, 22 |
| CYP3A5 | *3A/*3A | Non-expressor | 80% | *3, *6 |
| VKORC1 | -1639GA | Normaal | 80% | -1639G>A |
| SLCO1B1 | | | | |

1 Frequentie in de bevolking

LABUITSLAG

Hiernaast staan voorbeelden van een aantal farmacogenetische uitslagen. Hierop worden de verschillende genen getoond die bepaald zijn, zoals CYP2D6 en CYP2C19. Daarnaast wordt weergegeven welke varianten gevonden zijn (CYP2D6 *.../*...) en wat voor gevolgen dit heeft voor het metabolisme (normaal/versneld/vertraagd/afwezig).

Vaak wordt ook aangegeven op hoeveel varianten getest is. Dit is vooral van belang voor het meest voorkomende, volledig actieve genotype *1/*1 (fenotype Extensive Metabolizer, ook wel Normal Metabolizer genoemd; in het geval van CYP3A5 fenotype homozygote expressor). Dit is namelijk geen variant die bepaald wordt, maar een genotype dat wordt toegekend als geen van de varianten gevonden wordt bij de patiënt.

Hoe groter het aantal bepaalde varianten, hoe groter de kans dat een patiënt ook daadwerkelijk *1/*1 is (als de varianten niet gevonden worden). Het aantal geteste varianten kan niet vastgelegd worden in het AIS: hierin kan alleen het fenotype/genotype van de patiënt genoteerd worden.

Aangevraagd onderzoek: CYP2D6 genotypering UM EM IM PM

Vraagstelling: Voor start therapie.
Materiaal: Wangslijmvlies
Onderzoek op: CYP2D6*2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *12, *14, *17, *29, *41 en genduplicatie
Conclusie: **CYP2D6*1/*4** (1 actief, 1 inactief allel)
Interpretatie: **INTERMEDIAIR metabolisme**
Antwoord/advies: Metabolisme via CYP2D6 is verlaagd. Voor een aantal geneesmiddelen zijn voor dit genotype aangepaste doseringen beschikbaar: raadpleeg apotheker of de KNMP-Kennisbank.

Aangevraagd onderzoek: CYP2C19 genotypering UM EM IM PM

Vraagstelling: Voor start therapie.
Materiaal: Wangslijmvlies
Onderzoek op: CYP2C19*2, *3, *17
Resultaat: **CYP2C19*17/*17** (2 hyperactieve allelen)
Conclusie: **ULTRASNEL metabolisme**
Antwoord/advies: Metabolisme via CYP2C19 is verhoogd. Voor een aantal geneesmiddelen is een aangepaste dosering beschikbaar (KNMP-Kennisbank/apotheker). Let met name op bij clopidogrel (verhoogd risico op bloedingen) en protonpomp remmers (verminderde activiteit).

Aangevraagd onderzoek: CYP2C9 genotypering EM IM PM

Vraagstelling: Voor start therapie.
Materiaal: Wangslijmvlies
Onderzoek op: CYP2C9*2, *3
Resultaat: **CYP2C9*1/*1** (2 actieve allelen)
Conclusie: **NORMAAL metabolisme**
Antwoord/advies: Geen afwijkende CYP2C9 activiteit op basis van genotype.

Figuur 1:
Voorbeelden van farmacogenetische uitslagen.

