

PSY-PGx: farmacogenetica in de psychiatrie

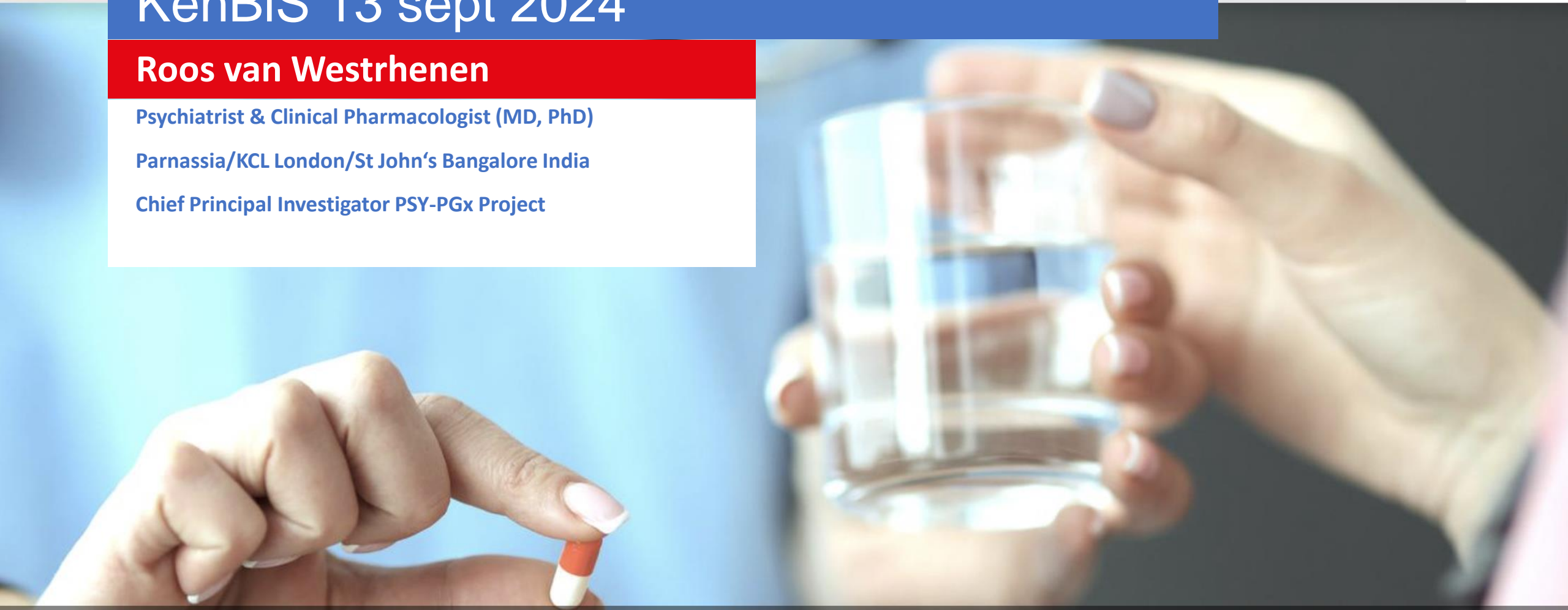
KenBiS 13 sept 2024

Roos van Westrhenen

Psychiatrist & Clinical Pharmacologist (MD, PhD)

