

## Innoveren kun je leren: een casusbeschrijving uit de psychiatrie

Disseminatie van een innovatie op farmacogenetisch gebied en de betrokkenheid van artsen in opleiding tot medisch specialist (AIOS) bij verandering in de beroepsuitoefening

Groningen, 6 juli 2007

Auteur

Studentnummer

Afstudeerscriptie in het kader van

Opdrachtgever

Begeleider M-variant

Begeleider FWN- docent

Begeleider Wenckebach Ontwikkelplatform

Marco Nieuwenhuijsen

1338315

Master Medische Biologie

Afstudeerrichting M-variant

Bèta in beleid en bedrijf

Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen

Rijksuniversiteit Groningen

dr. J. Pols

Coördinator Wenckebach Ontwikkelplatform

Universitair Medisch Centrum Groningen

drs. A.J. Abma

dr. B. Wilffert

dr. J. Pols

ISBN: 978-90-8827-004-8

NUR: 801, 881

Trefw: AIOS, genotypering, innoveren, psychiatrie

Omslag: D.J. Buiter, Wenckebach Instituut, Universitair Medisch Centrum Groningen

© 2007 Wenckebach Ontwikkelplatform Publicaties Groningen, Nederland.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd in Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht. Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

#### Disclaimer

Dit rapport is vervaardigd in het kader van het onderwijsprogramma Bèta, Beleid en Bedrijf (BBB) aan de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen, Rijksuniversiteit Groningen, Nederland. Er kunnen aan dit rapport geen rechten worden ontleend, anders dan beschreven in het formele stagecontract. Het is alleen toegestaan delen van dit rapport te citeren met de expliciete verwijzing naar de status van dit rapport als stageverslag.



The greater the difficulty,  
The more the glory in surmounting it.

Epicurus



## Voorwoord

Voor u ligt het resultaat van mijn afstudeeronderzoek uitgevoerd voor het Wenckebach Ontwikkelplatform van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Dit afstudeeronderzoek vormt de afsluiting van de Master Medische Biologie aan de faculteit Wiskunde- en Natuurwetenschappen van de Rijksuniversiteit Groningen. Het onderzoek draaide om de vraag hoe nieuwe ontwikkelingen en technieken op farmacogenetisch gebied binnen de klinische praktijk van het UMCG worden ingevoerd en op welke manier artsen in opleiding tot specialist (AIOS) daarbij worden betrokken.

Het afstuderen was voor mij een leuke en vooral leerzame ervaring. In de afgelopen zes maanden heb ik veel geleerd over het opzetten van een onderzoek, dat niet volledig bèta wetenschappelijk is georiënteerd. Ik zie deze periode dan ook als een waardevolle afsluiting van mijn studie, waarin ik veel nieuwe kennis en vaardigheden heb kunnen opdoen.

Ik wil graag iedereen bedanken die een bijdrage heeft geleverd aan het onderzoek en mij in het proces van het maken van dit rapport heeft ondersteund. Allereerst gaat mijn dank uit naar mijn begeleiders: mijn bèta begeleider Bob Wilffert, mijn m-variant begeleider Albert-Jan Abma en uiteraard ook mijn opdrachtgever en tevens stage

begeleider vanuit het Ontwikkelplatform Jan Pols. Ik wil jullie bedanken voor de goede hulp en adviezen die ik de afgelopen maanden heb gekregen. Tevens ben ik dankbaar voor het enthousiasme dat jullie hebben getoond. Hierdoor bleef ik zelf ook gemotiveerd om mijn afstudeerstage succesvol af te ronden.

Verder wil ik de psychiaters van het UMCG en de GGZ Friesland Noord bedanken voor de goede medewerking die verleend werd tijdens de interviews. Ook gaat mijn dank uit naar de overige personen die mij hebben geholpen met het aanleveren van informatie voor mijn onderzoek.

Tenslotte wil ik nog graag mijn medestudenten en medewerkers van het Ontwikkelplatform bedanken voor hun interesse in mijn onderzoek en specifiek Alida, Ard en Sonja voor de vele gezellige uren die we afgelopen maanden hebben doorgebracht in de koffieruimte, tijdens de o zo belangrijke afleidingsmomenten.

Marco Nieuwenhuijsen

Groningen, juli 2007



## Inhoudsopgave

<b>SAMENVATTING</b> .....	<b>1</b>
<b>LEESWIJZER</b> .....	<b>3</b>
<b>DEEL I: INTRODUCTIE EN ACHTERGROND</b> .....	<b>5</b>
1.1 ACHTERGROND STAGEVERLENER EN PROJECT.....	5
1.2 PROBLEEMSTELLING EN DOEL VAN HET PROJECT .....	6
1.3 RELEVANTE ONDERZOEKSVRAGEN .....	6
1.4 WERKWIJZE EN METHODE .....	7
1.5 FORMELE KADER .....	8
1.6 BESCHRIJVING VAN HET BESTAANDE BELEID EN DE POSITIONERING IN DE INNOVATIECYCLUS.....	9
<b>DEEL II: WETENSCHAPPELIJKE ANALYSE</b> .....	<b>11</b>
2.1 FARMACOGENETICA .....	11
2.2 FARMACOGENETICA EN DE ONTWIKKELING VAN NIEUWE GENEESMIDDELEN .....	12
2.3 OMZETTING VAN GENEESMIDDELEN IN HET LICHAAM.....	13
2.4 FASE I-ENZYMEN.....	13
2.5 CYP2D6.....	14
2.6 CYP2C19 .....	15
2.7 IMPLICATIES VOOR DE PSYCHIATRIE EN DE ONCOLOGIE.....	17
2.8 ANTIDEPRESSIVA EN ANTIPSYCHOTICA .....	17
2.9 GENOTYPERING .....	18
2.10 AMPLICHIP .....	19
2.11 TOEPASSING IN DE KLINISCHE PRAKTIJK .....	21
2.12 TOEKOMST.....	22
2.13 TUSSENCONCLUSIE WETENSCHAPPELIJKE ANALYSE.....	22
<b>DEEL III: BELEIDSKUNDIGE ANALYSE</b> .....	<b>23</b>
3.1 OPLEIDING GENEESKUNDE .....	23
3.2 INTERVIEWS .....	25
3.3 GESPREKSPARTNERS .....	25
3.4 VRAGENLIJST .....	26
3.5 DATA ANALYSE .....	27
3.6 RESULTATEN INTERVIEWS .....	28
3.7 TUSSENCONCLUSIE BELEIDSKUNDIGE ANALYSE .....	35

<b>DEEL IV: ANALYSE EN ADVIES .....</b>	<b>39</b>
4.1 ANALYSE .....	39
4.2 ADVIES.....	40
4.3 AANBEVELINGEN VOOR IMPLEMENTATIE.....	46
<b>REFERENTIES.....</b>	<b>49</b>
<b>BIJLAGEN .....</b>	<b>53</b>
BIJLAGE 1 INTRODUCTIEBRIEF INTERVIEWS .....	55
BIJLAGE 2 INTERVIEW VRAGENLIJST .....	57



## Samenvatting

### Inleiding

Het beroep van medici verandert vrijwel continu door innovaties op het gebied van diagnostiek en behandeling. Over hoe artsen in opleiding tot specialist (AIOS) daarmee

om leren gaan is nog weinig bekend. De ontwikkelingen op het gebied van de farmacogenetica bieden mogelijkheden om daar meer over te weten te komen.

### Probleemstelling

De doelstelling is om een beter beeld te verkrijgen over hoe nieuwe ontwikkelingen en technieken op farmacogenetisch gebied binnen de klinische praktijk worden ingevoerd en op welke manier AIOS daarbij worden betrokken en leren om hun beroep steeds te vernieuwen. De innovatie betreft het genotyperen op P450 eiwitten in de eerstelijnszorg bij de afdeling psychiatrie en het gebruik van de AmpliChip.

De vragen die beantwoord worden zijn: “Welke ontwikkelingen zijn er op farmacogenetisch gebied en wat zijn de gevolgen voor de beroepsuitoefening van betrokkenen?” en “Hoe bereiken die ontwikkelingen de beroepsuitoefening en hoe worden medici en AIOS betrokken bij de invoer?”

### Methode

Dit advies is tot stand gekomen door interviews te houden met psychiaters werkzaam bij het UMCG en de GGZ Friesland Noord. Er is voor 2 instellingen gekozen om te kunnen onderzoeken of er een verschil bij de invoering bestaat tussen verschillende types instellingen. Daarnaast is een grondig literatuuronderzoek verricht naar een innovatie op het gebied van farmacogenetica. Er is uitgezocht wat farmacogenetica is, waarom de

farmacogenetica de laatste jaren in opkomst is en waarom de farmacogenetica van invloed is op het geven van geneesmiddelen. Dit wordt gedaan aan de hand van 1 voorbeeld: het cytochroom P450 systeem. Tevens wordt uitgelegd wat voor implicaties dit enzymstelsel heeft op de handelswijze en het voorschrijven van medicatie in de psychiatrie.

1

### Advies

Na het uitvoeren van de bètawetenschappelijke en beleidskundige analyse adviseer ik het volgende:

- Genotypering goed middel voor de psychiatrie
- In de toekomst meer toepassen, maar alleen op indicatie
- Psychiaters goed informeren zodat juiste aanvraag wordt gedaan
- AmpliChip op dit moment nog niet toepassen
- Beleid opstellen ten aanzien van de opleiding
- Rol universitair medisch centrum bij kennisoverdracht Concrete voorbeelden:

- Meer nadruk leggen op het nut van preklinische onderwerpen
- Meer interactieve colleges
- AIOS plaatsen bij verschillende instellingen
- Continueren van refereerdagen
- Meer sturing in bij- en nascholing
- Overleg tussen afdelingen en instellingen stimuleren

In het vervolg van dit rapport geef ik nadere uitleg over dit advies en hoe het tot stand gekomen is.



## Leeswijzer

Het rapport wat voor u ligt bestaat uit vier delen. Het eerste deel bestaat uit de introductie en achtergrond. Deel twee bestaat uit de wetenschappelijke analyse en deel drie uit de beleidskundige analyse. In deel vier zullen de 2 voorgaande delen worden geanalyseerd en geïntegreerd wat

### Deel I Introductie en achtergrond

Het eerste deel van het verslag bestaat uit de introductie voor deze stage. In dit deel van het rapport wordt eerst uitleg gegeven over de achtergrond van het project, de probleemstelling en daaropvolgend de relevante onderzoeksvragen. Vervolgens komt aan bod op welke

### Deel II Wetenschappelijke analyse

Het tweede deel bestaat uit het bèta gedeelte van dit rapport. In dit deel wordt een innovatie op het gebied van farmacogenetica behandeld. Dit deel begint met een algemene uitleg wat farmacogenetica is. Hierna wordt uitgelegd waarom de farmacogenetica de laatste jaren in opkomst is. Vervolgens wordt er uitleg gegeven waarom de farmacogenetica van invloed is op het geven van geneesmiddelen. Dit wordt gedaan aan de hand van 1 voorbeeld: het cytochroom P450 systeem. Hierna volgen

### Deel III Beleidskundige analyse

Het derde deel van het rapport bestuit uit de beleidskundige analyse. In dit deel van het rapport wordt eerst uitgelegd hoe de artsen in opleiding tot medisch specialist op dit moment geschoold worden. Voor de beleidskundige analyse zijn diverse psychiaters geïnterviewd, dus in het vervolg dit deel komt aan bod hoe

### Deel IV Analyse en Advies

In het vierde en laatste deel van het rapport komen de conclusies uit de voorgaande 2 analyses nogmaals aan bod en wordt er geanalyseerd welke consequenties dit heeft.

uiteindelijk resulteert in een eindconclusie en een eindadvies.

Hieronder volgt een meer gedetailleerde uitwerking van de verschillende delen:

manier het onderzoek is aangepakt en wat het formele kader is. Als laatste bevat deel I een beschrijving van het bestaande beleid en de positionering hiervan in de innovatiecyclus.

de implicaties die dit enzymstelsel heeft op het medicatiebeleid in de psychiatrie. Het metabolisme van de patiënt kan tegenwoordig door middel van fenofenyl genotypering worden aangetoond. Hoe dit in zijn werk gaat wordt vervolgens uitgelegd. Na deze uitleg wordt beschreven wat op dit moment de toepassingen zijn in de klinische praktijk en wat de mogelijkheden voor de toekomst zijn. Tot slot volgt de deelconclusie over de wetenschappelijke analyse.

de interviews zijn uitgevoerd, wie er geïnterviewd is, hoe de vragenlijst is opgesteld en hoe de resultaten zijn verwerkt. Hierna staan de resultaten weergegeven die uit de interviews naar voren kwamen en tot slot volgt de deelconclusie over de beleidskundige analyse.

Deze analyse leidt in het eindadvies tot een aantal aanbevelingen.



## Deel I: Introductie en achtergrond

Tijdens mijn opleiding tot medisch bioloog, heb ik eerst een onderzoekstage in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) gedaan. Voor mijn afstudeerstage heb ik gekozen voor het M-variant afstudeertraject. De M-variant leidt studenten op om de specifieke bèta-achtergrond die tijdens de studie is opgedaan, doelgericht in te zetten in de context van (project)management en van beleidsprocessen, zoals beleidsvoorbereiding, -uitvoering en -evaluatie, zowel in de profit- als in de non-profitsector.

### 1.1 Achtergrond stageverlener en project

Het Wenckebach Instituut maakt onderdeel uit van het UMCG en verzorgt en ondersteunt beroepsopleidingen, vervolgoopleidingen en bij- en nascholingen voor zorgprofessionals.(2) Tevens ondersteunt het Wenckebach Instituut de ontwikkeling van ziekenhuismedewerkers en hun leidinggevend en geeft het begeleiding bij innovatie van opleidingen en overige leer- en ontwikkeltrajecten. Hierbij wordt full service geleverd: het idee, de uitvoering en alle bijbehorende faciliteiten en dienstverlening. Het Wenckebach Instituut coördineert voor het UMCG ook de stages voor MBO, HBO en WO en co-schappen voor studenten geneeskunde.

Het Wenckebach Ontwikkelplatform maakt deel uit van het Wenckebach Instituut en heeft als specifieke taak het coördineren en begeleiden van (afstudeer)opdrachten voor HBO en WO. Het Wenckebach Ontwikkelplatform brengt vragen uit de dagelijkse (opleidings-)praktijk van medisch

Als afgestudeerde kun je gaan werken in diverse beleid-, staf- en managementfuncties. Na dit afstudeertraject is de student dus in staat om zijn bètakennis in te zetten voor maatschappelijk relevante vraagstukken. Doel van deze afstudeervariant is een stage waarin de student leert om een vraagstuk zowel via bètawetenschappelijke als beleidskunde kanten te kunnen benaderen.(1) In dit kader heb ik ervoor gekozen om mijn afstudeerstage bij het Wenckebach Ontwikkelplatform uit te voeren.

specialisten samen met studenten die deze vragen willen beantwoorden.(3)

In dit kader wil het Ontwikkelplatform graag een beter beeld verkrijgen hoe nieuwe ontwikkelingen en technieken op farmacogenetisch gebied binnen de klinische praktijk van het UMCG worden ingevoerd en op welke manier artsen in opleiding tot specialist (AIOS) daarbij worden betrokken. Tevens ga ik onderzoeken of de invoer van nieuwe technieken in de toekomst nog anders/beter gedaan kan worden, waarbij zowel de bèta, als beleidskundige aspecten aan bod komen, zodat hierop ingespeeld kan worden bij de ondersteuning van modernisering in de opleiding van medisch specialisten, zodat uiteindelijk de kwaliteit van die opleidingen en van de patiëntenzorg wordt verbeterd.

## 1.2 Probleemstelling en doel van het project

Mijn project is een zelfstandig project, maar maakt wel deel uit van een groter geheel. Mijn project dekt maar een klein deel van alle nieuwe technieken die bij medische specialismen van het UMCG worden ingevoerd. Er lopen binnen het Wenckebach Instituut nog vergelijkbare projecten die andere specialismen omvatten. Het is dan ook de bedoeling dat over een aantal jaar bij zoveel mogelijk verschillende specialismen wordt onderzocht hoe nieuwe technische ontwikkelingen worden geïmplementeerd in de organisatie.

