

De ethiek van de farmacogenetica

13de KKG T-discussiedag
in de Reehorst te Ede

Jan van der Weide, Ziekenhuis St Jansdal, Harderwijk
Jochem G. Gregoor, GGz Centraal, Amersfoort

16 april 2013



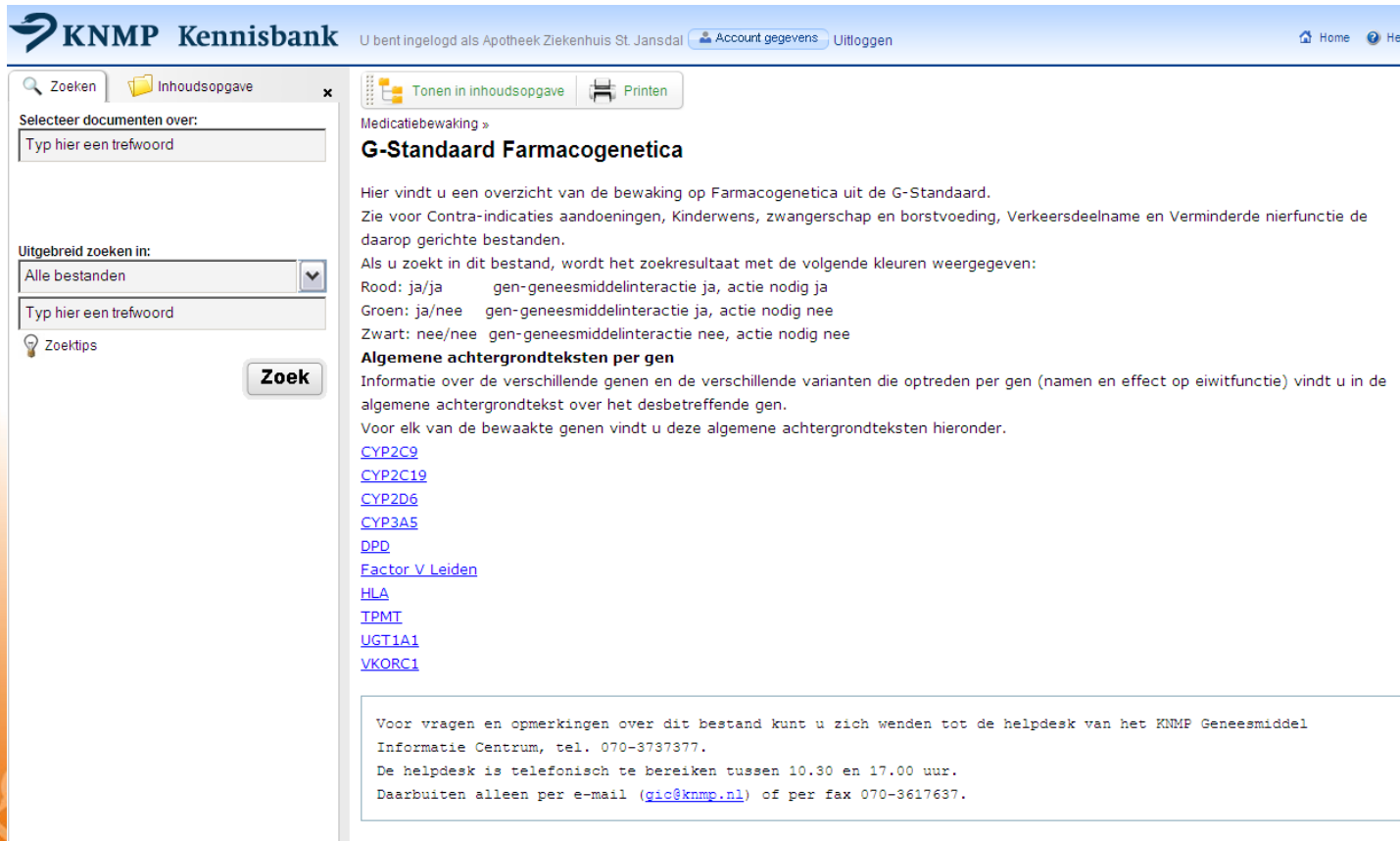
Ziekenhuis
St JANSDAL



Er zijn veel aanwijzingen dat *CYP450* onderzoek nuttig is.