Parnassia/KCL London/St John's Bangalore India

Chief Principal Investigator PSY-PGx Project



Disclosure R. van Westrhenen

Sponsorship/(financial) ties

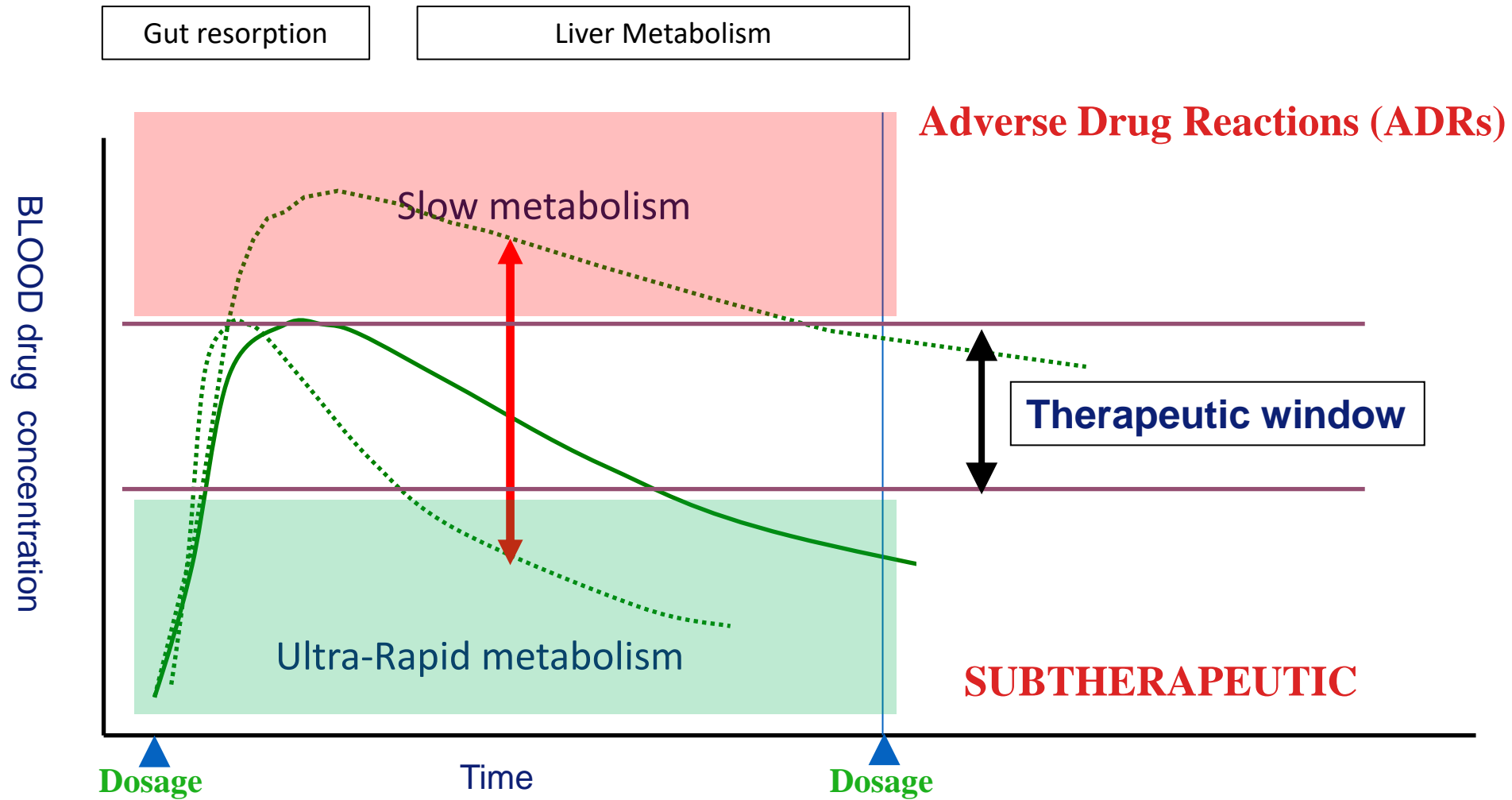
- Honorary Professor St. John's, Senior Lecturer King's College London, Parnassia
- Scientific Coordinator (PI) PSY-PGx Project funded (EU Horizon2020)
- Lid DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group)
- Lid CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium)
- Docent Psyfar, Teacher Schola Medica, Dutch Psychiatric Association
- Funding SKMS Guideline Pharmacogenetics Psychiatry/NvvP Chair Guideline Pharmacogenetics
- Erasmus Grant voor opzetten Polikliniek Farmacogenetica
- EUR SNIP grant
- Lid International Working Group Pharmacovigilance DSRU
- Lid ECNP Working Group (Pharmaco)Genomics&Transcriptomics
- Lid World Psychiatric Association Genetics Section
- speaker fees Benecke, PsyFar, GGZ NHN, NHG, Erasmus, NIHES, SCEM, UMCU
- Expert EU, Lundbeck, Illumina, UK Medical Research Council, NvvP, KNMP
- in het verleden grants Baxter, Nierstichting en Spinozafonds