Het beroep van medici verandert vrijwel continu door innovaties op het gebied van diagnostiek en behandeling. Een belangrijke vraag is hoe die veranderingen tot stand komen en hoe artsen in opleiding tot (medisch) specialist (AIOS) leren om hun beroep steeds te vernieuwen. De doelstelling van dit project is om een beter beeld te verkrijgen over hoe nieuwe ontwikkelingen en technieken op farmacogenetisch gebied binnen de klinische praktijk van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) en het Medisch Centrum Leeuwarden (MCL) worden

ingevoerd en op welke manier AIOS daarbij worden betrokken. De afdeling ziekenhuispsychiatrie van het MCL is in verhouding tot het UMCG erg klein, daarom heb ik ervoor gekozen om de interviews met psychiaters werkzaam in het Jelgerhuis te houden. Het Jelgerhuis is onderdeel van de GGZ Friesland Noord, wat gelegen is op het terrein van het MCL. De innovatie betreft het genotyperen op P450 eiwitten in de eerstelijnszorg bij de afdeling psychiatrie. Een nieuwe methode voor genotypering betreft de AmpliChip. De AmpliChip is een chip geproduceerd door de firma Roche, die een analyse maakt van de activiteit van de CYP2D6 en CYP2C19 isoenzymen voor zover die gebaseerd is op de erfelijke aanleg.<sup>(4)</sup> Deze enzymen zijn betrokken bij de afbraak van geneesmiddelen, waaronder een groot aantal van de veelgebruikte psychofarmaca. De AmpliChip is de eerste farmacogenetische test die een FDA goedkeuring heeft. Momenteel wordt de chip nog niet in Noord-Nederlandse ziekenhuizen gebruikt in de eerstelijns zorg. Het is in de toekomst misschien interessant om dit wel te gaan doen.

## 1.3 Relevante onderzoeksvragen

Hoofdvragen:

- 1) Hoe worden nieuwe ontwikkelingen en technieken op farmacogenetisch gebied binnen de klinische praktijk van het UMCG ingevoerd?
- 2) Op welke manier worden artsen in opleiding tot specialist (AIOS) daarbij betrokken?

Deelvragen die hierbij gesteld worden zijn:

- 1) Wat is de belangrijkste ontwikkeling op farmacogenetisch gebied en op welke beroepen heeft deze ontwikkeling invloed?

- 2) Welke gevolgen voor de beroepsuitoefening van medici hebben deze ontwikkelingen?
- 3) Welke gevolgen heeft dit voor de ziekenhuisorganisatie?
- 4) Welke ontwikkelingen op farmacogenetisch gebied verwachten we de komende 5 à 10 jaar?
- 5) Hoe bereikt deze ontwikkeling de beroepsuitoefening?
- 6) Hoe leren medici omgaan met innovaties in hun beroepsuitoefening?
- 7) Hoe worden AIOS betrokken bij innovaties?

#### 1.4 Werkwijze en methode

De opdracht aan het begin van dit onderzoek was: welke farmacogenetische ontwikkelingen vinden op dit moment plaats in het UMCG en welke afdelingen zijn hierbij betrokken.

Na een eerste gemaakte quick scan en gesprekken met specialisten werkzaam bij de afdeling Klinische Farmacologie van de Rijksuniversiteit Groningen en het Wilhelmina Ziekenhuis in Assen kwam aan het licht dat er bij diverse afdelingen (waaronder interne geneeskunde en psychiatrie) gebruik wordt gemaakt van farmacogenetische technieken, die ook elk verschillend zijn. Als meest relevante techniek kwam het gebruik naar voren van genotypering op cytochroom P450 eiwitten die van invloed zijn op geneesmiddel metabolisme en genotypering op Her2Neu dat van invloed is bij de vorming van mammacarcinomen.

Er is voor gekozen om in dit onderzoek alleen te concentreren op het genotyperen op cytochroom P450 eiwitten.

De innovatie is beschreven aan de hand van een case-study model. De opzet voor het model is ontwikkeld aan de hand van het boek "Case study research" van Robert Yin.<sup>(5)</sup> Informatie over genotypering en de AmpliChip wordt verkregen door literatuuronderzoek en informatie

aangeleverd door de firma Roche die de AmpliChip produceert.<sup>(4)</sup>

Genotyperen heeft op dit moment het meest invloed op de werkwijze van de afdeling psychiatrie. Het onderzoek over de opleiding tot medisch specialist wordt dan ook bij deze afdeling verricht aan de hand van documenten en interviews met personen werkzaam bij de afdeling psychiatrie.

Het is niet noodzakelijk gebleken om naast psychiaters ook nog andere artsen te benaderen voor verdere interviews.

Het onderzoek wordt zowel bij de afdeling psychiatrie in het UMCG als bij de GGZ Friesland Noord uitgevoerd. Er is gekozen voor een onderzoek in 2 verschillende ziekenhuizen, zodat op deze manier onderzocht kan worden of er een verschil bij de invoering bestaat in de verschillende typen ziekenhuis. Het UMCG is een topreferent en topklinisch ziekenhuis waar naast het geven van zorg ook artsen worden opgeleid.<sup>(6)</sup> Tevens heeft het UMCG in zijn organisatie de universiteitstak waar onderzoek wordt gedaan. Het MCL is ook een topklinisch opleidingsziekenhuis, maar heeft geen eigen onderzoekstak.<sup>(7)</sup> De verwachting bestaat dat dit invloed heeft op de manier van besluitvorming.

De opzet van de interviews wordt uitvoeriger beschreven in paragraaf 3.2.

## 1.5 Formele kader

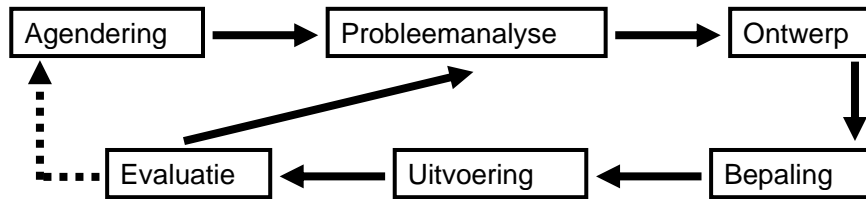
- Stage in kader van M-variant 'Bèta, Beleid en Bedrijf', opleiding Master Medische Biologie, Rijksuniversiteit Groningen.
- Doelstelling stage is integratie van bedrijfskundige en/of bestuurskundige aspecten met bèta inhoudelijke vakkennis.
- Streven is 60% natuurwetenschappelijk en 40% beleidsmatig
- Het eindproduct is een advies / aanbeveling. Als onderdeel van de stage werkt de stagiair aan voorbereiding op daadwerkelijke implementatie (zoals draagvlak verwerven). Hier wordt in het stagerapport op geanticipeerd.
- De stage vindt plaats in de periode van 08-01-2007 tot 06-07-2007 en duurt exact 26 weken
- Begeleiding: Zie tabel 1

Tabel 1: Begeleiders bij stage.

Naam	Instituut	Functie	Rol in begeleiding
Dr. Jan Pols	UMCG, Wenckebach Instituut	Coördinator Ontwikkelpatform	Stagebegeleider
Dr. Bob Wilffert	RUG, Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg (Farmacie)	Senior onderzoeker	FWN docent
Drs. Albert-Jan Abma	MCL, Ziekenhuisapotheek RUG, M-variant	Hoofd ziekenhuisapotheek Docent	M-variant docent



## 1.6 Beschrijving van het bestaande beleid en de positionering in de innovatiecyclus



**Figuur 1:** De stappen van de beleidscyclus.

Het Wenckebach Ontwikkelpatform (OP), onderdeel van het Wenckebach Instituut (WI), is zich bewust dat het op dit moment niet duidelijk is hoe innovaties in de beroepspraktijk van de artsen worden geïntroduceerd. Het WI is betrokken bij de opleiding van medisch specialisten en vanuit dit perspectief is het OP geïnteresseerd hoe de invoering van innovaties verloopt, zodat hier tijdens de opleiding op ingespeeld kan worden. Het WI heeft als doelstelling, het fundament onder de opleiding van medisch specialisten zo stevig mogelijk te maken. Het bewust laten worden van artsen dat innoveren deel uitmaakt van het dagelijkse werk, is iets wat tijdens de opleiding duidelijk naar voren moet komen. Momenteel is het nog onvoldoende duidelijk hoe de invoering van nieuwe technieken op de werkvloer geschiedt. Er is al gesignaleerd dat er gaten zitten in de kennis over het probleem, maar er is nog niet daadwerkelijk onderzoek naar het probleem gedaan. Het is de bedoeling dat ik dit onderzoek ga uitvoeren.

Op dit moment lijkt er nog weinig nadruk gelegd te worden op het “levenslang leren” bij specialisten in opleiding. Bij het levenslang leren moet niet alleen gedacht worden aan het opdoen van nieuwe vaardigheden, maar ook aan het open staan voor nieuwe wetenschappelijke toepassingen. Doordat er nu nog geen echt beleid is tijdens de opleiding, vind er logischerwijs ook geen evaluatie van dit onderwerp plaats. Naast de beleidsvormingscyclus bij het Wenckebach Ontwikkelpatform kan er nog aan een tweede cyclus gedacht worden. Dit betreft de innovatiecyclus voor de introductie van een nieuwe genotyperingsmethode, zoals de AmpliChip. Voor mijn project speelt deze tweede cyclus geen belangrijke rol. In het bètadeel komt de AmpliChip wel aan bod, maar ik heb er voor gekozen om verder geen kosten/baten analyse uit te voeren om vast te stellen of het zinvol is om de AmpliChip daadwerkelijk in de eerstelijns zorg te gaan gebruiken.



## Deel II: Wetenschappelijke analyse

### 2.1 Farmacogenetica

De farmacogenetica richt zich op de genetische variatie als oorzaak van verschillen in de werking van geneesmiddelen. Die verschillen kunnen betrekking hebben op het therapeutisch effect en op de bijwerkingen van geneesmiddelen. De opkomst van de farmacogenetica dateert uit de jaren vijftig, maar in 1902 speculeerde Garrod al op basis van een studie over alkaptonurie dat er genetische verschillen in metabolisme van geneesmiddelen zouden kunnen zijn, die aan idiosyncratische reacties op geneesmiddelen ten grondslag zouden kunnen liggen.<sup>(8)</sup> In de internationale literatuur wordt farmacogenetica soms ook wel "pharmacogenomics" genoemd. De meeste onderzoekers verstaan onder de term farmacogenetica echter "the influence of variations in DNA sequence on drug response".<sup>(9)</sup> Tegenwoordig is er om diverse redenen een stijgende belangstelling voor dit onderwerp. Vooral de toegenomen kennis van het menselijk genoom leidt tot veel meer inzicht in de erfelijk bepaalde effecten op de werking van geneesmiddelen.

Uit epidemiologisch onderzoek komen steeds meer gegevens beschikbaar over de omvang van de bijwerkingen van farmaca. De afgelopen jaren is de belangstelling voor de farmacogenetica sterk toegenomen. Eén van de redenen hiervoor is dat de omvang van de schade die het gebruik van geneesmiddelen meebrengt veel groter is dan tot voor kort werd aangenomen. Onderzoekresultaten uit de Verenigde Staten leveren voor degelijk ernstige gevolgen bij ziekenhuis patiënten een incidentie op van 7%.<sup>(10)</sup> Het gaat hierbij om geneesmiddelen die door een arts op juiste wijze zijn voorgeschreven, en niet om misbruik of overdosering door vergissingen. Bezorgdheid over de omvang van de bijwerkingen van geneesmiddelen lijkt op grond van deze analyse gerechtvaardigd. Hoewel ook

andere dan genetische factoren een belangrijke rol spelen, zou de toepassing van meer farmacogenetische kennis tot een verlaging van dit percentage kunnen leiden.

Een tweede oorzaak van de toegenomen belangstelling voor de farmacogenetica is de snelle groei van kennis over genetische polymorfismen. Er wordt gesproken van een polymorfisme, als in een populatie verschillende vormen van een bepaald gen voorkomen (bij een zeldzame vorm (<1%) spreekt men van een variant). De meest voorkomende polymorfismen in het menselijk genoom zijn verschillen tussen enkele nucleotides, internationaal aangeduid als single nucleotide polymorphisms of snp's. De snp's komen overal in het genoom voor en zijn met geautomatiseerde methodes snel en relatief goedkoop te detecteren.<sup>(11)</sup> Er zijn technieken ontwikkeld waarmee een groot aantal snp's snel en relatief goedkoop kan worden onderzocht. Voorspeld is dat binnenkort 100 000 snp's in enkele uren, en voor een paar honderd dollar, geverifieerd kunnen worden.<sup>(12)</sup> De snp's zijn van groot belang voor associatie-onderzoek waarin naar de invloed van genetische variatie op de predispositie voor diverse aandoeningen wordt gezocht. Het onderzoek van snp's geeft eveneens een sterke impuls aan de farmacogenetica omdat, behalve associaties met ziekten, ook associaties met effecten van geneesmiddelen zullen worden onderzocht.

Een derde reden voor de groeiende aandacht voor de farmacogenetica is het streven naar meer doelmatigheid in de gezondheidszorg.<sup>(13)</sup> Door meer rekening te houden met de erfelijke variatie, kan bij het gebruik van geneesmiddel verbetering worden geboekt. Te verwachten is dat door het invoeren van DNA-tests in bepaalde gevallen de dosering van geneesmiddelen meer op de

individuele patiënt kan worden toegesneden, waardoor sneller herstel en minder bijwerkingen zullen optreden. Sneller herstel is bijvoorbeeld mogelijk als bij eerste toediening van antidepressiva en antipsychotica de omzettingssnelheid bekend is. Bij het gebruik van deze en diverse andere geneesmiddelen, zoals anti-tumormiddelen, kan farmacogenetische kennis over verhoogde gevoeligheid leiden tot de beperking van bijwerkingen. Kostenbesparingen zijn hierdoor mogelijk, zeker als ziekenhuisopname wordt voorkomen. De kosten van geneesmiddelen zullen waarschijnlijk niet verminderen, omdat zowel verlaging als verhoging van de dosering gewenst kan zijn. De meeste gezondheidswinst en kostenbesparing, zijn waarschijnlijk te behalen via

terugdringing van de bijwerkingen van geneesmiddelen.<sup>(14)</sup> Voor een beoordeling van de mogelijk gunstige effecten moet er rekening gehouden worden met verschillende factoren. De leeftijd en het geslacht zijn belangrijke factoren, maar ook de conditie van de patiënt en het eventuele gebruik van andere stoffen en geneesmiddelen. Bij het voorschrijven van geneesmiddelen zal daarom, ook als bij de patiënt een farmacogenetisch profiel is bepaald, alsnog rekening moeten worden gehouden met een variabele respons. Indien in de praktijk de responsvariatie veel groter uitvalt dan door genetische verschillen te verklaren is, verliest de bepaling van een DNA-profiel sterk aan betekenis.

## 2.2 Farmacogenetica en de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen

De toegenomen farmacogenetische kennis zal ook worden toegepast bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Dit kan resulteren in geneesmiddelen die minder variatie in de omzettingssnelheid vertonen, of tot middelen waarbij voorafgaande aan toediening een DNA- of enzymbepaling wenselijk is. Bij recent geïntroduceerde middelen is vaak rekening gehouden met de metabole variatie die optreedt bij de belangrijkste enzymen van het type cytochroom P450. In de komende jaren zal het aantal mogelijke aanknopingspunten voor farmaceutisch onderzoek door de groei in (farmaco)genetische kennis snel stijgen. Het is aannemelijk dat de ontwikkeling van nieuwe farmaca daardoor sterk zal toenemen. Die ontwikkeling heeft consequenties voor de omvang van het zorgbudget en vereist steeds meer aandacht voor de doelmatigheid van de betreffende geneesmiddelen.

Bij het doen van farmacogenetische bepalingen voor onderzoek voor de patiëntenzorg is goede patiëntenvoorlichting nodig, om misverstanden over genetisch onderzoek te voorkomen. Het doel en de reikwijdte van die bepalingen moeten duidelijk zijn weergegeven en de vertrouwelijkheid van de

onderzoekresultaten dient gewaarborgd te zijn. Voor wetenschappelijk (farmaco)genetisch onderzoek naar associaties tussen genotypes en effecten van geneesmiddelen of ziektekansen geldt dit natuurlijk ook, juist omdat de implicaties vaak nog onvoldoende duidelijk zijn. Ook kan de interpretatie van de resultaten door de onderzoekers onjuistheden bevatten. Het is daarom van belang te overwegen in hoeverre de betrokken patiënten op de hoogte moeten worden gesteld van de resultaten van dergelijk onderzoek.