Implementatie van genotypering in de psychiatrie ligt voor de hand!

De KNMP heeft zelfs richtlijnen die iedere apotheker in de kennisbank kan opzoeken



The screenshot shows the KNMP Kennisbank website interface. At the top, the logo and name 'KNMP Kennisbank' are visible, along with the user's login information: 'U bent ingelogd als Apotheek Ziekenhuis St. Jansdal' and 'Account gegevens' with a 'Uitloggen' link. There are also 'Home' and 'Help' links. The main content area is titled 'Medicatiebewaking » G-Standaard Farmacogenetica'. Below the title, there is a paragraph explaining that the page provides an overview of pharmacogenetics from the G-Standaard. It lists various conditions and their associated pharmacogenetics: 'Zie voor Contra-indicaties aandoeningen, Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding, Verkeersdeelname en Verminderde nierfunctie de daarop gerichte bestanden.' It also states that search results are color-coded: 'Rood: ja/ja gen-geneesmiddelinteractie ja, actie nodig ja', 'Groen: ja/nee gen-geneesmiddelinteractie ja, actie nodig nee', and 'Zwart: nee/nee gen-geneesmiddelinteractie nee, actie nodig nee'. A section titled 'Algemene achtergrondteksten per gen' lists several genes with blue hyperlinks: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5, DPD, Factor V Leiden, HLA, TPMT, UGT1A1, and VKORC1. At the bottom of the page, there is a contact information box for the KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum, including a phone number (070-3737377), a website (gic@knmp.nl), and a fax number (070-3617637).

In de praktijk worden patiënten geïnformeerd over de reden van bloedafname en bijvoorkeur wordt toestemming gevraagd: Een informed consent

Op 14 november 2012 is Jochem gepromoveerd op het proefschrift:

“Genetic determinants of antipsychotic drug response”

Genetic determinants of antipsychotic drug response

Genetische determinanten van de respons op antipsychotica

(met een samenvatting in het Nederlands)

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor aan de Universiteit Utrecht op gezag van de rector magnificus, prof.dr. G.J. van der Zwaan, ingevolge het besluit van het college voor promoties in het openbaar te verdedigen op woensdag 14 november 2012 des middags te 2.30 uur

door

Jochem Gerard Gregoor

geboren op 28 februari 1975
te Lichtenvoorde

Ziekenhuis
St. JANS DAL

Hoofdstuk 4: Ethical considerations in biobanks for pharmacogenetic research

Veelal worden restanten van bloed, afgenomen voor genotypering opgeslagen in een biobank

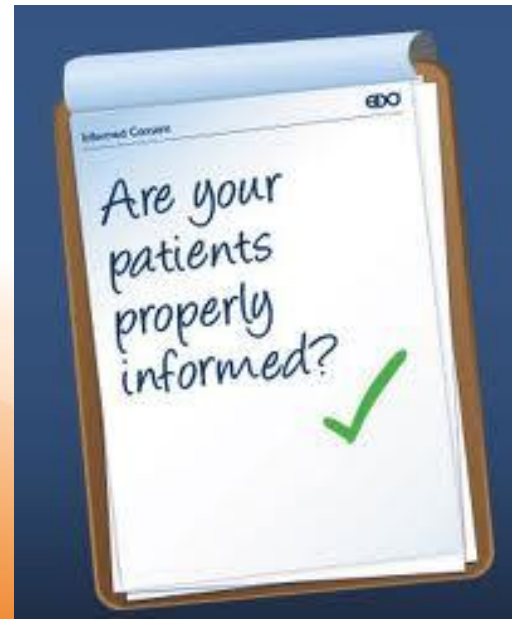
Vanuit wetenschappelijk oogpunt is hier alles voor te zeggen: Voorschrijdend inzicht en uitbreiding van technische mogelijkheden zorgen ervoor dat nieuwe *CYP-SNPs* onderzocht kunnen worden.