Polikliniek Farmacogenetica sinds 2017 in Nederland opgezet door RvW

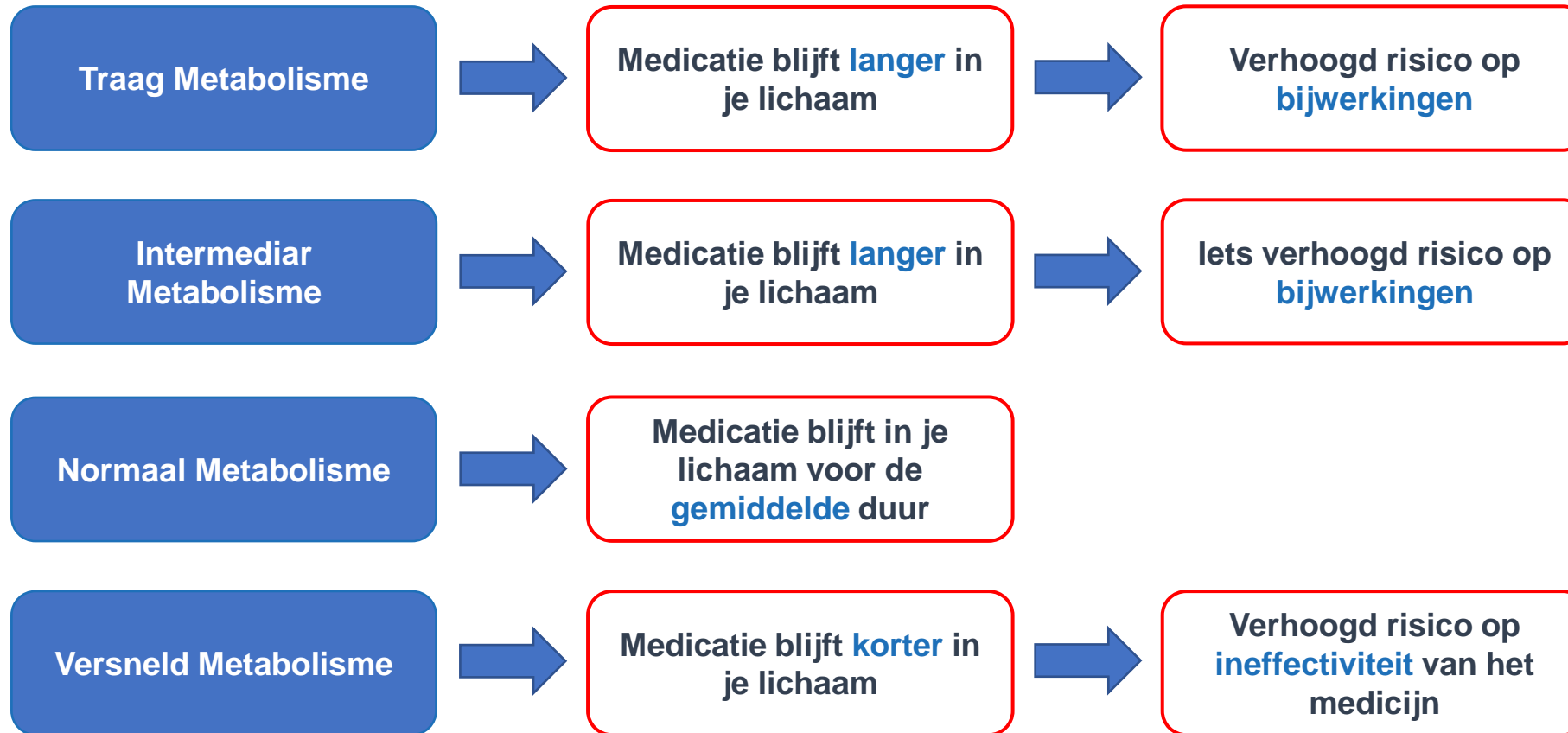
- Niet-commercieel, sinds 2018 vergoed door zorgverzekeraars
- Verwijzing door regie BH (psychiatrische diagnose: Medicatie Advies op Maat)
- Evaluatie: >700 pten sinds 2017
- No show zeldzaam (n<30)
- Samenwerking HA, psychiaters vanuit Nederland en **buitenland** (Abu Dhabi)
- >75% genetische varianten

- **Gepersonaliseerd medicatie advies:**
 1. Diagnose
 2. Medicatie Historie
 3. Co-medicatie/co-morbiditeit
 4. DNA paspoort

Drug metabolism



Gepersonaliseerde medicatie door farmacogenetica



Klinische evidentie farmacogenetica in de psychiatrie

Table 1. Prospective RCT's comparing PGx guided vs non-guided pharmacotherapy (TAU: treatment as usual)

PGx method	Study design	Outcome
CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 (Genesight I)	Prospective cohort: n=25 PGx vs n=26 TAU	PGx leads to more reduction in depression scores
CYP1A2, CYP2D6 CYP2C19 (Genesight II)	Prospective cohort: n=114 PGx vs n=113 TAU	PGx leads to more reduction in depression symptoms
CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, SCL6A4, 5HTR2A	DB RCT, n=26 guided vs n=25 TAU	PGx results in higher response and remission rates
CYP2D6, CYP2C19, ABCB1, not otherwise specified	DB RCT: n=74 PGx guided vs n=74 unguided	PGx 2.52 times more likely to remit
CYP2D6 and others, not specified (NeuroPharmagen)	DB: N=155 unguided vs n=161 TAU	PGx results in higher response rate and better tolerability
CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5, SCL6A4, COMT, HTR2A, MHFR (NeuroIDgenetix)	RCT: n=352 PGx guided vs n=333 TAU	PGx leads to higher response rates and remission rates in patients with depression or anxiety.
CYP1A2, 2C9, 2C19, 2B6, 2D6, HTR2A, SCL6A4 (GUIDED Trial)	DB Prospective RCT: n= 1167 in total	PGx leads to higher response and remission rates in depressed patients

¹¹ Hall-Flavin2012 ¹² Hall-Flavin2013 ¹³ Winner2013 ¹⁴ Singh 2015 ¹⁵ Perez 2017 ¹⁶ Bradley 2018 ¹⁷ Greden 2019

Klinische evidentie farmacogenetica in de psychiatrie

Table 1. Prospective RCT's comparing PGx guided vs. non-guided pharmacotherapy (TAU).