Hoewel in Nederland tot dusver betrekkelijk weinig aandacht aan de farmacogenetica gegeven is, dringt het besef langzaam door dat, mede door de grote financiële belangen, de toepassing waarschijnlijk voor sommige specialismen van belang zal zijn. Het belang van de farmacogenetica is niet voor ieder medisch specialisme even groot. De ontwikkelingen op farmacogenetisch gebied hebben belangrijke implicaties op het gebied van de psychiatrie en de oncologie. Bij psychische aandoeningen is farmacogenetica in het bijzonder relevant omdat voor veel geneesmiddelen het effect geruime tijd afgewacht dient te

worden. Betrouwbare voorspellingen over die effecten zouden tot verbeteringen in het geneesmiddelgebruik kunnen leiden. Bij oncologische aandoeningen is het belang vooral gelegen in de ernstige aard van de bijwerkingen van

veel middelen. Sommige van die bijwerkingen berusten op genetische eigenschappen en zijn mogelijk met behulp van farmacogenetisch onderzoek te vermijden.

### 2.3 Omzetting van geneesmiddelen in het lichaam

Verschillen in erfelijke aanleg kunnen leiden tot een grote variatie in de snelheid waarmee bepaalde geneesmiddelen in het lichaam worden afgebroken. Door snelle omzetting zal het geneesmiddel sneller in hoeveelheid afnemen en minder of geen effect hebben. Bij langzame omzetting is de werkzame concentratie eerder bereikt, maar is ook de kans op bijwerkingen groter. De meest bekende enzymen die de omzettingssnelheid beïnvloeden zijn die van het type cytochroom P450 en enige transferases. Van deze enzymen zijn zowel varianten bekend die tot een snelle omzetting leiden als varianten waarbij vertraging optreedt.(15)

Bij de omzetting van farmaci wordt er onderscheid gemaakt in fase I- en fase II-enzymen. Onder invloed van fase I-enzymen vindt oxidatie, reductie of hydrolyse plaats, terwijl fase II-enzymen zorgen voor de koppeling van het geneesmiddel of het geoxideerde product aan een andere component (meestal een lichaamseigen stof). De omzettingen leiden tot een product dat beter oplosbaar is dan het geneesmiddel zelf en daardoor sneller uit het lichaam kan worden afgevoerd.

### 2.4 Fase I-enzymen

De meeste fase I-enzymen zijn van het type cytochroom P450. Bij de mens komen ongeveer zestig van deze enzymen voor.(16;17) De CYP-superfamilie is betrokken bij een groot aantal omzettingen van zowel lichaamseigen als lichaamsvreemde stoffen. De enzymen van deze superfamilie zijn van groot belang voor het onschadelijk maken van giftige bestanddelen van voedingsstoffen.(18) Geneesmiddelen worden grotendeels in de lever omgezet tot metabolieten die door het lichaam verder verwerkt kunnen worden. Bij deze processen zijn tal van eiwitten betrokken, waaronder het enzymstelsel cytochroom P450. Van alle geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via cytochroom P450, wordt ongeveer 25% gemetaboliseerd door CYP2D6.(19) Veel van deze geneesmiddelen zijn antipsychotica of antidepressiva. Van een aantal van de CYP450 iso-enzymen zijn polymorfismen bekend. Polymorfismen van de genen die voor deze

enzymen coderen, kunnen verschillen in omzettingen veroorzaken. Voor de farmacogenetica is het van belang of deze verschillen ertoe leiden dat (sterk) uiteenlopende bloedspiegels van geneesmiddelen optreden.(20) Het meest bekende voorbeeld is het CYP2D6, dat betrokken is bij de omzetting van onder andere bètablokkers en antidepressiva en dat bij ongeveer 7-12% van de Nederlandse bevolking voorkomt in een vorm met een verminderde activiteit.(21) Dit onderzoek is beperkt tot de isoenzymen CYP2D6 en CYP2C19. Behalve vormen van het CYP2D6 waarbij de omzetting van diverse geneesmiddelen is vertraagd, zijn er ook vormen met een sterk verhoogde activiteit. Bij een onderzoek onder psychiatrische patiënten is gevonden dat ruim drie procent tot de ultrasnelle metabolisatoren behoorde.(22) Ook van de enzymen CYP2C9 en CYP2C19 zijn polymorfismen bekend die belangrijk zijn voor de snelheid

waarmee geneesmiddelen worden gemetaboliseerd.(23;24) Op basis van het genotype worden voor de isoenzymen CYP2D6 en CYP2C19 de volgende fenotypen met een verschillende metabole capaciteit onderscheiden: zeer langzame metaboliseerders (Poor Metabolizers: PM), langzame metaboliseerders (Intermediate Metabolizers: IM), normale metaboliseerders (Extensive Metabolizers: EM) en, alleen bij CYP2D6, snelle metaboliseerders (Ultra-rapid

Metabolizers: UM). Intermediate Metabolizers (IM) hebben één inactief CYP2D6 allel en een allel met verminderde enzymactiviteit. Extensive Metabolizers (EM), zijn drager van een of twee functionele allelen. Ultrarapid Metabolizers (UM) hebben meerdere kopieën van een functioneel CYP2D6 allel. Een compleet overzicht van voorkomen van de verschillende fenotypes van de isoenzymen staat in tabel 2. Het verschil in afbraaksnelheid van een geneesmiddel is weergegeven in figuur 2.

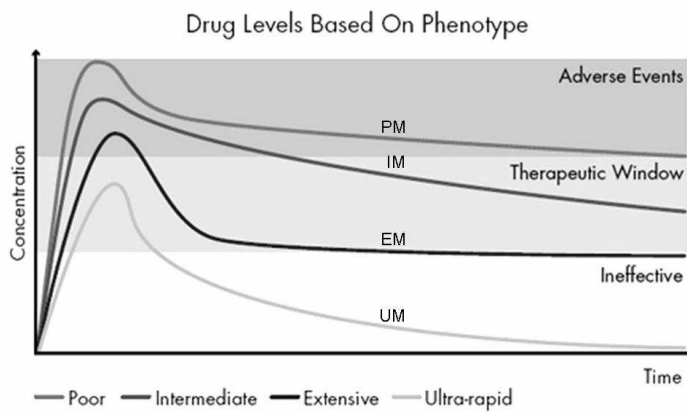
**Tabel 2:** Fenotypen en frequentie van voorkomen van CYP2D6 en CYP2C19.

Isoenzym	Fenotype	Enzymactiviteit	Frequentie (Kaukasische ras)
CYP2D6(25)	Poor Metabolizer (PM)	Geen	7-10%
	Intermediate Metabolizer (IM)	Verminderd	40%
	Extensive Metabolizer (EM)	Normaal	50%
	Ultra-rapid Metabolizer (UM)	Verhoogd	1-5%
CYP2C19	Poor Metabolizer (PM)	Geen	1-6%
	Extensive Metabolizer (EM)	Normaal	94-99%

## 2.5 CYP2D6

CYP2D6 speelt een belangrijke rol bij de afbraak van een groot aantal antidepressiva, antipsychotica, anti-aritmica, opiaten, anti-emetica en beta-blokkers.(26) De lijst van onderzochte antidepressiva en antipsychotica staat in tabel 3. De activiteit van het CYP2D6 enzym vertoont een grote inter-individuele variabiliteit die wordt veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor CYP2D6. Op dit moment zijn meer dan 75 verschillende variante allelen beschreven.(27) Het meest voorkomende allel, wat

geassocieerd wordt met het PM fenotype, is CYP2D6\*4. PM zullen bij een normale dosering van een geneesmiddel dat door CYP2D6 gemetaboliseerd wordt, langduriger een hoge concentratie van het geneesmiddel in het bloed hebben en een sterker of langduriger farmacologisch effect van het middel ondervinden. Prodrugs kunnen bij PM vrijwel niet omgezet worden tot het werkzame geneesmiddel wat zal leiden tot ineffectiviteit.



**Figuur 2:** Het fenotype heeft invloed op de aanwezige concentratie van een geneesmiddel in het bloed van de patiënt. PM = Poor Metabolizer, IM = Intermediate Metabolizer, EM = Extensive Metabolizer, UM = Ultrarapid Metabolizer(4)

De frequentie waarmee de verschillende CYP2D6 allelen en de 4 fenotypen voorkomen vertoont een sterke etnische variatie. Het CYP2D6\*4 allel is aanwezig bij 21% van de Kaukasische bevolking maar bijna altijd afwezig bij de Aziatische bevolking. Hierdoor kan verklaard worden

waarom de incidentie van PM zo laag is in deze populatie.(28) Het CYP2D6\*10 allel is juist aanwezig in bijna 70% van de Aziatische bevolking en komt veel minder voor bij mensen van het Kaukasische ras.

## 2.6 CYP2C19

CYP2C19 speelt een rol bij de metabolisering van enkele antidepressiva, protonpompremmers, anticonvulsiva, anticoagulantia, benzodiazepinen en anti-malaria middelen.(26) Zie ook weer tabel 3. Voor CYP2C19 worden 2 fenotypen onderscheiden PM en EM. Het CYP2C19\*2 allel komt met een frequentie van 13% voor in de Kaukasische bevolking en ongeveer 32% in de Aziatische bevolking. Een tweede allel, CYP2C19\*3 heeft een frequentie van 12% in de Aziatische bevolking, maar is zeldzaam bij de Kaukasische bevolking.(28) Het PM fenotype voor CYP2C19 komt dus vaker voor bij de Aziatische bevolking.

De dosering van antidepressiva, zoals amitriptyline, clomipramine, doxepine, imipramine en trimipramine zou bij PM aangepast moeten worden tot 60% van de gemiddelde dosering en bij EM tot 110%. PM voor CYP2C19 die behandeld worden met geneesmiddelen die door deze enzymen gemetaboliseerd worden hebben een verhoogd risico op het krijgen van toxische bloedspiegels. Hierdoor is de farmacotherapie niet optimaal. Enkele consequenties van het hebben van een traag of ultrasnel metabolisme staan in tabel 4.

**Tabel 3:** Lijst van antidepressiva en antipsychotische geneesmiddelen waarop in vivo studies zijn uitgevoerd op de polymorfisme en enzymen CYP2D6, CYP2C19 en CYP2C9.(29)

Antidepressiva	Antipsychotische geneesmiddelen
Amitriptyline	Aripiprazole
Citalopram	Clopentixol
Desipramine	Clozapine
Doxepin	Flupentixol
Duloxetine	Haloperidol
Fluoxetine	Levomepromazine
Fluvoxamine	Olanzapine
Imipramine	Perazine
Maprotiline	Perphenazine
Mianserin	Pimozidea
Mirtazapine	Risperidone
Moclobemide	Thioridazine
Nefazodone	Zotepine
Nortriptyline	Zuclopentixol
Paroxetine	
Sertraline	
Trazodone	
Trimipramine	
Venlafaxine	



**Tabel 4:** Consequenties van het hebben van een traag of ultrasnel metabolisme van het cytochroom P450.(30)

Poor Metabolizers (PM)	Ultrarapid Metabolizers (UM)
Te traag geneesmiddel metabolisme	Te snel geneesmiddel metabolisme
Te hoge levels bij normale doses	Geen respons bij normale doses (non-responders)
Groot risico voor adverse drug reactions (ADR)	
Geen respons bij sommige prodrugs	

## 2.7 Implicaties voor de psychiatrie en de oncologie

Farmacogenetische kennis is van belang voor vrijwel elke categorie patiënten, maar speelt in het bijzonder een rol in de psychiatrie en de oncologie. In de psychiatrie worden veel geneesmiddelen toegepast waarvan pas na geruime tijd duidelijk wordt of zij voor de patiënt werkzaam zijn. In sommige gevallen, zoals bij de antipsychotica, is de kans op bijwerkingen betrekkelijk groot. De diagnostiek geeft meestal weinig aanknopingspunten om in het individuele geval het effect van een geneesmiddel te voorspellen. Het

zou daarom in de psychiatrie van relatief grote betekenis zijn als op grond van een genetisch profiel de uitwerking beter ingeschat kan worden. In de oncologie is de ernst van de bijwerkingen van verscheidene cytostatica een reden om farmacogenetische analyses uit te voeren. Veel middelen zijn sterk toxisch voor tumorcellen, maar weinig specifiek. Daardoor kan, indien bij een langzaam metabolisme een hoge concentratie in het lichaam wordt bereikt, veel schade in normale cellen optreden.

17

## 2.8 Antidepressiva en antipsychotica

Antidepressiva en antipsychotica zijn veel gebruikte geneesmiddelen, mede omdat de betrokken aandoeningen veelal een chronisch beloop hebben. De antidepressiva zijn te onderscheiden in tricyclische middelen, serotonine-heropnameremmers en andere middelen. Deze geneesmiddelen verschillen betrekkelijk weinig in werkzaamheid, maar wel in bijwerkingen. De antipsychotica zijn te verdelen in klassieke en atypische middelen. Antidepressiva en antipsychotica vertonen diverse overeenkomsten. Bij patiënten met ernstige depressie wordt aanbevolen te beginnen met de tricyclische middelen, en bij niet-affectieve psychoses met klassieke antipsychotica.(31) Als na verloop van tijd de therapie niet

aanslaat, dient de dosis verhoogd te worden. Genetische variatie in de enzymen CYP2D6 en CYP2C19 leidt tot verschillen in omzettingssnelheid van diverse tricyclische antidepressiva. Het eerstgenoemde enzym is ook van belang voor de omzetting van een groot aantal klassieke antipsychotica.(32;33) Blijft ook bij een verhoogde dosering het gewenste effect uit, dan wordt overgestapt op andere middelen (serotonine-heropnameremmers respectievelijk atypische antipsychotica). Hetzelfde gebeurt indien bepaalde bijwerkingen optreden, zoals tardieve dyskinesie (een bewegingsstoornis) bij gebruik van antipsychotica. Bij sommige patiënten is het overstappen op andere middelen echter niet effectief. Ook kunnen opnieuw diverse

bijwerkingen optreden. Bij de serotonine-heropnameremmers is het serotonine-transporteiwit van belang voor de werkzaamheid. Door verschil in de promotor van het betreffende gen ontstaat verschil in de respons op behandeling.(34) Bij de atypische antipsychotica is het aanslaan van de therapie mede afhankelijk van het genotype van de serotonine-receptor 5HT2A.(35) De bijwerking tardieve dyskinesie doet zich in het bijzonder voor bij patiënten met een bepaalde genetische vorm van de dopamine D3-receptor. Een potentieel levensbedreigende bijwerking van het atypische antipsychoticum clozapine is agranulocytose (verlies van witte bloedcellen). Bij gebruik van dat middel is daarom veelvuldig bloedonderzoek nodig. De kans op agranulocytose is geassocieerd met een nog onbekend gen

in het HLA-gebied.(36) Bepaling van een genetisch profiel voordat bij een patiënt begonnen wordt met de toediening van antidepressiva of antipsychotica zou daarom in bepaalde gevallen een adequate behandeling kunnen bespoedigen en sommige bijwerkingen kunnen voorkomen. Voor een analyse van de kosten en baten is, behalve de prijs van de DNA-test en het prijsverschil tussen de betreffende middelen, vooral van belang hoeveel tijdswinst geboekt kan worden en hoe de kwaliteit van leven wordt beïnvloed.

De farmacotherapie met antidepressiva en antipsychotica is echter ook bij een optimale instelling niet voor iedere patiënt effectief. Naast verbetering door gebruik van de huidige farmacogenetische kennis is dan ook de ontwikkeling van nieuwe farmaca gewenst.

## 2.9 Genotypering

In het verleden was epidemiologisch en farmacologisch onderzoek naar metabole polymorfismen vaak gebaseerd op functieproeven waarmee het fenotype kon worden bepaald.(37) Patiënten kregen een testdosis van een bepaald substraat toegediend, en na enige tijd werden de metabolieten van de toegediende stof in de urine gemeten. Bijwerkingen en de ernstige beperkingen welke kleven aan functieproeven bij de vaak psychotische of depressieve patiënten, maken deze testen ongeschikt voor routinegebruik. Bovendien kan de uitslag beïnvloed worden door onder andere ziekte, co-medicatie en voeding. Dit maakt de interpretatie moeilijk. Door het uitvoeren van een zogenaamde genotypering kunnen al deze nadelen worden omzeild. Bij genotypering wordt op genniveau bekeken of bij iemand een bepaalde mutatie al dan niet aanwezig is.