Patiënt behoeft dan slechts één keer geprikt te worden.



Dat dit voor researchdoeleinden allemaal fantastisch is, behoeft geen nadere toelichting. Bovendien staat op onze aanvraagformulieren:

“We wijzen u erop dat restanten van bloedmonsters, indien anoniem gemaakt, gebruikt kunnen worden voor niet commerciële doeleinden. Indien u hier bezwaar tegen heeft, kunt u dit melden bij degene die uw bloed afneemt.”



Risico's van opslag van monsters in een biobank:

- Minimaal bij anonimisering: research
- Binnen psychiatrie juist geen anonimisering: Bedoeld voor gebruik in toekomst
- **Soorten risico's:**
 - fysisch risico
 - economisch risico
 - sociaal risico
 - psychologisch risico
- Wie heeft toegang tot de biobank ?

Betreffende een informed consent zijn er 2 mogelijkheden:

*An **opt in*** en *an **opt out*** procedure

- **Opt in:** Patiënt geeft toestemming vragen middels een getekend informed consent formulier.
 - Gegevens van patiënt worden niet gebruikt, tenzij patiënt aangeeft dat het wel mag
- **Opt out:** Patiënt mondeling of via een folder informeren.
 - Gegevens van patiënt worden wel gebruikt tenzij patiënt aangeeft dat het niet mag



In algemene zin wordt meestal middels een **Opt out** procedure gewerkt.

Opt out is eenvoudiger te implementeren dan **opt in**.

Het veronderstelt wel dat de patiënt competent is de aangeboden informatie te begrijpen en in staat is te beslissen of hij/zij dit wil of niet.

Bij de crisisdienst kom een verwarde patiënt binnen. Een **opt out** consent lijkt niet passend, patiënt is niet in staat de informatie van een folder of van een mondelinge toelichting op z'n waarde te schatten.



Echter, een **opt in** informed consent veronderstelt dat we wachten tot de patiënt in staat is wel overwogen te beslissen en te tekenen. Dat betekent voor dit moment: gegevens van deze patiënt kunnen niet worden gebruikt in een onderzoeksdatabase



Overview of different forms of consent with the consequences for donor and research

Forms of consent		Information to donor	Consequences for research
Waived consent		Donor is not made aware that tissue may be used for research.	Substantive justification is necessary; subsequently, the sample can be used for research.
Consent	Opt-out	Through the use of various media for information dissemination, it is presumed that donor is aware that tissue may be used for research. If he/she does not explicitly decline consent, consent is granted. Competency of potential donors is presumed.	As long as consent is not explicitly declined, the sample can be used for research.
	Opt-in (informed consent)	<p>Broad</p> <p>Donor is actively informed that tissue may be used for research, although exact research questions are not specified. He/she has the option to agree or disagree with the collection and use of the tissue.</p> <p>Specific</p> <p>Donor is actively informed that tissue may be used for research and about the exact nature of the research and the research questions. He/she has the option to agree or disagree with the collection and use of the tissue.</p>	<p>If consent to unspecified use of the sample is given (consent to governance), the sample can be used for research. When new research questions arise, the sample may be re-used without renewed consent, as long as it falls within the scope of the broad consent.</p> <p>If consent for a specific research is given, the sample can be used for this specific research question. When new research questions arise, the donor must be approached to re-ask consent.</p>

- Toestemming geven kan de patiënt dus alleen als hij begrijpt waar 't over gaat
- Mooi principe, ter bescherming van de patiënt
- Privacy van kwetsbare groepen wordt bewaakt

Je merkt dat deze materie, al dan niet gebruik van genotyperingsdata voor onderzoek, besproken moet worden op een “neutraal moment”. Dit is hetzelfde met: orgaandonatie, al dan niet obductie uitvoeren, NUR/abstineren, enz





Dit kan dus pas gevraagd als patiënt wèl in staat is hieromtrent een weloverwogen beslissing te nemen.