VASTLEGGEN FENOTYPES/GENOTYPES IN HET AIS

| Code | Omschrijving | Code | Omschrijving | Code | Omschrijving |
|------|-------------------------------|------|---------------------------------|------|-------------------------------------|
| 500 | CYP2D6-PM | 522 | UGT1A1-*1/*1 | 540 | CYP3A5 homozygoot |
| 501 | CYP2D6-IM <i>fenotype</i> | 523 | UGT1A1-*1/*28 | 541 | CYP2C19-UM <i>fenotype</i> |
| 502 | CYP2D6-UM | 524 | UGT1A1-*28/*28 | 542 | DPD-activiteit 0 |
| 503 | FACTOR V LEIDEN HOMOZYGOOT | 525 | UGT1A1-IM <i>genotype (SNP)</i> | 543 | DPD-activiteit 1 |
| 504 | FACTOR V LEIDEN HETEROZYGOOT | 526 | UGT1A1-PM | 544 | DPD-activiteit 2 |
| 505 | CYP2D6-EM | 527 | TPMT-IM | 545 | SLCO1B1 521TT WILD TYPE |
| 506 | CYP2C9 *1/*1 <i>genotype</i> | 528 | TPMT-PM | 546 | SLCO1B1 521TC |
| 507 | CYP2C9 *1/*2 | 529 | VKORC1 1173CT (-1639GA) | 547 | SLCO1B1 521CC |
| 508 | CYP2C9 *1/*3 | 530 | VKORC1 1173TT (-1639AA) | 548 | CYP3A4-EM <i>fenotype</i> |
| 509 | CYP2C9 *2/*2 | 531 | HLA-B44 negatief | 549 | CYP3A4-IM |
| 510 | CYP2C9 *2/*3 | 532 | HLA-B44 positief | 550 | CYP3A4-PM |
| 511 | CYP2C9 *3/*3 | 533 | FACTOR V LEIDEN AFWEZIG | 551 | [CYP2B6-EM] > nog niet bewaakt |
| 512 | CYP2C9-IM genotype anderszins | 534 | TPMT-EM | 552 | [CYP2B6-IM] > nog niet bewaakt |
| 513 | CYP2C9-PM genotype anderszins | 535 | VKORC1 1173CC 1639GG (WILDTYPE) | 553 | [CYP2B6-PM] > nog niet bewaakt |
| 514 | CYP2C19-EM | 536 | HLA-B*5701positief | 554 | [CYP1A2-EM] > nog niet bewaakt |
| 520 | CYP2C19-IM | 537 | HLA-B*5701negatief | 555 | [CYP1A2-IM] > nog niet bewaakt |
| 521 | CYP2C19-PM | 538 | CYP3A5 non-expressor | 556 | [CYP1A2-PM] > nog niet bewaakt |
| 522 | UGT1A1-*1/*1 | 539 | CYP3A5 heterozygoot | 557 | [CYP1A2 *1A/*1F] > nog niet bewaakt |

Figuur 2: Printscreens vastlegging fenotype en genotype als contra-indicatie in Pharmacom.

Figuur 3: Printscreens vastlegging fenotype en genotype als contra-indicatie in CGM/MIRA.

Alle farmacogenetische contra-indicaties zijn in de G-Standaard opgenomen als contra-indicatie.

Achtergrondinformatie over de genen die zijn opgenomen in de G-Standaard, is terug te vinden op verschillende plaatsen:

- **KNMP Kennisbank** – Medicatiebewaking – Farmacogenetica;
- **www.knmp.nl/farmacogenetica** – Achtergrondinformatie en algoritmen;
- **KNMP Kennisbank** – Kennisdocument Farmacogenetica (bevat uitgebreide informatie).

Om medicatiebewaking op basis van farmacogenetica uit te kunnen voeren, is het noodzakelijk dat de fenotypes/genotypes worden vastgelegd als contra-indicatie. De uitslag kan daarnaast exacter worden vastgelegd door het vrij in het dossier van de patiënt te zetten, bijvoorbeeld als aandachtspunt of in het elektronisch patiëntendossier.

Daarnaast is het aan te raden de uitslag (de brief of het 'paspoort') in te scannen voor het digitale archief van het AIS. Zo kan alle informatie die door het laboratorium verstrekt is weer teruggevonden worden. Wellicht wordt het in de toekomst mogelijk om op meer allelen te testen. Wanneer de gehele uitslag is vastgelegd, kan altijd achterhaald worden waar in het verleden op getest is.

Het is ook verstandig om de uitslag vast te leggen als de patiënt een genotype/fenotype met normale activiteit heeft (bijvoorbeeld Extensive Metabolizer of VKORC1 1173 CC (-1639 GG)). Deze fenotypes/genotypes zijn opgenomen in de G-Standaard onder contra-indicaties. Dit lijkt misschien vreemd, omdat dit geen contra-indicaties zijn en er niet op wordt bewaakt, maar in de technische structuur van de G-Standaard is dit de meest logische plaats voor vastlegging van een normaal genotype/fenotype. Vastlegging voorkomt dat de patiënt onnodig nog een keer wordt gegenotypeerd voor hetzelfde gen.

| Gen | Uitslag | Metabolisme | Prev. ¹ | Getest op: |
|-------------|---------|--------------|--------------------|--------------------------------------|
| CYP1A2 | | | | |
| CYP2B6 | | | | |
| CYP2C9 | *1/*1 | Normaal | 80% | *2, 3 |
| CYP2C19 | *17/*17 | Ultrasnel | 3% | *2, 3, 17 |
| CYP2D6 | *1/*4 | Intermediair | 30% | *2-10, 12, 14, 17, 29, 41, xN |
| CYP3A4 | *1/*3 | Normaal | 80% | *1B, 1G, 3-6, 10, 12, 17, 18, 20, 22 |
| CYP3A5 | | | | |
| BCE | | | | |
| DPYD | | | | |
| HLA-B*57:01 | | | | |
| TPMT | | | | |
| VKORC1 | -1639GA | Normaal | 80% | -1639G>A |

Figuur 4a: Labuitslag CYP3A4.