Een individuele afwijking in de afbraak van een geneesmiddel kan worden onderzocht door middel van genotypering of fenotypering.(38) Het genotype kan worden bepaald met behulp van een Polymerase Chain Reaction (PCR). Met deze techniek wordt een klein deel

van het totaal aanwezige DNA ongeveer een miljoen keer vermenigvuldigd. Door het gebruik van specifieke reagentia (primers) kan gestuurd worden welk deel van het DNA wel en welk deel niet wordt vermenigvuldigd. Het vermenigvuldigde stukje DNA kan vervolgens onderzocht worden op eventuele afwijkingen. Genotypering van de belangrijkste cytochroom P450 iso-enzymen is ook mogelijk met commercieel verkrijgbare DNA-chips. Het genotype komt tot uiting als het fenotype, bijvoorbeeld in de functionaliteit van een enzym. Hierbij moet wel rekening gehouden worden dat de mensen met bijvoorbeeld een EM genotype een ander fenotypen (bijvoorbeeld PM) kunnen hebben. Dit kan veroorzaakt worden door interacties met een ander geneesmiddel, die het betreffende enzym remmen. Hierdoor verandert dus het fenotype. Dit fenotype is vast te stellen door een belastingstest uit te voeren met een specifiek substraat voor het betreffende enzym. In plasma of urine kan de metabole ratio (MR) bepaald worden tussen het substraat en de metaboliet.

De MR geeft vervolgens informatie over de metabole capaciteit van het enzym. Een voordeel van genotypering ten opzichte van fenotypering is de geringe belasting voor de patiënt en het ontbreken van de storende invloed van co-medicatie of onderliggende ziektebeelden. Daarnaast geeft een eenmalig vastgesteld genotype levenslang informatie over de mogelijkheid van een afwijkende respons op geneesmiddelen. Genotypering is alleen mogelijk indien er polymorfisme is aangetoond. Op dit

## 2.10 AmpliChip

Naast het handmatig genotyperen wat op dit moment de standaard is bij de instellingen waar farmacogenetisch onderzoek wordt gedaan, is er sinds kort nog een tweede mogelijkheid tot genotyperen. De belangrijkste vormen van de CYP-superfamilie kunnen met een commercieel verkrijgbare DNA-chip worden bepaald: de AmpliChip van Roche.(4) De AmpliChip CYP450 test biedt een robuuste, betrouwbare en zeer accurate detectiemethode van variaties in 2 essentiële metabolisme genen die gebruikt worden om geneesmiddelen af te breken (CYP2D6 en CYP2C19) in één enkele test. Tevens geeft het een voorspelling van het fenotype van de patiënt, waarbij er onderscheid wordt gemaakt in de soorten Poor, Intermediate, Extensive of Ultrarapid Metabolizer (alleen CYP2D6) voor medicaties gemetaboliseerd door de CYP2D6 en CYP2C19 enzymen.

De AmpliChip is de eerste en op dit moment enige microarray test voor in vitro diagnostiek die gebruikt wordt in de Europese Unie. De AmpliChip is goedgekeurd door de FDA voor gebruik in de Verenigde Staten en heeft een CE-IVD keurmerk voor gebruik in de Europese Unie.

De AmpliChip werkt door DNA te isoleren uit een standaard bloedsample. De uitslag van het onderzoek toont het genotype en het voorspelde fenotype in een geprint verslag.

De AmpliChip detecteert 33 allelische variaties (gevoeligheid 99,2%) van het CYP2D6 gen (waaronder

moment is een groot aantal betrouwbare genotyperingen beschikbaar en dit aantal zal in de toekomst verder toenemen. Het genetisch onderzoek is weinig arbeidsintensief en hoeft bij iemand slechts één keer in zijn leven te worden uitgevoerd.(39) De analysekosten van het opsporen van een eventuele CYP2D6- en/of CYP2C19-deficiëntie bedragen 100 tot 150 euro per patiënt wanneer het als routinebepaling wordt uitgevoerd.

gendetie en functionele duplicaties, tevens wordt aangegeven welk gen is gedupliceerd). Accurate identificatie van functionele duplicaties zorgen ervoor dat potentiële misclassificaties van geteste patiënten voorkomen kunnen worden. Daarnaast detecteert de AmpliChip nog 3 allelische variaties (gevoeligheid 100%) van CYP2C19. De specificiteit voor de detectie van normale CYP2D6 en CYP2C19 allelen is 100%. De microarray is opgebouwd uit 240 probes per polymorfisme, wat de betrouwbaarheid ten goede komt. In sommige gevallen zal daardoor een optimale dosering sneller te bereiken zijn, of een niet-effectief middel achterwege worden gelaten. Op dit moment wordt de AmpliChip al bij enkele wetenschappelijke studies gebruikt(40-42), maar de chip wordt nog niet grootschalig voor routinematig onderzoek gebruikt in de eerstelijns gezondheidszorg. Geen enkele noordelijke instelling maakt op dit moment gebruik van de AmpliChip.(43)

Bij gebruik van de AmpliChip worden de volgende stappen ondernomen:

1. De test wordt aangevraagd door een arts.
2. Een standaard bloedsample wordt afgenomen van de patiënt voor het onderzoek.
3. Het bloedsample wordt naar het laboratorium gezonden.

4. Laborant begint het onderzoek door een PCR amplificatie uit te voeren van geselecteerde segmenten van het DNA dat uit het bloed is geëxtraheerd.
5. Geamplificeerde en gelabelde DNA segmenten (PCR producten) worden op de AmpliChip CYP450 microarray aangebracht en daarna in de Affymetrix hybridisatie kamer geplaatst, waar de binding tussen de complementaire basenparen van de DNA fragmenten in het sample en op de microarray plaatsvindt.
6. PCR producten die aan de microarray gebonden zijn worden gekleurd met een fluorescent label.
7. De microarray wordt in de Affymetrix scanner geplaatst, waar een laser het hybridisatie patroon scant. De software analyseert vervolgens aan de hand van deze scan welke specifieke genetische informatie aanwezig is in het sample.
8. Data analyse software genereert een makkelijk leesbaar verslag waarin staat welke CYP2D6 en CYP2C19 variaties in het sample aanwezig zijn. Het verslag toont tevens het verwachte fenotype van de patiënt, aan de hand van de genetische variaties die aanwezig zijn.



**Figuur 3:** De AmpliChip geproduceerd door Roche.(4)

## 2.11 Toepassing in de klinische praktijk

De huidige toepassing van farmacogenetica blijft anno 2007 voornamelijk beperkt tot retrospectieve analyse ter verklaring van onverwachte reacties, zoals ineffectiviteit of toxiciteit. Bepalingen vóór expositie aan een geneesmiddel, komen praktisch niet voor. De implementatie van farmacogenetica is tot nu toe beperkt gebleven tot enkele toepassingen in de psychiatrie en oncologie, maar heeft nog niet plaatsgevonden in de eerstelijns zorg door de huisarts of ziekenhuis arts. Toepassing vindt plaats in onderzoekssituaties, geneesmiddelonderzoek voor registratie en incidenteel in gevallen waarbij, op basis van klinische parameters, een afwijkend genotype wordt verwacht. Op dit moment worden er wel op enkele plaatsen in Nederland al op routinebasis genotyperingsonderzoeken gedaan in de psychiatrie. Voorbeelden zijn de Meerkanten in Harderwijk en de Deltakliniek in Poortugaal. Deze instellingen hebben ook afspraken gemaakt voor vergoeding van het onderzoek met de zorgverzekeraars. In het UMCG wordt op dit moment sporadisch gebruik gemaakt van de mogelijkheid van genotyperen. De bepalingen worden niet in het UMCG gedaan, maar worden aangeboden aan het Wilhelmina

Ziekenhuis in Assen, waar de test wordt uitgevoerd. In het UMCG bestaat wel de mogelijkheid om te genotyperen, maar deze wordt alleen voor wetenschappelijk onderzoek gebruikt. De bescheiden rol voor de farmacogenetica wordt onder andere veroorzaakt door een gebrek aan kennis, gebrek aan goede prospectieve studies en de kosten. Een gemiddelde genotypering kost ongeveer 100 tot 150 euro. Dit bedrag lijkt hoog maar het betreft een eenmalige bepaling die vervolgens levenslang een voorspelling geeft over het potentieel metabolisme van een groot aantal geneesmiddelen. Grote prospectieve studies waaruit blijkt dat het vaststellen van genetische variatie leidt tot doelmatiger geneesmiddelenbeleid, zijn nog niet beschikbaar. Naast genetische variatie is er een groot aantal andere factoren van invloed op de respons bij de toediening van geneesmiddelen. Het is onduidelijk welke bijdrage genetische variatie levert aan deze factoren. Voor algemene acceptatie is het essentieel dat deze vraag beantwoord wordt. Het lijkt er echter op dat, ondanks de vele onbeantwoorde vragen, farmacogenetica in de toekomst een belangrijke rol gaat spelen bij het vaststellen van farmacotheapiebeleid.

## 2.12 Toekomst

De kennis over farmacogenetica zal de komende jaren verder toenemen waarbij toepassing naast de psychiatrie en de oncologie in vrijwel ieder medisch specialisme mogelijk zal zijn. (38) De farmaceutische industrie zal in registratiestudies steeds meer rekening gaan houden met mogelijke genetische polymorfismen. Het is daarbij goed mogelijk dat er bijsluiters komen met doseeradviezen voor een Extensive Metabolizer, een Poor Metabolizer en eventueel voor een Ultrarapid Metabolizer. Het is de taak van de voorschrijvers en zeker ook van (ziekenhuis)apothekers de patiënt hierover goed voor te lichten. Daarnaast moeten (ziekenhuis)apothekers rekening houden met een uitbreiding van de taken ten opzichte van de medicatiebewaking. Een Poor Metabolizer voor bijvoorbeeld CYP2D6 zal potentieel een afwijkende respons geven op de toediening van een groot aantal geneesmiddelen. Gedetailleerde kennis ten aanzien van de enzymsystemen die betrokken zijn bij het geneesmiddelenmetabolisme is hiervoor vereist. Tenslotte moeten ziekenhuisapotheken beslissen of zij zelf feno- en/of genotyperingen willen gaan uitvoeren. Farmacogenetica kan een goede aanvulling vormen voor de therapeutische geneesmiddel monitoring zoals die nu in

veel ziekenhuisapotheken wordt uitgevoerd. Het genotype van een patiënt zou kunnen dienen als uitgangspunt voor de keuze van een geneesmiddel en eventueel de startdosering. Vervolgens kan therapeutische geneesmiddel monitoring worden ingezet voor het vervolgen van de therapie. De genetische informatie is daarbij met name relevant voor afwijkende genotypen. Het lijkt logisch per regio een instelling te hebben waar farmacogenetisch onderzoek mogelijk is. Samenwerking met klinisch chemici en andere aanbieders van (farmaco)-genetisch onderzoek lijkt daarbij aangewezen. De farmacogenetica is een uitdagend vakgebied voor zowel de ziekenhuisapotheker als de openbare apotheker. De vraag of farmacogenetica de mogelijkheid biedt voor 'advies op maat' is op dit moment nog niet te beantwoorden. Het lijkt echter geen vraag maar een feit dat iedere apotheker in de nabije toekomst te maken zal krijgen met de toepassingen van de farmacogenetica. Het is dan ook belangrijk dat apothekers kennis nemen van de mogelijkheden die farmacogenetica biedt voor de invulling van de geambieerde rol als farmaco therapie-deskundige bij uitstek.

## 2.13 Tussenconclusie wetenschappelijke analyse

Op dit moment zijn er diverse ontwikkelingen gaande op farmacogenetisch gebied die de komende jaren voor tal van medische specialiteiten in het UMCG en het MCL van belang kunnen zijn. Na een korte voorselectie heb ik besloten om deze ontwikkelingen niet te beschrijven in dit verslag, maar slechts één ontwikkeling uitvoerig te behandelen. Daarbij is de keus gevallen op het genotyperen.

Op dit moment wordt het gebruik van genotypering op de cytochrom P450 eiwitten CYP2D6 en CYP2C19 nog niet routinematig toegepast in het UMCG en het MCL. Ook in de rest van Nederland zijn er maar enkele instellingen die op dit moment genetische bepalingen routinematig inzetten om van te voren het genetisch profiel van de patiënt te bepalen, zodat een optimale dosering van de psychofarmaca kan worden voorgeschreven. Toch heeft het genotyperen van patiënten voordelen voor de psychiatrie. In het eindadvies wordt hier verder op ingegaan.

## Deel III: Beleidskundige analyse

### 3.1 Opleiding geneeskunde

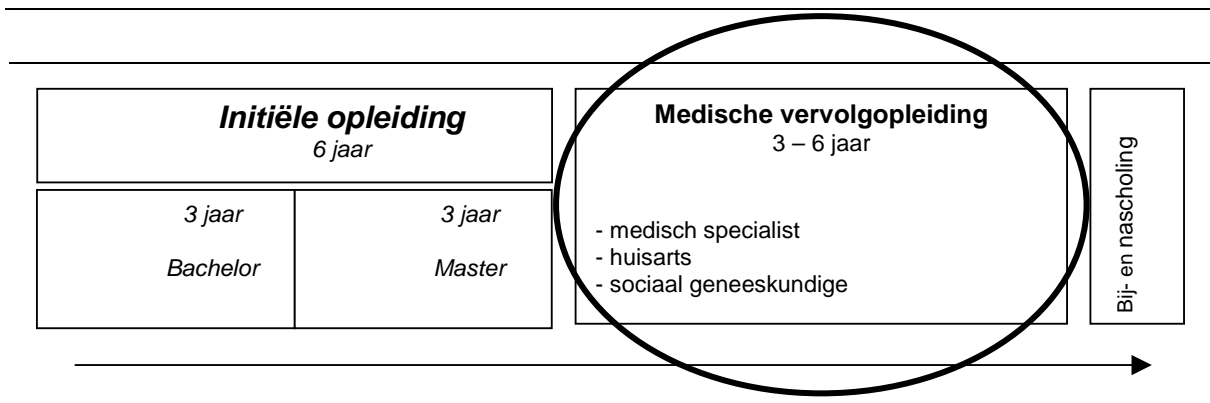
De opleiding van geneeskunde studenten/artsen is uit 3 delen opgebouwd.

De initiële opleiding duurt 6 jaren. Van deze 6 jaren bestaan de eerste 3 jaren uit de bachelor geneeskunde en de tweede 3 jaren uit de master geneeskunde. De masteropleiding wordt afgerond met een artsexamen. De masteropleiding kan worden gevolgd door een vervolgopleiding indien men zich wil specialiseren.

In Groningen wordt tijdens de studie vanaf het begin zowel kennis gemaakt met de praktijk, als met de theorie die bij de opleiding komt kijken. Tevens wordt in het tweede en derde jaar kennis gemaakt met de verschillende uitstroomprofielen. De uitstroomprofielen zijn vier richtingen waarin men zich in de masterfase verder kan bekwamen. Deze profielen zijn: beschouwende disciplines (bijvoorbeeld interne geneeskunde, neurologie, kindergeneeskunde), snijdende disciplines (bijvoorbeeld heelkunde, gynaecologie, urologie) en huisartsgeneeskunde en arbeid, maatschappij & gezondheid (bijvoorbeeld bedrijfsgeneeskunde, verzekeringsgeneeskunde). Tijdens de laatste drie jaren in de masteropleiding zijn de co-assistentenschappen en de wetenschappelijke stage de belangrijkste componenten van de opleiding. In het laatste jaar van de masteropleiding neemt men deel aan een differentiatie co-schap, welke een

onderdeel is van het uitstroomprofiel en deze biedt de mogelijkheid aan de student om zich voor te bereiden op de loopbaan na het artsenexamen. Na het afsluiten van het artsenexamen is men basisarts. Hierna kan men eventueel kiezen voor een vervolgopleiding. Het zesde jaar wordt ook wel het 'schakeljaar' genoemd: de schakel naar de vervolgopleiding.