Study Design	Genotyping Method	Number of Patients	Outcome
Open label, prospective cohort [16]	CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 (Genesight)	n = 25 Genotyping guided vs. n = 26 TAU	Genotyping leads to more reduction in depression scores
Open label, prospective cohort [17]	CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 (Genesight)	n = 114 Genotyping guided vs. n = 113 TAU	Genotyping leads to more reduction in depression symptoms
RCT, double-blind [18]	CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, SCL6A4, HTR2A (Genesight)	n = 26 guided vs. n = 25 TAU	Genotyping results in higher response and remission rates
RCT, double-blind [19]	CYP2D6, CYP2C19, ABCB1, not otherwise specified	n = 74 Genotyping guided vs. n = 74 TAU	Genotyping 2.52 times more likely to remit
RCT, double-blind [20]	CYP2D6 and others, not specified (NeuroPharmagen)	n = 155 guided vs. n = 161 TAU	Genotyping results in higher response rate and better tolerability
RCT, double blind, both depressed and anxiety patients [21]	CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5, SCL6A4, COMT, HTR2A, MHFR (NeuroIDgenetix)	n = 352 Genotyping guided vs. n = 333 TAU	Genotyping leads to higher response rates and remission rates in patients with depression or anxiety
RCT, double blind [22]	CYP1A2, 2C9, 2C19, 2B6, 2D6, HTR2A, SCL6A4	n = 1167 in total	Genotyping leads to higher response and remission rates in depressed patients
RCT, double blind [23]	CYP2D6 and others, not specified (NeuroPharmagen)	n = 52 genotyping guided vs. n = 48 TAU	Genotyping leads to more reduction in depression scores and higher response rates
RCT, double blind [24]	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, HTR2A, and SLC6A4 (Genesight) and MC4R, CNR1, NPY, GCG, HCRTR2, NDUFS1 (in enhanced Genesight)	n = 90 genotyping guided, n = 93 enhanced genotyping guided vs. n = 93 TAU	Genotyping did not lead to a higher decrease in depressive symptoms or higher response or remission
RCT, double blind [25]	CYP2D6 and CYP2C19 (not otherwise specified)	n = 56 Genotyping guided vs. n = 55 TAU	Pharmacogenomic testing was associated with a faster achievement of therapeutic drug concentrations and a decrease in adverse reactions, but not with a decrease in depressive symptoms
RCT, double blind [26]	CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2, SLC6A4, and HTR2A (TaqMan probe-PCR and mass array)	n = 31 Genotyping guided vs. n = 40 TAU	Genotyping might not considerably improve the clinical efficiency and safety
RCT, single blind [27]	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, HLA, 5HTTLPR, HTR2A, HTR2C, POLG, SLC6A4 and UGT1A4 (TaqMan probe-PCR and mass array)	n = 55 Genotyping guided vs. n = 47 TAU	Genotyping did not lead to significant group differences although a trend was shown
RCT, double blind [28]	Genecept (7 CYP enzymes genes with 45 variants, 11 pharmacodynamic or other genes)	n = 151 Genotyping guided vs. n = 153 TAU	Pharmacogenomic testing was not associated with an improvement of symptoms
Open label, prospective cohort [29]	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A4, UGT2B15, SLC6A4, HTR2A, HLA-B*1502 and HLA-B*1502 (Genesight)	n = 966 Genotyping guided vs. n = 978 TAU	Genotyping based medication advice reduced the number of prescribed drugs with a drug-gene interaction compared to usual care

Kleine Schaars, K., & van Westrhenen, R. (2023). Pharmacogenomics and the Management of Mood Disorders-A Review. *Journal of personalized medicine*, 13(7), 1183. <https://doi.org/10.3390/jpm13071183>

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)