Als op de labuitslag een fenotype vermeld staat, kan deze direct worden overgenomen en vastgelegd in het AIS. Voor CYP2D6 kunnen er verschillen zijn tussen laboratoria: sommigen rapporteren bepaalde varianten als EM en sommigen als IM. Raadpleeg bij twijfel de vertaaltabel genotype-fenotype voor CYP2D6. Als geen fenotype genoemd wordt, kan aan de hand van de achtergrondinformatie een vertaling gemaakt worden naar het fenotype in de G-Standaard. In het geval van VKORC1 zijn er twee varianten die bepaald kunnen worden die hetzelfde betekenen. In de G-Standaard is deze aard dan ook opgenomen als 1173 CT (-1639 GA) en 1173 TT (-1639 AA), zodat beide weergaven terug te vinden zijn.

| Type | Code | Omschrijving / |
|-----------|------|-------------------------|
| Bevestigd | 541 | CYP2C19-UM |
| Bevestigd | 508 | CYP2C9 *1/*3 |
| Bevestigd | 501 | CYP2D6-IM |
| Bevestigd | 548 | CYP3A4-EM |
| Bevestigd | 529 | VKORC1 1173CT (-1639GA) |

Figuur 4b: Vertaling uitslag naar contra-indicatie CYP3A4-EM.

MEDICATIEBEWAKING

Als de patiënt eenmaal gekoppeld is aan de farmacogenetische contra-indicatie, zal bij het voorschrijven van een nieuw geneesmiddel automatisch een melding worden gegenereerd (net als bij de andere medicatiebewaking in de G-Standaard). In onderstaande voorbeelden krijgt een patiënt die CYP2D6 IM is en een patient die CYP2D6 PM is venlafaxine voorgeschreven, waarbij een advies verschijnt. Deze adviezen, de risicoanalyses en andere geneesmiddelen die ook zijn uitgezocht, maar waarvoor geen actie nodig is, zijn ook terug te vinden op de KNMP Kennisbank.

Receptverwerking Medicatiehistorie

Medicatiebewaking

CI 501 : CYP2D6-IM - VENLAFAXINE
Verhoogde plasmaspiegel d

Risicofactoren

Afhandelingen

A. Overleg met voorschrijver over een alternatief.

Bij handhaven:

B. Adviseer de patient om contact met de arts op te nemen als er bijwerkingen optreden.

CYP2D6 IM

Apothekertekst

Het genetisch polymorfisme leidt tot een verlaagde metabole capaciteit van CYP2D6. Hierdoor kan de plasmaconcentratie van venlafaxine toenemen en die van de actieve metaboliet O-desmethylvenlafaxine afnemen.

Advies:

Een voldoende onderbouwd advies voor dosisaanpassing kan op basis van de literatuur niet gegeven worden.

- kies een alternatief
Antidepressiva die niet of in mindere mate door CYP2D6 worden gemetaboliseerd, zijn bijv. citalopram en sertraline.
- als een alternatief niet mogelijk is en bijwerkingen optreden
 - verlaag de dosering
 - controleer de plasmaconcentraties van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine
Het is niet bekend of het mogelijk is de dosering zodanig te verlagen dat de bijwerkingen verdwijnen, maar effectiviteit behouden blijft. In het algemeen wordt er van uitgegaan dat de effectiviteit wordt bepaald door de som van de plasmaconcentraties van venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine. De bijwerkingen lijken echter niet gerelateerd aan deze som.