Na de zesjarige initiële opleiding volgen artsen als AIOS (voorheen arts-assistenten) een medische vervolgopleiding tot medisch specialist, huisarts of sociaal geneeskundige. De specialisatiefase duurt afhankelijk van de gekozen richting nog eens 3 tot 6 jaren. In de specialisatiefase kan er gekozen worden uit 35 verschillende specialisatie richtingen. Nadat de specialisatiefase is afgerond krijgt de arts zijn gehele werkzame leven te maken met regelmatige bij- en nascholing. Dit traject staat nog schematisch weergegeven in figuur 4. In dit onderzoek behandel ik alleen de specialisatie richting psychiatrie. Dit zijn de artsen die voor specialisatie richting 13 hebben gekozen (zie figuur 4). Tevens is de keuze gemaakt om niet het hele opleidingstraject te behandelen, maar slechts het specialisatiedeel. Met de opleiding wordt in dit onderzoek dan ook alleen de medische vervolgopleiding (de "specialisatiefase") bedoeld. In figuur 4 is dit omcirkeld.



**Medisch Specialisten Registratie Commissie (MSRC)**

1. anesthesiologie
2. dermatologie en venerologie
3. keel- neus- oorheeskunde
4. kindergeneeskunde
5. klinische genetica
6. klinische geriatrie
7. medische microbiologie
8. neurochirurgie
9. neurologie
10. nucleaire geneeskunde
11. oogheeskunde
12. pathologie
13. psychiatrie
14. radiologie
15. radiotherapie
16. revalidatiegeneeskunde
17. verloskunde en gynaecologie
18. heelkunde
  - met vooropleiding heelkunde
19. cardio-thoracale chirurgie
20. orthopedie
21. plastische chirurgie
22. urologie
23. inwendige geneeskunde
  - met vooropleiding inwendige geneeskunde
24. cardiologie
25. gastro-enterologie
26. longziekten en tuberculose
27. reumatologie

**Huisarts en Verpleeghuisarts Registratie Commissie (HVRC)**

28. huisartsgeneeskunde
29. medische zorg voor verstandelijk gehandicapten
30. verpleeghuisgeneeskunde

**Sociaal Geneeskundigen Registratie Commissie (SGRC)**

31. arbeid en gezondheid - bedrijfsgeneeskunde
32. arbeid en gezondheid - verzekeringsgeneeskunde
33. maatschappij en gezondheid

**Tandheelkundige vervolgopleidingen**

34. mondziekten en kaakchirurgie
35. dento-maxillaire orthopaedie

**Figuur 4:** Schematische weergave van de opleiding geneeskunde en de mogelijke specialisatie richtingen.



### 3.2 Interviews

Voor de uitvoering van empirisch onderzoek kan gebruik gemaakt worden van meerdere methoden van onderzoek, namelijk bureau- en veldonderzoek. Bureauonderzoek maakt uitsluitend gebruik van documenten, zoals literatuurstudie en de analyse van rapporten en verslagen. Veldonderzoek is onderzoek in de echte werkelijkheid waarbij bewuste ingrepen zoveel mogelijk achterwege blijven. Enquêtes, interviews en observaties vallen onder het veldonderzoek.

Omdat er met betrekking tot het onderwerp van dit beleidsdeel van het onderzoek geen data uit literatuur beschikbaar is over de mate van innovativiteit in het UMCG en de GGZ Friesland Noord is het noodzakelijk om kwalitatief onderzoek te doen. In het onderzoek is gebruik gemaakt van de kwalitatieve gegevens uit mijn bèta onderzoeksdeel. Deze informatie heb ik als input gebruikt bij het samenstellen van de vragenlijst. Er zijn twee redenen waarom voor dit onderzoek gekozen is voor een kwalitatieve benadering. De eerste reden is dat de betreffende onderzoeksproblematiek zo “nieuw” is dat kwantitatieve data ontbreken. De tweede reden is dat het erom gaat de mening van de geïnterviewde personen te achterhalen. Het is nodig de informanten te stimuleren om actief en creatief over bepaalde onderwerpen na te laten denken.(44) Hierbij gaat het om subjectieve informatie, dat wil zeggen de ervaringen van de geïnterviewden.

### 3.3 Gesprekspartners

In het kader van de innovatie genotypering zijn er een aantal interessante groepen gesprekspartners te bedenken. Aan de volgende groepen valt te denken:

- Psychiaters
  - Algemene psychiaters
  - Psychiaters met opleidingsfunctie
- Artsen in opleiding tot specialist
- Laboranten

Onderzoek naar de beleving van objectieve zaken is voor kwalitatief onderzoek van groot belang. De manier waarop de betrokkenen hun situatie zien en ervaren en er vervolgens naar handelen, worden hun “perspectieven” en hun “situatiedefinities” genoemd. Het ging er om te achterhalen hoe betrokkenen zelf de situatie interpreteerden.

De complexiteit van het hier te onderzoeken probleem en het gebrek aan gestructureerde data voor het beleidsdeel van mijn onderzoek hebben geleid tot het gebruik van verschillende dataverzamelmethode tegelijk, dit wordt ook wel de triangulatie-aanpak genoemd.(44)

Het idee achter triangulatie is dat er een beter beeld van de situatie verkregen wordt, wanneer de situatie vanuit verschillende invalshoeken wordt bekeken. Datatriangulatie met betrekking tot methodische invalshoeken is ten eerste een herhaalde meting (komt de betrouwbaarheid ten goede) als een overlappende en opstapelende meting (komt de geldigheid ten goede). Op deze manier worden de resultaten van het onderzoek meer betrouwbaar en meer geldig dan bij het gebruik slechts een enkel onderzoeksinstrument.

- Ziekenhuis apothekers
- Overige artsen

Wegens de beperkte tijd beschikbaar voor dit onderzoek heb ik er voor gekozen om alleen interviews te houden met de groep psychiaters. Om toch genoeg informatie over de opleiding tot medisch specialist te krijgen, zijn over dit onderwerp ook vragen opgenomen in de vragenlijst.

Overigens zijn er wel enkele gesprekken met personen uit de overige groepen geweest. Bij het zoeken naar een geschikte innovatie zijn er verkennende gesprekken geweest met artsen van de afdeling psychiatrie, maar ook van interne geneeskunde. Tevens is er gesproken met

diverse specialisten op farmacogenetisch gebied, waaronder een ziekenhuisapotheker.

Voor dit onderzoek zijn uiteindelijk 10 interviews gehouden psychiaters werkzaam in het UMCG en het MCL/ de GGZ Friesland Noord.

### 3.4 Vragenlijst

Voor het beantwoorden van de beleidsvraag is gekozen om te werken met interviews.

Doordat de gesprekken met de psychiaters inhoudelijk alle kanten op konden gaan is er geen gebruik gemaakt van enquêtes. Tevens kunnen de thema's die besproken werden moeilijk in gesloten vragen gevangen worden. Bij de opzet van de vragenlijst heb ik er voor gekozen om een aantal thema's op te stellen die tijdens het gesprek zeker aan de orde moesten komen.(45) Per thema is dan

ook een aantal gesprekspunten opgesteld. De rest van het gesprek verliep vrij, zodat de geïnterviewde de kans kreeg met eigen inbreng te komen.

Hoewel bij open vragen (in tegenstelling tot gesloten vragen) de onderzoeksresultaten minder makkelijk overzichtelijk kunnen worden weergegeven is er desondanks geprobeerd de kwalitatieve antwoorden, die gegeven werden vanuit de ervaringen van de geïnterviewden, zo kwantitatief mogelijk weer te geven.

### FOKKE & SUKKE HOUDEN VAST AAN DE VRAGENLIJST



Figuur 5: De kijk van Fokke en Sukke op vragenlijsten.(46)

De gestelde vragen zijn zo objectief mogelijk vastgesteld. Bij de keuze voor de vragen is er op gelet dat de vragen:(47)

- Niet-sturend zijn
- Niet-evaluatief geladen woordgebruik vertonen
- Geen ingebouwde broneffecten hebben
- Er geen gebruik wordt gemaakt van voorbeeldantwoorden
- Er geen uitsluiting van antwoordmogelijkheden heeft plaatsgevonden
- Er geen antwoordvermoedens in doorklinken
- Niet de visie van de interviewer naar voren komt
- Er geen cognities worden aangereikt

### 3.5 Data analyse

Alle interviews zijn opgenomen met een cassette recorder/mp3-speler, zodat bij de uitwerking het volledige gesprek nogmaals teruggeluisterd kon worden. De interviews zijn uitgewerkt in samenvattingen van de gesprekken, waarbij essentiële opmerkingen letterlijk overgenomen zijn. Daarnaast zijn tijdens de interviews aantekeningen gemaakt van belangrijke opmerkingen. Alle

- Geen irrelevante personalisatie van het vraagonderwerp in zit
- Er geen onevenwichtige presentatie van antwoordopties is

Met behulp van de resultaten van het gedeeltelijk gestructureerde interview zal een antwoord op de deelvragen geformuleerd worden.

De gesprekslijst die gebruikt is bij de interviews staat in bijlage 2 weergegeven.

psychiaters zijn vooraf benaderd voor het interview door middel van een introductiebrief (bijlage 1).

Aan de hand van de uitgewerkte interviews heb ik per gespreksonderwerp geanalyseerd wat de psychiaters over dit onderwerp verteld hebben. Deze informatie is in de resultaten vermeld.

### 3.6 Resultaten interviews

Aan de hand van de vragenlijst is een lijst opgesteld met gesprekspunten die in de interviews aan de orde kwamen:

- Gebruik van genotypering door psychiaters
- Andere innovaties die de komende 10 jaar een rol gaan spelen binnen de psychiatrie
- Eigen betrokkenheid van de psychiater bij innovaties
- Manier van kennisvergaring

#### Gebruik van genotypering door psychiaters

Alle psychiaters die zijn gesproken tijdens de interviews gaven aan ooit gehoord te hebben dat patiënten een verschillende metabolisatiesnelheid kunnen hebben van geneesmiddelen. Ook wist iedereen dat het cytochroom P450 eiwitstelsel hierbij een belangrijke rol speelt. Op de vraag of de psychiaters op de hoogte zijn dat er ook een genotypering op de cytochroom P450 eiwitten kan worden uitgevoerd wist elke psychiater dat dit kon en ook iedereen wist hierover wat te vertellen.

Er is geen verschil zichtbaar tussen psychiaters werkzaam in het UMCG of de GGZ Friesland, wat betreft de hoeveel kennis over genotyperen.

Ondanks dat alle gesproken psychiaters op de hoogte waren van het bestaan van genotyperen is er een verschil zichtbaar in het daadwerkelijk toepassen in de klinische praktijk:

- Enkele psychiaters zijn een groot voorstander van het genotyperen van patiënten. Het belangrijkste argument dat gegeven werd is: "Het stellen van een goede diagnose is belangrijk voor het zo goed mogelijk helpen van een patiënt. Het gebruik van genotypering kan de diagnose verbeteren." Tevens werd er aangegeven dat door routinematig genotyperen van patiënten van iedereen het metabolisme bekend is en er daardoor heel specifiek medicatie gematcht kan gaan worden. Twee van de gesproken psychiaters gaven dan ook aan op dit

- Soorten overleg tussen psychiaters
- Innovaties tijdens de opleiding
- Betrekken van AIOS bij innovaties
- Suggesties voor aanpassingen in de opleiding

In het vervolg van deze paragraaf worden alle punten besproken en verder toegelicht.

moment al min of meer routinematig een genotypering aan te vragen als er sprake was van het gebruik van een geneesmiddel dat gemetaboliseerd wordt via het cytochroom P450 eiwitstelsel.

- De meerderheid van de gesproken psychiaters gaven aan dat genotypering voor sommige patiënten een goede manier is om een betere diagnose te kunnen stellen. Deze psychiaters doen af en toe ook een aanvraag voor genotypering, maar alleen als daar de indicatie voor is. Dit is het geval als een patiënt niet volgens verwachting op het geneesmiddel reageert, of een te hoge bloedspiegel heeft. De meeste psychiaters geven duidelijk aan dat het routinematig uitvoeren van genotyperingsonderzoeken bij elke patiënt die opgenomen wordt niet als zinvol wordt gezien. De psychiaters kiezen voor een handelswijze waarbij de patiënt eerst normaal wordt behandeld. Pas als er een onverwachte respons is op het geneesmiddel, zou een genotypering een goede methode zijn om te onderzoeken of de patiënt een afwijkend metabolisme heeft. Er wordt verwacht dat (in ieder geval op dit moment) de kosten van het routinematig genotyperen niet opwegen tegen de paar gevallen met een afwijkend metabolisme die nu al van tevoren, voor het daadwerkelijke voorschrijven van geneesmiddelen, geselecteerd kunnen worden. Het routinematig genotyperen kan voor een specifieke groep patiënten wel uitkomst bieden.

Hierbij valt te denken aan patiënten met stoornissen waarvan bekend is dat er langdurig gebruikt gemaakt gaat worden van verschillende soorten medicatie, waardoor van te voren al beter een keuze gemaakt kan worden over werkzame combinaties en doseringen.

- Eén psychiater ziet op dit moment geen nut in het genotyperen van patiënten. De psychiater gaf aan de klinische relevantie op dit moment twijfelachtig te vinden. Pas als na verder wetenschappelijk onderzoek meer bekend is over de mogelijkheden wordt het gebruik van genotyperen eventueel wel interessant, maar dan ook alleen pas als er problemen met de medicatie optreden.

Er is geen verschil zichtbaar tussen psychiaters werkzaam in het UMCG of de GGZ Friesland, wat betreft het gebruik van genotypering in de klinische praktijk. In beide instellingen zijn psychiaters werkzaam die al veel genotyperingsaanvragen doen, maar ook psychiaters die geen gebruik maken van genotypering.

De meeste psychiaters geven aan dat het belangrijk is dat na aanvraag van een genotypering er snel een uitslag is van het onderzoek. Op dit moment duurt het verwerken van de aanvraag nog te lang, omdat er nog niet op grote schaal genotyperingsonderzoeken worden uitgevoerd. Hierdoor kan het enkele weken duren voordat de uitslag van het onderzoek terug komt bij de psychiater. Vaak heeft de psychiater dan zelf al voor een behandelingmethode

gekozen. Voor een effectiever gebruik van genotypering is het dus van belang dat de periode tussen aanvraag en uitslag maximaal 2 weken is. Het gebruik van de AmpliChip kan hierbij in de toekomst uitkomst gaan bieden, omdat de AmpliChip een snellere methode is dan handmatig genotyperen. Het is hierbij wel weer van belang dat de kosten van de AmpliChip gaan dalen. Op dit moment is het gebruik van de AmpliChip 7-8x duurder, wat voor veel psychiaters een te groot prijsverschil is. De lange verwerkingstijd is voor een aantal psychiaters een grote drempel om veelvuldig een genotyperingsonderzoek uit te laten voeren.

Enkele psychiaters gaven aan zelf graag meer gebruik te willen maken om routinematig te gaan genotyperen, maar dat hun functie dat belemmert. Deze psychiaters zijn bijvoorbeeld werkzaam als algemeen psychiater bij de spoedopvang. Patiënten worden maximaal enkele dagen opgenomen op deze afdeling waarna er doorverwezen wordt naar een geschikte gespecialiseerde afdeling, om de patiënt langdurig te kunnen behandelen. Het is dus niet mogelijk voor de algemene psychiater om dan een genotypering aan te vragen, door de korte tijd die de psychiater de patiënt onder behandeling heeft. Het uitvoeren van een genotypering zal pas op de gespecialiseerde afdeling plaatsvinden als hiervoor de noodzaak bestaat.

#### **Andere innovaties die de komende 10 jaar een rol gaan spelen binnen de psychiatrie**

Bij het stellen van deze vraag werden door de psychiaters zeer verscheidene antwoorden gegeven. Een aantal vond dat DNA technieken (waaronder genotyperen) en genetica in het algemeen in de toekomst een belangrijkere rol gingen spelen in de klinische praktijk. Andere antwoorden die gegeven werden zijn: het maken van Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) scans, het radicaal veranderen van behandelmethodes, onderzoek met behulp van Positron Emission Tomography (PET), het

meer gebruik maken van biologische behandelmethoden en transmagnetische stimulatie. Ondanks deze verschillende antwoorden waren er ook een aantal psychiaters die aangaven de komende jaren geen grote veranderingen in het vak te verwachten. Er werd door deze psychiaters aangegeven dat de komende jaren alleen verbeteringen van huidige technieken en geneesmiddelen (zoals nieuwe antipsychotica) verwacht wordt. Deze verbeteringen werden niet als innovatie gezien.