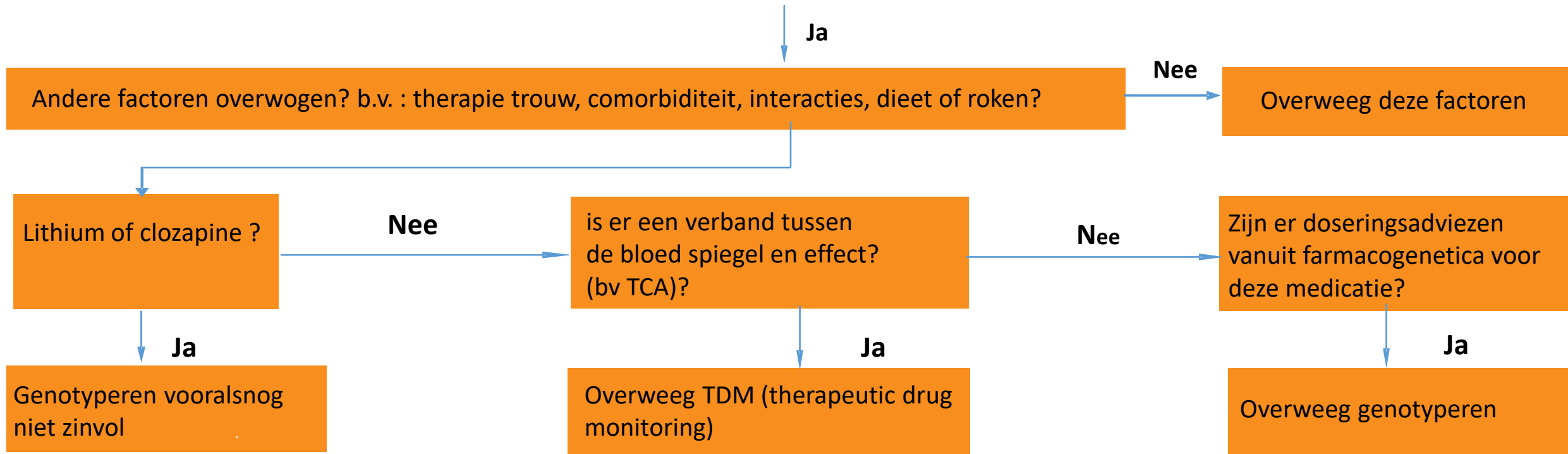
SEPTEMBER 2020

LEIDRAAD FARMACOGENETICA VOOR DE PSYCHIATRISCHE PRAKTIJK



Wanneer zou iemand genotyperen overwegen?

1. Bij bijwerkingen
2. Geen of gelimiteerde effectiviteit
3. Familie geschiedenis van bijwerkingen, vooral bij non-normale metabolisatie status
4. Geen normale reactie op meerdere geneesmiddelen die via CYP2C19 en/of CYP2D6 worden omgezet



Verwijzen naar de polikliniek farmacogenetica

- Nadat een verwijzing bij ons binnenkomt wordt deze beoordeeld
- Indien pt in aanmerking komt voor het PSY-PGx onderzoek wordt de pt benaderd (hierover zo meer)
- Zo niet, wordt er een afspraak voor een consultatie ingepland.



Wat houdt het consult in?

- Psychiatrisch onderzoek met één van de twee psychiaters aan onze poli
- Duurt +/- een uur
- Er wordt d.m.v. wangslimvlies DNA afgenomen
- Na 6-8 weken volgt er een adviesgesprek
- Adviezen over non-medicamenteuze interventies alsmede over aanpassingen medicatie/doseringen