Er moet dus worden gewacht tot het wat beter gaat met de patiënt

En opnieuw proberen uit te leggen of de patiënt begrijpt waar het over gaat

Maar wanneer gaat het beter?

Als de patiënt goed behandeld wordt

The logo of Ziekenhuis Middelheim is located in the bottom left corner. It features a stylized orange and white design with the text 'Ziekenhuis' and 'Middelheim' integrated into it. The background of the slide is a gradient from white to orange, with a faint circular pattern.

Wat is daarvoor nodig?

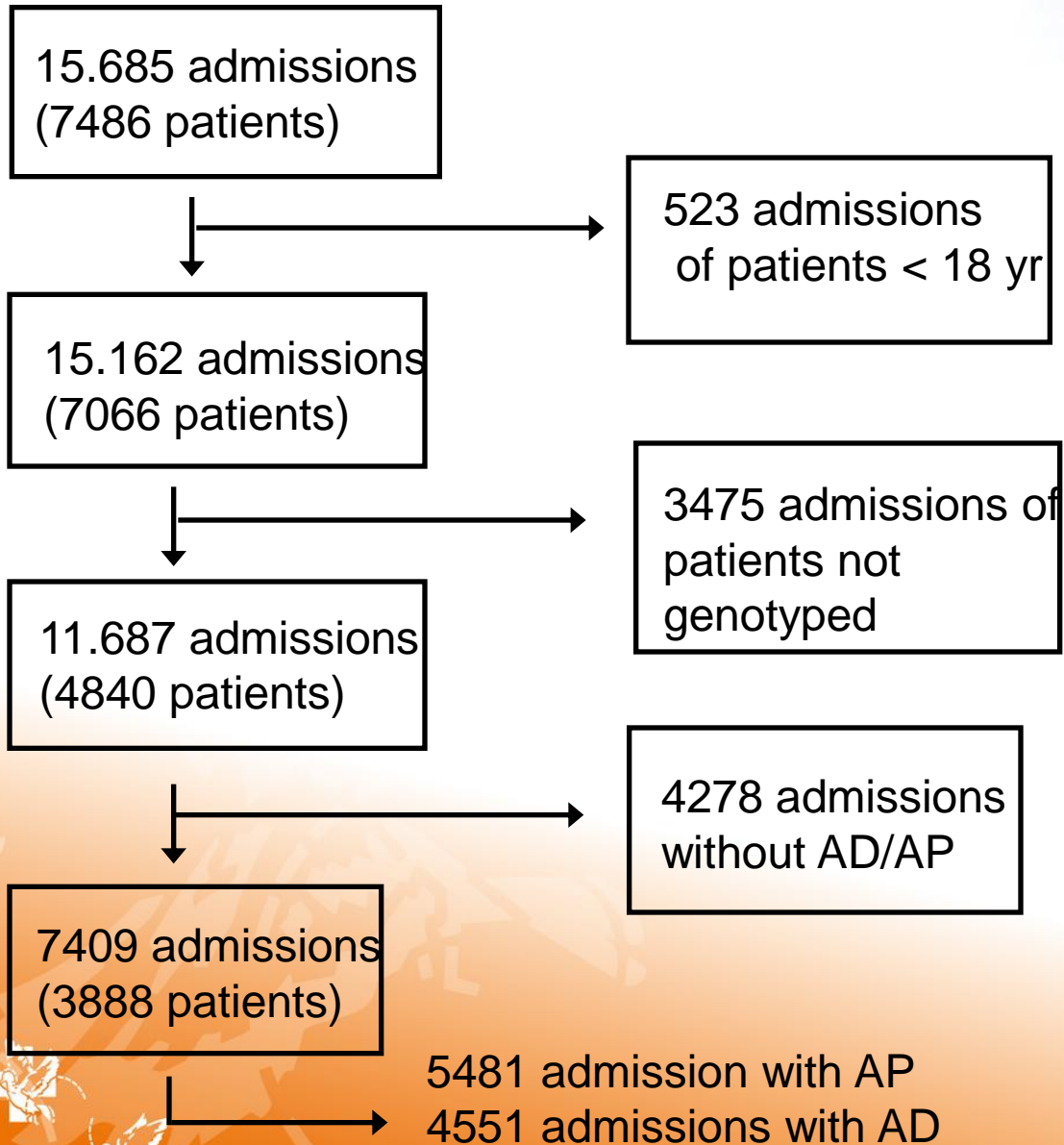
Bij patiënten met bijvoorbeeld een *CYP2D6* UM