### Eigen betrokkenheid van de psychiater bij innovaties

De meeste gesproken psychiaters zijn zelf niet actief betrokken bij het introduceren of verder promoten van innovaties. Eén psychiater gaf aan zelf cursussen te geven aan arts assistenten waarin farmacologische onderwerpen aan bod komen. Een van deze onderwerpen is de farmacogenetica. Verder probeert deze psychiater het gebruik van genotypering meer onder de aandacht van collega's te brengen door tijdens congressen en overleggen iedereen attent te maken op de mogelijkheden van genotyperen.

### Manier van kennisvergaring

Er zijn een aantal verschillende manieren van kennisvergaring die door de psychiaters genoemd zijn:

1. Het bijhouden van literatuur op het specialismegebied waarin de psychiater werkzaam is. De tijd die hieraan wordt besteed verschilt per psychiater. De spreiding van het lezen van artikelen is van 2 keer week, tot 1 keer per 2 maanden. De vrouwelijke psychiaters gaven veelal aan graag meer tijd aan het bijhouden van literatuur te besteden, maar door de zorg voor de eigen kinderen hier niet aan toe te komen.
2. Het bezoeken van nationale en internationale congressen. Alle gesproken psychiaters bezoeken congressen en dit wordt gezien als een goede manier om snel, door vooraanstaande sprekers, op de hoogte te worden gehouden van nieuwe ontwikkelingen die zich in de psychiatrie voordoen. Er werd wel aangegeven dat tijdens een congres veel verschillende sprekers en onderwerpen zijn. De ene spreker gaat bijvoorbeeld meer in op bestaande ontwikkelingen en de andere spreker meer op innovaties. Doordat de psychiater zelf kan bepalen welke voordrachten en onderwerpen bezocht worden, is de mate van kennis over innovaties die tijdens congressen opgedaan

Deze psychiater gaf aan zichzelf als de specialist van de instelling te zien, wat betreft kennis over genotyperen. Een psychiater werkzaam bij de GGZ Friesland gaf aan zelf minder betrokken te zijn bij innovaties, omdat ze werkzaam is in een perifere instelling: "Het is meer de taak van een universitair medisch centrum om voorloper te zijn bij het introduceren van innovaties, juist omdat aan een universitair medisch centrum een onderzoekstak gekoppeld is waar fundamenteel onderzoek wordt gedaan."

wordt verschillend en niet van te voren aan te geven of te controleren.

3. Het bezoeken van bij- en nascholingscursussen. Iedere arts is tegenwoordig verplicht om 40 uur per jaar te besteden aan bij- en nascholing door middel van cursussen die geaccrediteerd zijn door de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG). Deze cursussen gaan over talrijke onderwerpen. De arts is vrij om te bepalen welke cursussen bezocht worden. Er kan gekozen worden voor een verdieping van het eigen specialisatiegebied of voor een verbreding van de algemene kennis (zoals bijvoorbeeld een cursus over genotypering). Net als bij de congressen bepaald de psychiater zelf welk soort cursus wordt bezocht.
4. Het zelf geven van een bij- of nascholingscursus. Eén psychiater gaf aan zelf betrokken te zijn geweest bij een nascholingscursus over farmacogenetica.
5. Direct overleg tussen collega's. Er zijn verschillende manieren van overleg tussen psychiaters. Bij de tussenkop "soorten overleg tussen psychiaters" wordt op dit punt verder ingegaan.
6. Zelf wetenschappelijk onderzoek doen. Binnen het UMCG wordt de psychiater de mogelijkheid geboden

- om naast het behandelen van patiënten ook nog zelf (fundamenteel) wetenschappelijk onderzoek te doen.
7. Patiëntencontact. Door de opkomst van het internet gaan patiënten zelf ook op zoek naar informatie over ziektes en problemen. Soms komt een psychiater in aanraking met nieuwe onderwerpen, doordat een patiënt door eigen onderzoek gericht om deze informatie vraagt.

Bij de gesproken psychiaters bestaat het idee dat in een universitair medisch centrum meer geld en tijd beschikbaar

### Soorten overleg tussen psychiaters

De gesproken psychiaters gaven aan op verschillende manieren overleg te hebben met collega's:

- Bij de GGZ Friesland bestaan er een soort van informatiemiddagen. Deze hebben echter een klinisch karakter, waarbij zelden een preklinisch onderwerp aan bod komt. Als er wel een preklinisch onderwerp naar voren komt, komt dit doordat een van de betrokken psychiaters hier zelf veel interesse naar heeft. Er wordt weinig over preklinische onderwerpen gesproken, omdat de meeste psychiaters weinig interesse hebben in chemische of farmacologische onderwerpen en deze thema's niet als relevant voor de beroepsuitoefening worden gezien. Wel gaan de psychiaters van de GGZ Friesland regelmatig naar een refereermiddag die voor alle psychiaters werkzaam in de provincie Friesland wordt gehouden. Voor deze middag worden sprekers uit het hele land uitgenodigd, om een middag over hun onderwerp te komen praten.
- Op de maandagmiddag bestaat er in het UMCG een refereermiddag, waar elke keer 4 mensen een referaat houden. Dit zijn altijd 2 arts assistenten en 2 stafmedewerkers. De laatste spreker vertelt vaak iets over een nieuwe ontwikkeling in het vakgebied. Deze middag wordt altijd zeer goed bezocht door de artsen. De innovaties die besproken worden zijn zowel

is voor het volgen van onderwijs en bij- en nascholingen. De scholing wordt door het UMCG ook beter gefaciliteerd. Verder werd aangegeven dat het verder kijken naar mogelijkheden meer in de cultuur van het UMCG zit ingebakken. Een universitair medisch centrum wordt als een uitgelezen plek gezien om meer aandacht aan innovaties te besteden en is ook een meer stimulerende omgeving voor bij- en na te scholen, dan een perifere instelling.

preklinisch, als meer op de kliniek gerichte toepassingen.

- Informeel overleg tussen collega's. Tijdens het halen van de koffie of tijdens het passeren in de gang bestaat er overleg tussen collega's. In het UMCG komt dit echter sporadisch voor. Bij de GGZ Friesland gebeurt dit frequenter.
- Formeel overleg tussen collega's:
  - Klinische patiëntbespreking. Tijdens deze overleggen, die normaal gesproken een keer per week plaatsvinden, worden patiëntendossiers besproken waarvan de behandelende psychiater graag suggesties van collega's hoort. Tijdens dit overleg kunnen innovaties aan bod komen, bijvoorbeeld als een patiënt een probleem heeft wat verholpen kan worden door gebruik te maken van deze innovatie. In de praktijk gebeurt dit echter zelden.
  - Structureel overleg over innovaties (tijdens bijscholing GGZ). Eén psychiater werkzaam bij de GGZ Friesland gaf aan dat er tijdens de bijscholing en congressen wordt nabesproken wat er net is verteld. Er wordt besproken wat voor consequenties dit kan hebben op het vakgebied en wat de GGZ Friesland er in de toekomst aan kan hebben.
  - Overlegcommissies. Een aantal gesproken psychiaters is lid van specifieke commissies zoals het farmacotherapeutisch overleg of de

onderzoekscommissie. In deze commissies waar artsen met verschillende disciplines aan deelnemen, worden onderwerpen besproken die relevant zijn. Dit kunnen dus ook innovaties en de mogelijkheden van nieuwe methoden zijn.

Het UMCG heeft veel artsen in dienst met heel specifieke kennis. Dit is een verschil ten opzichte van kleinere perifere instellingen. Een aantal psychiaters werkzaam in het UMCG gaven aan dit een belangrijke reden te vinden om werkzaam te zijn in het UMCG. Door de vele aanwezige

### Innovaties tijdens de opleiding

Bij het beantwoorden van de vraag of de psychiaters tijdens de eigen opleiding tot medisch specialist in aanraking zijn gekomen met innovaties, heb ik ervoor gekozen om de psychiaters in te delen in 3 categorieën: 0-5 jaar, 5-15 jaar of langer dan 15 jaar werkzaam als psychiater.

- 0-5 jaar: De psychiaters gaven aan dat er een verschil bestaat waar de opleiding gevolgd werd:
  - Eén psychiater gaf aan tijdens de opleiding geen kennis te hebben gemaakt met innovaties. Wat de AIOS oppikken is meer uit eigen interesse, dan dat dit actief wordt aangeboden. Wel werd tijdens het meelopen op een afdeling door de specialist nieuwe ontwikkelingen die in het veld gaande waren meegedeeld. Een innovatie komt op deze manier dus alleen ter sprake als de specialist ervan op de hoogte is en daar zelf in geloofd en dus ook bereid is die kennis te delen.
  - De overige psychiaters gaven aan tijdens de opleiding wel kennis gemaakt te hebben met innovaties. Toch werd ook in dit geval het meeste opgestoken van de begeleidende specialist. Er werd aangegeven dat het heel bepalend is wie er als supervisor optreedt. Alle psychiaters krijgen dezelfde basiskennis mee, maar een begeleider bepaalt de details. Als een begeleider

specialismen, is de stap om naar een collega te stappen om meer informatie in te winnen over een onderwerp kleiner. In een perifere instelling moet de psychiater zelf actiever op zoek naar de informatie of moet een collega bij een andere instelling informeren.

In het UMCG werken de specialisten veel solistischer dan bij een perifere instelling, zoals het GGZ. In het UMCG is iedereen meer een eigen baas en bepaalt de psychiater meer zelf zijn/haar eigen beleid. Natuurlijk wel binnen de grenzen van de richtlijnen en interne behandelprotocollen.

zelf erg open staat voor innovaties, dan wordt deze kennis en houding ook overgedragen op de AIOS. Eén psychiater gaf tevens aan zelf tijdens de opleiding ook nog onderzoek te hebben gedaan. Door met fundamenteel onderzoek bezig te zijn, werd een werkhouding aangeleerd om zelf open te staan voor vernieuwingen en daar ook naar te handelen. Dit heeft ervoor gezorgd dat deze houding ook bij het werk als psychiater werd overgenomen.

- 5-15 jaar: De psychiaters gaven aan tijdens de opleiding niet echt kennis gemaakt te hebben met innovaties. De nadruk lag echt op het aanleren van vaardigheden om patiënten goed te kunnen behandelen. Er was geen cultuur die op onderzoek of innovatie was gericht. Ook hier is het van de opleider afhankelijk in welke mate de AIOS in aanraking komt met innovaties.
- Langer dan 15 jaar: Alle psychiaters gaven aan dat de opleiding al lang geleden gevolgd was. Ook nu gaven de psychiaters aan dat er tijdens de opleiding geen aandacht is besteed aan innovaties. Deze kennis is pas later opgedaan tijdens de bij- en nascholing.



### Betrekken van AIOS bij innovaties

Niet elke psychiater heeft zelf AIOS onder zich werken. Bij de beantwoording van deze vraag zijn alleen de artsen meegenomen die wel AIOS begeleiden of hebben begeleid. Het grootste deel van de psychiaters die zelf AIOS begeleiden gaven aan AIOS te hebben die zich in het begin van het specialisatietraject bevinden. In deze fase is het belangrijk om de AIOS de basisvaardigheden bij te brengen die noodzakelijk zijn om een patiënt goed te kunnen behandelen. Er valt dan te denken aan vaardigheden als hoe om te gaan met patiënten en hoe ontwikkel je een werkrelatie. In deze fase is het nog niet het moment om de AIOS al volledig op de hoogte te stellen van de laatste innovaties. De psychiaters gaven ook aan dit niet te doen. Bij de AIOS die verder zijn met de opleiding proberen de begeleidende psychiaters wel de AIOS op de hoogte te stellen van de nieuwe ontwikkelingen in het vakgebied. Dit wordt door elke psychiater op zijn/haar eigen manier gedaan. Antwoorden die gegeven werden zijn:

- AIOS betrekken bij het behandelen van patiënten en bij opmerkelijke reacties van een patiënt de AIOS zelf

### Suggesties voor aanpassingen in de opleiding

De gesproken psychiaters hadden allen wel een of meerdere suggesties voor aanpassingen in de opleiding, zodat AIOS in het vervolg van hun carrière als specialist open blijven staan voor innovaties:

- Meer tijd en geld investeren in het geven van preklinische vakken en deze ook actiever aan AIOS aanbieden. Hierdoor groeit de interesse bij de AIOS en zal er ook eerder over innovaties gesproken worden. Tevens moet goed uitgelegd worden waarom deze vakken gegeven worden en wat het nut ervan is in de praktijk. Als de AIOS geen nut ziet in een vak, is de interesse ook snel weg en zal de AIOS in de toekomst minder open staan voor innovaties.
- De AIOS plaatsen in verschillende soorten instellingen. Elke instelling heeft een andere manier van werken. Hierdoor kan de AIOS verschillende vaardigheden leren, als er bij meerdere instellingen

actief op zoek laten gaan naar informatie, waarbij er ook gekeken moet worden naar eventueel nieuwe technieken. De psychiater geeft hierbij hints en tips waar te zoeken. De psychiater gaf aan deze methode toe te passen in de hoop dat de AIOS in de toekomst zelf ook actief op zoek gaat naar nieuwe informatie en zelf in staat is om de juiste bronnen hiervoor te vinden. Door zelf op zoek te gaan voelt de AIOS zich ook meer betrokken bij het onderwerp, dan dat het voorgekauwd door de begeleider wordt aangedragen. Een andere psychiater vulde aan door op te merken dat het hierbij wel van belang is dat de begeleider zelf wel enthousiast moet zijn over de innovatie en deze ook zelf wil toepassen. Door het eigen enthousiasme wordt de AIOS hopelijk ook zelf sneller enthousiast.

- Eén andere psychiater geeft aan vraaggestuurd informatie te geven aan de AIOS. Er is hierbij dus een samenspel gaande tussen wat de begeleider kan aanbieden en wat de AIOS zelf wil leren.

wordt meegelopen. Hierbij is het van belang dat de AIOS ook een universitair medisch centrum bezoekt, omdat hier een meer vernieuwende houding is. In perifere instellingen ligt de nadruk op het behandelen van de patiënt, wat voor een AIOS minder leerzaam is. Het is dus van belang dat de AIOS tenminste één instelling bezoekt die ook echt gericht en ingesteld is op innoveren.

- Het geven van onderwijs door enthousiaste specialisten, waardoor de AIOS ook geïnteresseerd en geïnspireerd raakt om zelf op onderzoek uit te gaan. Deze specialisten kunnen bijvoorbeeld toponderzoekers van befaamde instituten zijn. Ook kan er gebruik worden gemaakt van moderne communicatiemiddelen. Opinieleiders kunnen eens in de zoveel tijd nieuwe ontwikkelingen op hun vakgebied rondmailen naar de AIOS, zodat deze daar

kennis van kan nemen en van de ontwikkeling op de hoogte is. Dit kan later van pas komen in de praktijk en hopelijk raakt de AIOS ook enthousiast van de innovatie.

- Het is belangrijk dat wat tijdens de opleiding geleerd wordt ook toegepast kan worden bij de instelling waar de AIOS opgeleid wordt. Als dit niet het geval is doet de AIOS niks met deze kennis en zal het geleerde als niet zinvol worden ervaren en later ook niet meer toegepast worden. Een goede koppeling tussen opleiding en instelling is dus van belang.
- AIOS meer training geven in methodologie en het lezen van wetenschappelijke artikelen. Hierdoor is de AIOS beter in staat literatuur kritisch te lezen en echt te begrijpen wat de kern van het artikel is. Als de AIOS goed in staat is een artikel te lezen zal er een beter inzicht ontstaan over innovaties.

Er werden door de psychiaters ook een aantal adviezen gegeven om de innovativiteit ook tijdens de vervolgcarière als psychiater te blijven behouden:

- Bij- en nascholing minder vrijblijvend maken. Op dit moment is de psychiater vrij in de keuze welke cursussen bezocht worden, zolang de 40 punten per jaar behaald worden. Er kan voor gekozen worden om de cursussen te categoriseren en de psychiaters te verplichten cursussen uit verschillende categorieën te laten bezoeken. Hierdoor wordt een psychiater die alleen klinische cursussen bezoekt verplicht om ook een preklinische cursus, waar bijvoorbeeld innovaties aan bod komen, te bezoeken.
- Meer toetsen van kennis, bijvoorbeeld na een bij- of nascholingscursus. Op dit moment wordt er in de psychiatrie geen toetsen afgenomen. Het niet actief participeren tijdens cursussen heeft op dit moment dus geen consequenties. Door de kennis te toetsen kan dit voor de psychiater een prikkel zijn om actief mee te doen, omdat een kennisgebrek consequenties kan gaan hebben.