A new Intervention for Implementation of **Pharmacogenetics in Psychiatry**

H2020-CP-STAGE2-RIA-CSA

60 months

PI: Prof Roos van Westrhenen

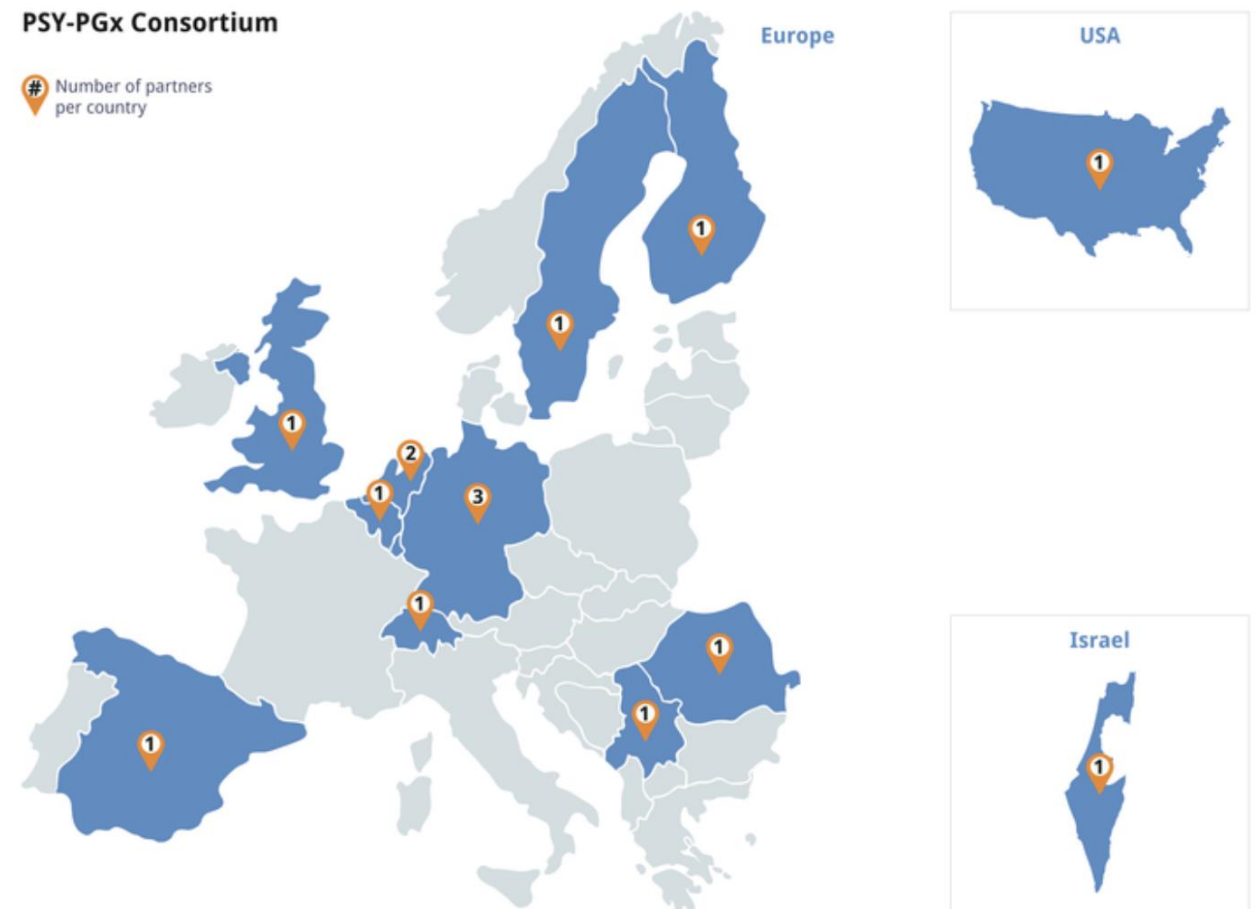
Parnassia/Maastricht/KCL London

PSY-PGx

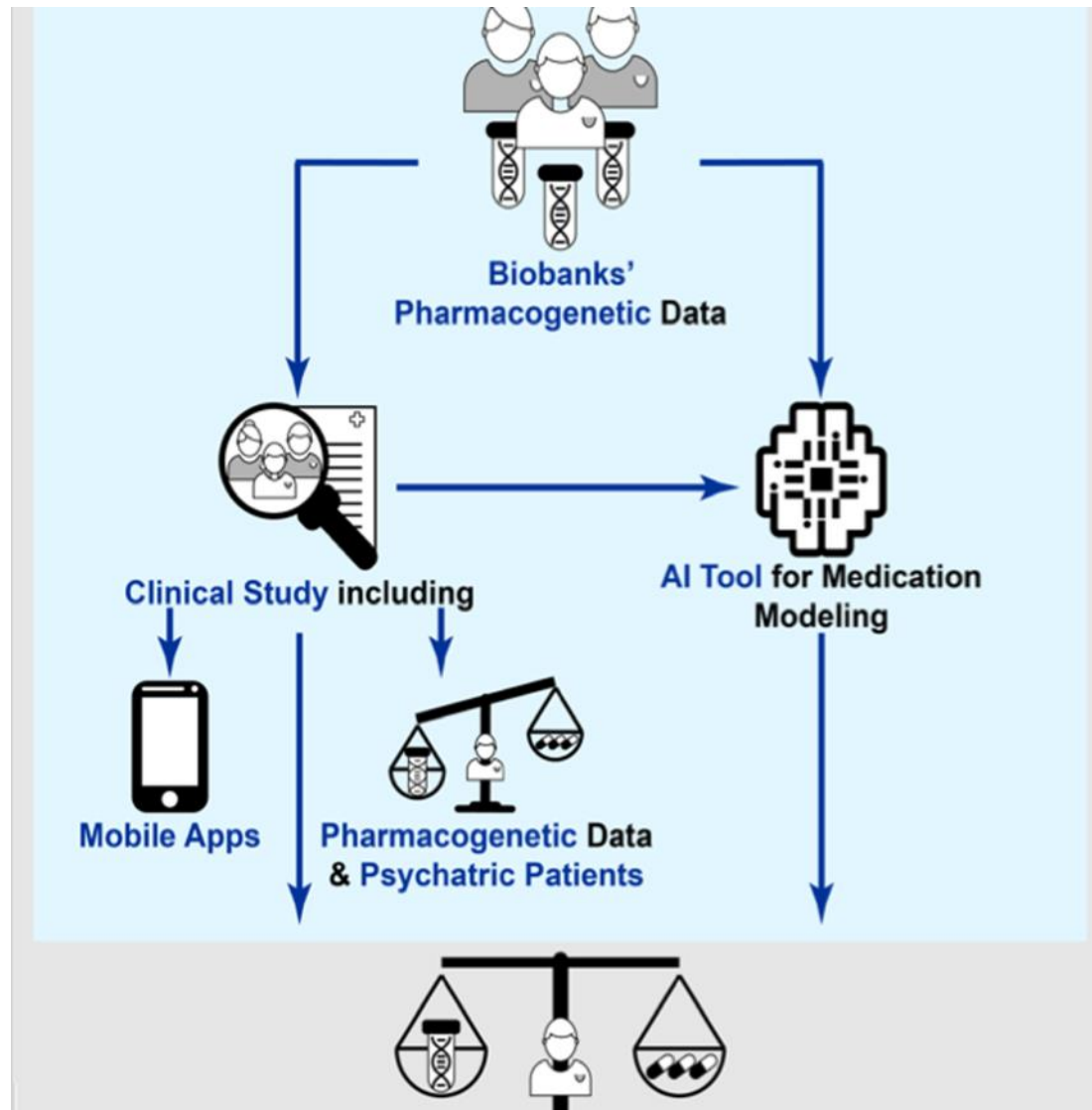


A new Intervention for Implementation of Pharmacogenetics in Psychiatry

- Aan dit project doen 11 Europese landen en de Verenigde Staten mee
- De klinische studie wordt uitgevoerd in 7 van de 12 landen
 - In Nederland twee klinische centra: Amsterdam en Maastricht



Overzicht PSY-PGx



1. Identificeer relaties tussen farmacogenetische gegevens en klinische uitkomsten bij patiënten door de Finse en Britse biobanken te beoordelen.
2. Klinische studie om de uitkomst te vergelijken tussen geïndividualiseerde farmacotherapie en de gebruikelijke behandeling.
3. Verzamel aanvullende fenotypische gegevens die mogelijk invloed hebben op de medicijnrespons.
4. Pas machine learning toe op deze gegevens om een algoritme voor medicijnvoorschriften te creëren en verfijnen.
5. Stel een PSY-PGx DNA-biobank en een cellulaire biobank op voor een farmacogenetische onderzoeksinfrastructuur.