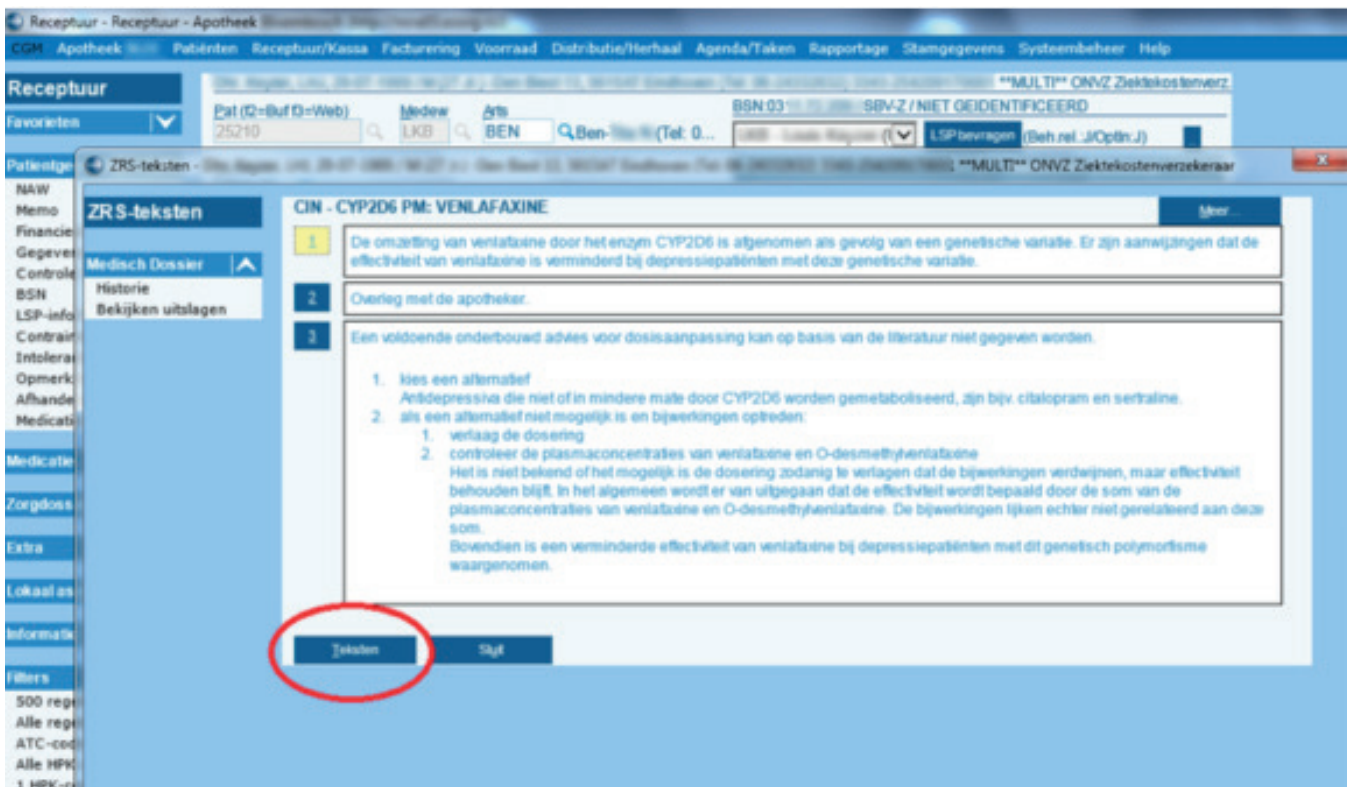
- CI501 - BOS-scherm:
- CI501 - Etikettekst:

Kans op te hoge geneesmiddelspiegel.
 Verminderde omzetting door CYP2D6.
 Overleg met apo/Raadpleeg Commentaar

Figuur 5: Voorbeelden van medicatiebewaking op venlafaxine bij CI CYP2D6-IM in Pharmacom en de adviestekst op de KNMP Kennisbank.

The screenshot shows the CMG/MIRA pharmacy system interface. The main window displays a medication order for Venlafaxine Focus Capsule Mva 75mg. The medication list shows 'Cyp2d6 Pm (0500)' circled in red. The 'Afhandelen signalen' window shows a warning for 'CIN + CYP2D6 PM: VENLAFAXINE' circled in red. The warning text includes 'Contra-indicatie: CYP2D6 PM - VENLAFAXINE FOCUS 75MG C MVA' and 'Recept: -R00- datum: 2017-02-15'.

Figuur 6a: Voorbeeld van medicatiebewaking op venlafaxine bij CI CYP2D6-PM in CMG/MIRA



Figuur 6b: Achtergrondtekst venlafaxine bij CI CYP2D6-PM in CGM/MIRA.

ONDERHOUD FARMACOGENETISCHE AARDEN

De gerapporteerde genotypes zijn in principe levenslang te gebruiken. Alleen in het onwaarschijnlijke geval dat een patiënt nog een keer voor hetzelfde gen wordt gegenotypeerd, maar waarbij meer varianten worden bepaald dan de eerste keer, kan de uitslag anders zijn.

Meer weten?

Als u vragen heeft of meer informatie wilt, neem dan contact op met de GIC-helppes: gic@knmp.nl.