### 3.7 Tussenconclusie beleidskundige analyse

Uit de voorgaande paragrafen kan geconcludeerd worden dat de geïnterviewde psychiaters allemaal een eigen manier van werken en kennis overdracht hebben. Ondanks deze verschillen is elke psychiater in staat zijn vak uit te oefenen.

#### Gebruik van genotypering door de psychiater

Uit de gesprekken kan geconcludeerd worden dat alle gesproken psychiaters van het bestaan van genotyperen afweten. Dit betekent dus dat alle psychiaters op de een of andere manier (tijdens de opleiding, bij- en/of nascholingscursussen, congressen of gesprekken met collega psychiaters) een keer van genotypering hebben

#### Andere innovaties die de komende 10 jaar een rol gaan spelen binnen de psychiatrie

Uit de antwoorden die gegeven werden kan geconcludeerd worden dat er een verschil in denkbeeld is. Aan de ene kant is er een groep psychiaters die aangeeft dat er de komende jaren nog innovaties in het vakgebied te verwachten zijn. Aan de andere kant is er een groep die aangeeft alleen

#### Eigen betrokkenheid van de psychiater bij innovaties

Uit de antwoorden kan geconcludeerd worden dat de psychiaters het behandelen van patiënten als hoofdtaak zien en niet zelf actief zijn betrokken bij het introduceren van innovaties op de werkvloer. Eén psychiater gaf aan zelf

#### Manier van kennisvergaring

Uit de gegeven antwoorden kan geconcludeerd worden dat alle psychiaters verschillende manieren toepassen om de benodigde kennis voor het uitoefenen van hun vak te vergaren. De meeste kennis over innovaties wordt vergaard tijdens het bezoeken van congressen. Hier krijgen de psychiaters echt nieuwe informatie te horen. Vervolgens wordt deze informatie verder uitgediept via vakliteratuur,

Uit de resultaten kunnen per onderwerp conclusies getrokken worden, die hieronder worden beschreven. In het eindadvies zal verder op deze punten worden ingegaan.

gehoord. Een groot aantal van de psychiaters maakt op dit moment al gebruik van genotypering, om de patiënt een zo goed mogelijke behandeling te kunnen geven. Er is geen verschil zichtbaar of een psychiater werkzaam is in een academische of een perifere instelling.

kleine verbeteringen in de huidige werkwijze te verwachten. Dit verschil is weer niet afhankelijk van de instelling waar de psychiater werkzaam is. Het is opmerkelijk dat geen van de psychiaters (op DNA technieken na) eenzelfde innovatie tweemaal noemt.

de voorloper te zijn op het gebied van genotyperen en actief het gebruik van genotyperen promoot onder collega's.

die alle gesproken psychiaters zo veel mogelijk proberen bij te houden. Tenslotte is elke psychiater verplicht om 40 uur per jaar aan bij- en nascholing te besteden, waar ook nieuwe kennis wordt vergaard of uitgediept. Naast deze 3 manieren van kennisvergaring, die door elke psychiater werden genoemd, zijn er nog een aantal andere manieren die door individuele psychiaters worden toegepast. De

psychiaters vinden het belangrijk dat er door de instellingen waar de psychiater werkzaam is, voldoende tijd en geld beschikbaar wordt gesteld voor kennisvergarig. Op dit moment hebben een aantal psychiaters behoefte aan meer

### Soorten overleg tussen psychiaters

Er blijkt een duidelijk verschil zichtbaar tussen het UMCG en de GGZ Friesland wat betreft manier van werken. Bij de GGZ Friesland (en waarschijnlijk ook andere perifere instellingen) ligt de nadruk vooral op productie. Met productie wordt het zo veel mogelijk patiënten behandelen op een zo goed mogelijke manier bedoeld. Hoewel bij het UMCG natuurlijk ook de nadruk ligt op het behandelen van patiënten, wordt er binnen deze instelling meer ruimte gegeven tot persoonlijke ontplooiing van de werkzame psychiaters. Er is in het UMCG meer tijd beschikbaar om cursussen te volgen. Psychiaters werkzaam bij de GGZ geven aan de indruk te hebben dat er binnen academische instellingen ook meer tijd beschikbaar is om nieuwe en onbekende situaties, die tijdens het behandelen van patiënten voordoen, te onderzoeken en daar kennis over op te doen.

### Innovaties tijdens de opleiding

Uit de resultaten blijkt dat er een verschil bestaat in de mate waarin psychiaters in aanraking komen met innovaties tijdens de opleiding. De psychiaters die langer dan 5 jaar geleden de opleiding hebben gevolgd gaven aan tijdens de opleiding geen onderwijs te hebben gehad over innovaties. Alleen tijdens het meelopen met een specialist kwam dit onderwerp in de praktijk aan bod. Psychiaters die korter dan 5 jaar geleden de opleiding hebben gevolgd gaven, op één iemand na, allemaal aan niet alleen tijdens het meelopen met een specialist, maar ook echt tijdens de scholing al kennis te hebben gemaakt met

scholingstijd dan nu beschikbaar wordt gesteld. Deze behoefte leeft sterker bij de GGZ Friesland dan bij het UMCG.

Verder is er binnen het UMCG meer overleg mogelijk tussen psychiaters onderling, maar ook tussen verschillende disciplines. Doordat het UMCG een grote instelling is, waar veel verschillende soorten specialisten werken en waar ook fundamenteel onderzoek wordt uitgevoerd, kan een psychiater werkzaam in het UMCG makkelijker naar een collega toestappen om meer kennis te verwerven. Door de kortere lijnen met het onderzoek, zijn psychiaters werkzaam in het UMCG ook sneller op de hoogte van innovaties die interessant kunnen zijn voor de klinische praktijk. Deze innovaties komen vooral ter sprake tijdens de regelmatige refereerdagen, waarbij een onderzoeker of specialist wordt uitgenodigd om te komen praten over het specialisatiegebied waarin hij/zij werkzaam is.

innovaties. De laatste jaren is er dus al een verschil zichtbaar in het gegeven onderwijsprogramma. Eén psychiater gaf tijdens het gesprek ook aan, dat de laatste jaren bij de opleiders steeds meer het besef komt van de noodzaak om niet alleen les te geven in de klinische kant van het vak, maar dat ook preklinische onderwerpen zoals innovaties worden besproken. Bij de GGZ Friesland is bijvoorbeeld in januari 2007 een nieuwe opleider in dienst gekomen, die voorheen deels werkzaam was als onderzoeker. Deze opleider heeft als taak meer nadruk te leggen op de preklinische onderwerpen.

**Betrekken van AIOS bij innovaties**

De psychiaters die AIOS begeleiden vinden het allemaal belangrijk dat de AIOS aan het eind van het opleidingstraject in staat is om zelfstandig als psychiater werkzaam te kunnen zijn. Naast deze basisvaardigheden proberen de begeleidende psychiaters de AIOS die zich aan

het eind van het traject bevinden ook te betrekken bij onderwerpen die op dit moment in de psychiatrie belangrijk zijn. Het is wel afhankelijk van de begeleider welke onderwerpen ter sprake komen en in welke mate dit gebeurt.



## Deel IV: Analyse en advies

Om na het lezen van dit rapport het geheugen op te frissen volgt eerst nogmaals de vraagstelling waarmee dit onderzoek is begonnen:

Hoofdvragen:

1) Hoe worden nieuwe ontwikkelingen en technieken op farmacogenetisch gebied binnen de klinische praktijk van het UMCG ingevoerd?

2) Op welke manier worden artsen in opleiding tot specialist (AIOS) daarbij betrokken?

Deelvragen die hierbij gesteld worden zijn:

1) Wat is de belangrijkste ontwikkeling op farmacogenetisch gebied en op welke beroepen heeft deze ontwikkeling invloed?

2) Welke gevolgen voor de beroepsuitoefening van medici hebben deze ontwikkelingen?

3) Welke gevolgen heeft dit voor de ziekenhuisorganisatie?

4) Welke ontwikkelingen op farmacogenetisch gebied verwachten we de komende 5 à 10 jaar?

5) Hoe bereikt deze ontwikkeling de beroepsuitoefening?

6) Hoe leren medici omgaan met innovaties in hun beroepsuitoefening?

7) Hoe worden AIOS betrokken bij innovaties?

### 4.1 Analyse

Bij de start van dit onderzoek kreeg ik de opdracht om te kijken naar ontwikkelingen op farmacogenetisch gebied die de komende tijd interessant zijn voor het UMCG. Na een korte literatuurstudie heb ik gekozen voor het genotyperen op cytochroom P450 eiwitten. Bij dit onderwerp heb ik een afdeling gekozen om de interviews te houden. Dit is de afdeling psychiatrie geworden.

Bij dit onderzoek behandel ik dus specifiek één ontwikkeling binnen één afdeling in twee verschillende instellingen (UMCG en GGZ Friesland Noord).

Hoewel ik bewust en weloverwogen heb gekozen voor het onderwerp genotyperen, kan de vraag gesteld worden of dit onderwerp de meest geschikte innovatie op farmacogenetisch gebied is. Uit de interviews met de psychiaters bleek dat alle gesproken psychiaters op de hoogte waren van het onderwerp genotypering. Dit kan twee dingen betekenen: 1) De psychiaters zijn op de hoogte van innovaties op hun vakgebied. 2) De psychiaters zijn op de hoogte van deze innovatie, maar dit kan toeval zijn. Als mogelijkheid 2 opgaat, heeft dit consequenties voor de resultaten, want bij een andere innovatie kan het zo

zijn dat niet iedere psychiater op de hoogte is van die betreffende innovatie, waardoor ook de conclusies waarschijnlijk anders zijn. Uit de reacties op de vraag of de psychiaters nog andere innovaties konden noemen die de komende 10 jaar een rol gaan spelen binnen de psychiatrie werden er verschillende innovaties genoemd, die allemaal geen enkele maal door twee verschillende psychiaters werden benoemd. Dit geeft dus al aan dat er diverse innovaties zijn en dat er een gevarieerde kijk is op wat nu een belangrijke innovatie is voor de psychiatrie. Toch ben ik van mening dat door de grondige quick scan een goede keuze is gemaakt om voor het onderwerp genotyperen te kiezen en dat dit onderwerp een bruikbare case is voor dit onderzoek.

Ook moet er stil gestaan worden dat dit onderzoek bij één enkele afdeling is uitgevoerd. Hoewel er wel bij twee verschillende instellingen is gekeken, hoeft het niet te betekenen dat de bevindingen die bij de afdeling psychiatrie zijn gedaan ook van toepassing zijn bij andere specialismegebieden in het ziekenhuis. Het is dus in ieder

geval noodzakelijk om dit onderzoek ook bij andere afdelingen te herhalen, om te kijken of er verschillen en overeenkomsten zijn binnen één instelling. Op dit moment kan hier niks over gezegd worden.

Ondanks dat ik tijdens mijn kwalitatieve onderzoek met 10 psychiaters heb gesproken trad er wel een verzadiging op

## 4.2 Advies

Aan de hand van de bèta wetenschappelijke en beleidskundige analyses die ik uitgevoerd heb en de deel

### Advies betreffende bètawetenschappelijk deel:

- Genotypering goed middel voor de psychiatrie
- In de toekomst meer toepassen, maar alleen op indicatie

### Advies betreffende beleidskundig deel:

- Beleid opstellen ten aanzien van de opleiding
- Rol universitair medisch centrum bij kennisoverdracht

in de gegeven antwoorden. Het lijkt er dus op dat de gesproken psychiaters een beeld hebben die eenduidig is. Toch moet bij het lezen van het advies rekening gehouden worden dat dit geen kwantitatief onderzoek is geweest en dat de resultaten niet voor de gehele groep hoeven op te gaan. In het advies wordt hier verder op in gegaan.

conclusies die in paragraaf 2.13 en 3.7 zijn getrokken, ben ik tot het volgende advies gekomen:

- Psychiaters goed informeren zodat juiste aanvraag wordt gedaan
- AmpliChip op dit moment nog niet toepassen

Concrete voorbeelden:

- Meer nadruk leggen op het nut van preklinische onderwerpen
- Meer interactieve colleges
- AIOS plaatsen bij verschillende instellingen
- Continueren van refereerdagen
- Meer sturing in bij- en nascholing
- Overleg tussen afdelingen en instellingen stimuleren



## Advies betreffende bètawetenschappelijk deel:

### Genotypering goed middel voor de psychiatrie

Uit de bètawetenschappelijke analyse komt naar voren dat veel geneesmiddelen die in de psychiatrie worden voorgeschreven (zoals citalopram en fluoxetine), gemetaboliseerd worden via het cytochroom P450 eiwit systeem (en nog specifieker via CYP2D6 en CYP2C19). Doordat er verschillende polymorfismen van deze enzymen bestaan die een verschil in omzettingssnelheid van het geneesmiddel bepalen, heeft dit invloed op de bloedspiegel van de patiënt. Door middel van een genotypering kan bepaald worden welke allelen de (psychiatrisch) patiënt heeft en is dus ook bekend wat de verwachte omzettingssnelheid van het geneesmiddel is. Door deze kennis is de psychiater beter in staat een

### In de toekomst meer toepassen, maar alleen op indicatie

Zoals bij het voorgaande adviespunt is uitgelegd, heeft het uitvoeren van genotypering bij de psychiatrie voordelen. Toch is het standaard genotyperen van elke patiënt die de kliniek binnenkomt op dit moment nog niet aan te raden. Er is op dit moment nog te weinig specifieke kennis bij een groot deel van de psychiaters aanwezig. Hierdoor komt het voor dat er aanvragen voor een genotyperingsonderzoek worden gedaan, die niet noodzakelijk zijn. Ook zijn de kosten voor het uitvoeren van een onderzoek nog vrij hoog. Op dit moment is het beter om van te voren, in overleg met de ziekenhuisapothekers, te bepalen of het zinvol is om een genotypering aan te vragen. Criteria hierbij kunnen zijn:

passende dosering van het geneesmiddel voor te schrijven. Op dit moment wordt de bloedspiegel achteraf bepaald, waardoor het langer duurt voor de optimale dosering van het geneesmiddel is gevonden. Het gebruik van genotypering in de psychiatrie kan dus voordelen voor de patiënt en de psychiater opleveren. Het voordeel voor de psychiater is dat de metabolisatiesnelheid van de patiënt al bekend is voordat er daadwerkelijk met de behandeling is begonnen. Het voordeel voor de patiënt is dat er sneller een optimale dosering van het geneesmiddel gegeven wordt, waardoor de kans op vervelende en gevaarlijke bijwerkingen kleiner wordt.

- Voorgeschiedenis van de patiënt. Heeft de patiënt bijvoorbeeld in het verleden eerder problemen gehad met de dosering van een geneesmiddel.
- Soort geneesmiddel. Betreft het een geneesmiddel dat afgebroken wordt via het cytochroom P450 eiwit systeem, of om een ander afbraakmechanisme.
- Zijn er complicaties te verwachten door interacties met andere geneesmiddelen.

In de toekomst als genotyperen vaker door psychiaters gebruikt wordt en de kosten voor het uitvoeren van een genotyperingsonderzoek dalen, kan overwogen worden om standaard elke binnenkomende patiënt te genotyperen. Het is wel zinvol om hier duidelijke landelijke afspraken over te maken, zodat de patiëntgegevens ook uitgewisseld kunnen worden en een patiënt niet meerdere malen wordt genotypeerd.

### **Psychiaters goed informeren zodat juiste aanvraag wordt gedaan**

Om te voorkomen dat psychiaters aanvragen voor genotyperingen gaan doen die niet zinvol zijn is het belangrijk dat elke psychiater goed op de hoogte is van de mogelijkheden van genotypering en vooral wanneer het niet noodzakelijk is om een genotypering bij een patiënt uit te voeren. Om deze problemen te voorkomen is het zinvol om per instelling een protocol te ontwikkelen hoe om gegaan moet worden met genotyperingen. Dit protocol kan in nauwe samenspraak met de ziekenhuisapothekers

worden opgesteld. Verder kan er naar aanleiding van dit protocol een instructiedag gegeven worden (door bijvoorbeeld iemand van het laboratorium die de genotypering uitvoert) aan de psychiaters, zodat het voor elke psychiater duidelijk is hoe te handelen. De ziekenhuisapothekers beschikt ook over kennis op dit gebied en kan ook de rol als geneesmiddel deskundige op zich nemen, bij de verdere voorlichting op dit gebied.