De PSY-PGx klinische studie

Wat houdt de studie in voor deelnemers?



Teuntje Pelgrim en Kristian Kleine Schaars
Onderzoekers Parnassia Groep

Hoe ziet het PSY-PGx onderzoek eruit voor deelnemers?

- **Doel:** medicatie op maat op basis van farmacogenetica vergelijken met normale doseringen
- **Duur:** 24 weken → 4 afspraken op locatie, 2 telefoongesprekken
- **Twee studie groepen:**

1) Farmacogenetica groep *dosering gebaseerd op metabolisme*

2) Controle groep *normale dosering*

Na 2 weken willekeurige toewijzing aan één van de twee studie groepen.



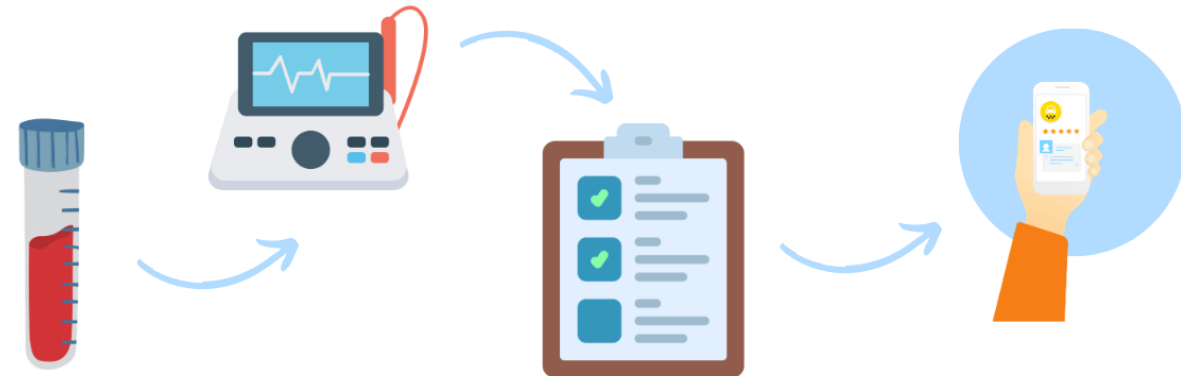
Hoe ziet het PSY-PGx onderzoek eruit voor deelnemers?

■ Medicatie in het onderzoek:

- sertraline of escitalopram voor patiënten met **stemmings- en angst klachten**
- aripiprazole of risperidone voor patiënten met **psychotische klachten**

■ Monitoring vanuit het onderzoek:

- Bloed monsters (voor genotypering en bloedonderzoek)
- Hartfilmpje
- Vragenlijsten over eerdere en huidige klachten, medicatie, gewoontes, welzijn en bijwerkingen
- Wetenschappelijke applicatie **BeHapp-App**



Wie kunnen deelnemen?