➤ kennis omtrent de behandeling
van patiënten met een *CYP2D6* UM

➤ dus onderzoek !



Flow Chart selectie van opnamen tussen juli 2000 en juli 2010



Opnameduur

Data GGz Meerkanten

PM	28 dagen
IM	22 dagen
EM	27 dagen
UM	56 dagen

Met name over UM zijn en enkele andere publicaties met kleine aantallen patienten. Tegengestelde berichten. Hier 3888 patienten, 3 % is UM dus 116 patienten!

Opnameduur voor PM, EM en UM kan dus lager!

- Juist die patiënten die niet wilsbekwaam worden na een 'gewone' behandeling kunnen baat hebben bij de resultaten van dit farmacogenetisch onderzoek
- Dat zijn namelijk vaker de 'afwijkende patiënten' met een bijzonder genotype
- Helaas, juist die patiënten worden 'overgeslagen'



• **Risico**

- Regelgeving die bedoeld is om kwetsbare groepen te beschermen, dupeert deze kwetsbare groepen juist ook
- Zij kunnen niet aangeven hun gegevens wèl beschikbaar te willen stellen voor onderzoek
- Wie weet, als de gebruikelijke behandeling voor hen niet werkt, worden deze mensen misschien nooit wilsbekwaam



Pharmacogenomics. 2012 Jan;13(2):179-84. doi: 10.2217/pgs.11.146. Epub 2011 Dec 5.

CYP2D6 and the severity of **suicide** attempts.

Peñas-Lledó EM, Blasco-Fontecilla H, Dorado P, Vaquero-Lorenzo C, Baca-García E, Llerena A.

Mol Psychiatry. 2011 Jul;16(7):691-2. doi: 10.1038/mp.2011.5. Epub 2011 Feb 15.

High risk of lifetime history of **suicide** attempts among **CYP2D6** ultrarapid metabolizers with eating disorders.

Peñas-Lledó EM, Dorado P, Agüera Z, Gratacós M, Estivill X, Fernández-Aranda F, Llerena A.

Clin Pharmacol Ther. 2011 Mar;89(3):352-3. doi: 10.1038/clpt.2010.239. Epub 2011 Jan 19.

CYP2D6 in the brain: impact on **suicidality**.

Stingl JC, Viviani R.

Clin Pharmacol Ther. 2010 Sep;88(3):304-5. doi: 10.1038/clpt.2010.144.

CYP2D6, serotonin, and **suicide**--a relationship?

Bertilsson L.


Pharmacogenomics. 2010 Jul;11(7):903-5. doi: 10.2217/pgs.10.84.

CYP2D6, serotonin and **suicide**.

Ahlner J, Zackrisson AL, Lindblom B, Bertilsson L.

Ziekenhuis
St. JANS DAL





Als het “neutrale moment”, wilsbekwame moment, dan niet meer komt?

Hoe dan verder?

Is er een oplossing?

Wij pleiten voor PGx in het hielprikje