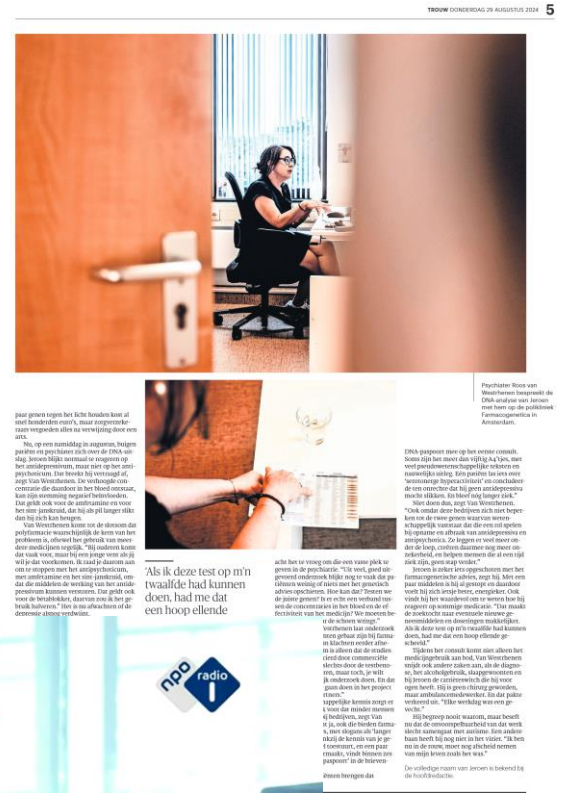
- Leeftijd tussen ≥ 16 en < 65 jaar
- Primaire diagnose:
 - **Depressieve episode (ernstige depressieve stoornis of bipolaire stoornis) OF**
 - **Angststoornis (b.v. gegeneraliseerde angststoornis, paniekstoornis) OF**
 - **Psychotische stoornis (schizofrenie of schizo-affectieve stoornis)**
- Met op zijn minst matige klachten
- Onvoldoende gereageerd min. 1 medicijn
- Staan op het punt over te stappen of zijn recentelijk overgestapt naar aripiprazol/risperidone of sertraline/escitalopram
- Geen zwangere of borstvoeding-gevende vrouwen

Wat zijn de voordelen van deelname?

- Unieke kans om relevante farmacogenetische informatie te verkrijgen die in de meeste landen (wel in Nederland) nog niet wordt vergoed door de verzekering
- Medicatieadvies op maat op basis van farmacogenetische informatie
 - Alle participanten krijgen hun genetische informatie en metabolisme status aan het eind
- Nauwkeurige monitoring symptomen en bijwerkingen bij wisselen van medicatie, inclusief ECG en bloedonderzoek
- Kost relatief weinig tijd (4 afspraken in 6 maanden) & reiskostenvergoeding
- Bijdrage leveren aan wetenschappelijk onderzoek

Huidige status PSY-PGx

- Momenteel zijn de Nederlandse centra en Servië hard bezig met rekruteren
- In Amsterdam: momenteel 59 inclusies, waarvan 25 het onderzoek succesvol afgerond hebben
- We geven praatjes bij kennisinstututen, patiënt verenigingen, huisartspraktijken etc.
- Geregeld in het nieuws (Radio 1 en Trouw)
- De andere centra staan op het punt te beginnen met rekruteren



Dank voor de aandacht!

Geïnteresseerd in of vragen over het PSY-PGx onderzoek?
Neem contact op met het PSY-PGx studieteam
Of lees meer: www.PSY-PGx.nl

Contactpersonen:

Teuntje Pelgrim & Kristian Kleine Schaars



PSY-PGx@parnassiagroep.nl



06 57 94 03 68



Het **PSY-PGx** team in Amsterdam



This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under grant agreement No 945151.

Het PSY-PGx project in Amsterdam

Het **PSY-PGx** team in Amsterdam

Roos van Westrhenen - Hoofdonderzoeker

Teuntje Pelgrim – Promotie Onderzoeker

Kristian Kleine Schaars – Promotie Onderzoeker

Sanah Bedi - Stagiair (student psychologie)

Sannie Hamerlynck - psychiater poli

Margriet Boerman-Alijn & Karelia Wrona – Secretaresses



PSY-PGx

Voor inhoudelijk overleg:

Roos van Westrhenen

Hoofd Polikliniek Farmacogenetica & Hoofdonderzoeker PSY-PGx

Overschiestraat 57

1062HN Amsterdam

r.vanwestrhenen@psyq.nl



This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under grant agreement No 945151.