### **AmpliChip op dit moment nog niet toepassen**

Op dit moment is het nog niet aan te raden om de AmpliChip te gebruiken. De belangrijkste reden is dat de AmpliChip op dit moment 7-8x duurder is dan het handmatig genotyperen. Deze extra kosten zullen het gebruik van genotyperen bij de psychiatrie niet versnellen, maar eerder vertragen. Doordat het genotyperen op dit moment nog niet routinematig wordt toegepast zijn de kosten van een genotyperingsonderzoek nu al hoog. De AmpliChip detecteert wel meer allelische variaties dan de handmatige genotypering. Deze extra allelen zijn echter de zeer zeldzaam voorkomende variaties. Het is dus discutabel

of het noodzakelijk is om te testen op deze extra allelen, als hierdoor de prijs van het genotyperen hoger wordt. In de toekomst als er routinematig wordt gegenotypeerd bij de psychiatrie en de kosten van een genotyperingsonderzoek dalen, kan het wel interessant worden om de AmpliChip te gaan gebruiken. Door gebruik te maken van de AmpliChip kan de onderzoekstijd verkort worden als er meer onderzoeken gelijktijdig gedaan worden. Om nog een beter beeld te krijgen over de specifieke voor- en nadelen van de AmpliChip ten opzichte van het handmatig genotyperen, is het zinvol om in de toekomst nog een kosten/baten analyse uit te voeren.

## Advies betreffende beleidskundig deel:

Zoals al aangegeven in de analyse was het beleidskundige deel een kwalitatieve analyse. De volgende adviezen heb ik op deze analyse gebaseerd en moeten vanuit dit oogpunt

### Beleid opstellen ten aanzien van de opleiding

Uit de interviews rijst het beeld dat tijdens de specialisatieopleiding weinig wordt geleerd op het gebied van innovaties. De kennis over innovaties wordt voornamelijk opgedaan tijdens het meelopen met de specialist. Het berust dus meer op toeval wat en in welke mate de AIOS iets opsteekt. Ik adviseer dan ook om een duidelijk beleid te ontwikkelen welke richting de opleiders op willen met de specialisatieopleiding. Als de behoefte bestaat om echt meer aandacht te gaan besteden aan

### Rol universitair medisch centrum bij kennisoverdracht

De psychiaters werkzaam bij de GGZ Friesland Noord geven aan zelf minder actief bezig te zijn met het verwerven van kennis over innovaties. Er werd aangegeven dat er verwacht werd dat een universitair medisch centrum meer een voortrekkersrol speelt op innovatief gebied. Binnen het UMCG wordt inderdaad door de psychiaters aangegeven meer kennis te zijn over innovaties. Deze kennis wordt echter niet gedeeld met andere instellingen. Er lijkt dus een verschil te bestaan in verwachtingspatroon. Aan de ene kant is er de vraag van naar kennis door de

bekeken worden. Eerst volgen twee algemene adviezen, daarna nog een aantal concrete voorbeelden.

innovaties, zodat de AIOS in de toekomst levenslang blijven leren, is het noodzakelijk dat hier duidelijke afspraken over worden gemaakt. Het huidige beleid schiet hierin op dit moment tekort. Tijdens dit onderzoek heb ik geen gesprekken gehad met de opleiders. Er is dus niet gekeken wat de rol en visie is van de opleiders bij het huidige onderwijsprogramma. Hierover is nader onderzoek noodzakelijk.

perifere instellingen. Aan de andere kant staat het universitaire medisch centrum wat op dit moment niet aan die vraag kan/wil voldoen. Ik adviseer dat in regionaal verband overleg plaats moet vinden waarin de visie van de universitair medisch centra en perifere instellingen wordt verwoord. Na deze overleggen kan beleid opgesteld worden, waarin het verschil in inzicht kan worden opgelost en het voor alle instellingen duidelijk is wat er van de ander partij verwacht kan worden en er een betere kennisoverdracht plaatsvindt.

**Concrete voorbeelden waardoor de AIOS tijdens de specialisatie en psychiaters na afronding van de opleiding meer in aanraking komen met innovaties:**

### Meer nadruk leggen op het nut van preklinische onderwerpen

Uit de gesprekken rijst het beeld op dat tegenwoordig tijdens de opleiding aandacht aan innovaties wordt besteed. Dit is een verbetering ten opzicht van 5 jaar geleden. De psychiaters die toen de opleiding tot medisch specialist hebben gevolgd gaven immers aan tijdens de opleiding geen kennis te hebben gemaakt met innovaties. Toch komen de meeste AIOS ook op dit moment, tijdens het meelopen met een specialist, pas echt in de praktijk in aanraking met innovaties. De innovaties die tijdens de opleiding ter sprake kwamen bestonden, naar het gevoel van de psychiaters, meer uit een lange opsomminglijst. Hierdoor gaan deze onderwerpen voor de AIOS ook niet leven. Doordat de nadruk van zowel het onderwijs, als de vraag van de AIOS meer op de klinische praktijkkant ligt, gaan de preklinische onderwerpen nog minder leven. Het is

dus belangrijk dat de opleiders meer nadruk leggen op het nut van preklinische onderwerpen. Verder adviseer ik dat er zo vroeg mogelijk begonnen moet worden om de AIOS een houding aan te leren, waarbij de AIOS open staat voor innovaties en ook zelf actief op zoek gaat naar informatie door het bezoeken van refereermiddagen, congressen en het lezen van vakliteratuur. Op dit moment wordt er nog te veel nadruk gelegd op wat de psychiater direct moet kunnen om het vak goed uit te kunnen voeren. Dit is dus wat de AIOS minimaal moet weten. Daarnaast is het belangrijk dat er door de opleiders een stap verder wordt gedacht en er bepaald wordt wat de AIOS de komende 10 jaar nog moet leren om dan nog voldoende op de hoogte te zijn van nieuwe ontwikkelingen en welke vaardigheden hiervoor noodzakelijk zijn.

### Meer interactieve colleges

Een manier om de AIOS meer bij innovaties te betrekken is om meer interactieve colleges te geven. Dit kan bijvoorbeeld door af en toe een (inter)nationale specialist uit te nodigen om college te geven. Deze specialist is goed op de hoogte van de innovatie en zal zelf erg enthousiast zijn om zijn kennis met de AIOS te kunnen delen. Hierdoor krijgt de AIOS een goede indruk wat de innovatie inhoudt.

Hierdoor gaat het onderwerp meer leven en wordt de AIOS hopelijk zelf ook enthousiast om meer informatie op te zoeken, of op zijn minst als in de toekomst een situatie voordoet waarin de innovatie van pas kan komen hij/zij nog van de colleges weet wat de mogelijkheden zijn. Een andere manier is dat specialisten af en toe interessante artikelen naar de AIOS sturen per email.

### AIOS plaatsen bij verschillende instellingen

Uit de interviews lijkt de trend zichtbaar dat de psychiaters duidelijk aangaven dat er een verschil bestaat tussen het UMCG en de GGZ Friesland Noord (of ruimer gezien: een verschil tussen een universitair medisch centrum en een perifere instelling). Er werd aangegeven dat perifere instellingen primair zijn gericht op het zo snel mogelijk goed behandelen van psychiatrisch patiënten. Ook bij een universitair medisch centrum is dit natuurlijk het hoofddoel. Daarnaast is er in een universitair medisch centrum meer tijd beschikbaar voor de psychiater om zich te verdiepen in innovaties, of het doen van eigen

wetenschappelijk onderzoek, wat nieuwe inzichten oplevert. Het is voor een AIOS dus belangrijk om kennis te maken met beide soorten instellingen. Op deze manier kan de AIOS voor zichzelf ontdekken welke manier van werken voor hem/haar het meest plezierig is. Wel raad ik aan om de AIOS in minimaal één universitair medisch centrum te plaatsen, zodat de AIOS kennis kan maken met innovaties. Dit omdat de psychiaters aangaven dat innovaties sneller en vaker in een universitair medisch centrum worden besproken dan in een perifere instelling.

### **Continueren van refereerdagen**

Alle AIOS die werkzaam zijn in het UMCG hebben verplichte refereerdagen, waarbij onder leiding van een hoogleraar referaten gehouden worden over onderwerpen die de AIOS zelf interessant vinden. Op deze manier worden de andere AIOS op de hoogte gehouden over nieuwe ontwikkelingen. Nadat de AIOS de specialisatie opleiding heeft afgerond worden deze refereerdagen niet meer verplicht bezocht. De psychiater kan dan nog wel naar de algemene refereerdagen die in het UMCG worden gehouden. De psychiater is echter niet verplicht om hier naartoe te gaan. In de praktijk betekent dit dat veel psychiaters zelden een referreedag bezoeken, doordat er

### **Meer sturing in bij- en nascholing**

Het is belangrijk om de AIOS niet alleen tijdens de opleiding kennis te laten maken met innovaties, maar de AIOS moet na de opleiding als hij/zij werkzaam is als psychiater ook open blijven staan innovaties. Uit de interviews bleek de trend zichtbaar dat de psychiaters vooral kennis opdoen tijdens congressen, door het lezen vakliteratuur en het bezoeken van de bij- en nascholing. Op dit moment is iedere psychiater verplicht 40 uur per jaar te besteden aan de bij- en nascholing. De psychiater is echter vrij om te kiezen welke scholing gevolgd moet. Om te

### **Overleg tussen afdelingen en instellingen stimuleren**

Voor de psychiaters van de GGZ Friesland Noord gaven aan graag meer overleg te willen hebben met vooral de universitaire medische centra. Op deze manier kan kennis die in een universitair medisch centrum wordt opgedaan sneller worden doorgegeven naar de meer perifere instellingen. Binnen het UMCG is er nog sprake van eilandvorming. Er is veel overleg binnen afdelingen, maar overleg tussen verschillende afdelingen lijkt bij de psychiatrie te ontbreken. Er werd aangegeven dat de

door werk of privé omstandigheden geen tijd vrijgemaakt kan worden. Alleen de psychiaters die het zelf echt belangrijk vinden om frequent een referreedag te bezoeken gaan hier dan ook heen. Dit is een gemiste kans, omdat juist op refereerdagen innovaties worden besproken die voor de psychiater in de toekomst interessant kunnen zijn. Mijn advies is dan ook dat het goed zou zijn als de psychiaters, net zoals de AIOS, ook verplicht worden om de refereerdagen in het UMCG te bezoeken. Op deze manier blijven alle psychiaters op de hoogte van vernieuwingen die in het UMCG spelen.

zorgen dat psychiaters niet alleen klinische cursussen volgen zou het goed zijn als er meer sturing komt welke cursussen door de psychiaters gevolgd worden. Er kan voor gekozen worden de psychiaters te verplichten een bepaald percentage per jaar te besteden aan preklinische onderwerpen. Een andere manier is per jaar te kiezen voor een bepaald thema en dit in de cursussen terug te laten komen. Over dit thema kunnen dan zowel klinische als preklinische onderwerpen aan bod komen.

afdeling psychiatrie ook afgelegen op het UMCG terrein ligt met een eigen gebouw. Enkele psychiaters van het UMCG gaven aan graag meer overleg te willen hebben met bijvoorbeeld artsen van neurologie, om onderling kennis uit te wisselen. Deze overleggen tussen afdelingen en instellingen zou de verspreiding van kennis over innovaties kunnen bevorderen. Ik adviseer dan ook om onderzoek te doen hoe de communicatie tussen de afdelingen verbeterd kan worden.

### 4.3 Aanbevelingen voor implementatie

#### **Aanbevelingen voor implementatie betreffende bètawetenschappelijk deel**

Op dit moment zijn alle gesproken psychiaters op de hoogte van de mogelijkheid tot genotyperen. Niet iedere psychiater vindt het op dit moment belangrijk om het genotyperen te gebruiken bij het vaststellen van het metabolisme van de patiënt. De meerderheid ziet echter wel mogelijkheden en doet op dit moment al een genotyperingsonderzoek als de psychiater de indruk heeft dat de patiënt een afwijkend metabolisme heeft. De psychiaters die nog niet overtuigd zijn van de mogelijkheden kunnen beter geïnformeerd worden over het belang van genotyperingsonderzoeken. Dit kan tijdens een werkbespreking gebeuren door iemand van de ziekenhuisapotheek.

Op dit moment bestaan er nog geen duidelijke protocollen wanneer het noodzakelijk is dat een psychiater een genotypering laat uitvoeren. Om voor alle psychiaters duidelijkheid te scheppen is het noodzakelijk dat een dergelijk protocol er in de toekomst wel komt. Zowel in het UMCG als de GGFZ Friesland Noord bestaan werkgroepen die over farmacogenetica gaan. Het is dan ook logisch dat een dergelijke werkgroep zich over een genotyperingsprotocol buigt. Geen enkele noordelijke instelling maakt op dit moment gebruik van de AmpliChip. Voor dit advies is dus geen beleidswijziging noodzakelijk.

### **Aanbevelingen voor implementatie betreffende beleidskundig deel**

Op dit moment lijkt het erop dat de opleiders bewust worden dat het noodzakelijk is om tijdens de specialisatieopleiding niet alleen les te geven in de essentiële basis om als psychiater te kunnen functioneren, maar dat het ook belangrijk is om aandacht te besteden aan minder voor de hand liggende onderwerpen zoals innovaties. Begin 2007 heeft de GGZ Friesland een nieuwe opleider in dienst genomen die voorheen ook deels werkzaam was als onderzoeker. Er is voor deze opleider gekozen, zodat er bij de opleiding meer nadruk gelegd kan worden op het onderzoek en de daaruit voortvloeiende innovaties. Dit is al een verbetering. Wel bestaat nog steeds de noodzaak om dit onderwijs voor de AIOS aantrekkelijk te maken zodat de AIOS zelf ook enthousiast wordt. De geadviseerde interactieve colleges zijn niet moeilijk in het huidige onderwijsprogramma te integreren. Het plaatsen van AIOS bij verschillende instellingen is ook een verandering die uit te voeren is. Het is wel zo dat elke instelling maar een beperkt aantal plaatsen beschikbaar heeft voor AIOS. Hier moet wel goed rekening mee worden gehouden bij het toewijzen van de AIOS. Een andere mogelijkheid is om de AIOS voor een bepaalde periode te laten rouleren.

Zowel het UMCG, als de GGZ Friesland heeft op dit moment refereerdagen waarbij elke psychiater aanwezig

mag zijn. Toch bezoekt niet elke psychiater deze dagen. Er kan een interne memo verstuurd worden om de psychiaters, als soort van reminder, te wijzen op het bestaan van de deze dagen. Tevens kan in de reminder het belang van het bezoeken van de refereerdagen benadrukt worden. De psychiaters verplichten om een dergelijke dag te bezoeken vind ik te ver gaan.

Tevens moet het overleg in regionaal verband plaats gaan vinden waarin de visie van de universitair medisch centra en perifere instellingen wordt verwoord. Na deze overleggen kan beleid opgesteld worden, waarin het verschil in inzicht kan worden opgelost en het voor alle instellingen duidelijk is wat er van de ander partij verwacht kan worden en er een betere kennisoverdracht plaatsvindt.

Het advies over de veranderingen in de bij- en nascholing is niet door de individuele instellingen uit te voeren. Jaarlijks wisselen van thema of het verplicht stellen om een bepaald percentage van de tijd te besteden aan preklinische onderwerpen, zijn zaken die landelijk geregeld moeten worden. Dit lijkt mij een taak voor de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG), die momenteel ook de accreditatie van de cursussen verzorgt.





## Referenties

- (1) Website M-variant. Website 2007; URL: <http://www.rug.nl/fwn/mvariant/index>
- (2) Website Wenckebach Instituut. Website 2007; URL: <http://www.wenckebachinstituut.nl/documenten/algemeen/WenckebachInstituut.htm>
- (3) Website Ontwikkelplatform. Website 2007; URL: <http://www.wenckebachinstituut.nl/documenten/medici/ontwikkelplatform%20opleidingscontinuum.htm>
- (4) Roche Diagnostics. Folder AmpliChip CYP450 Test (CE-IVD). 2006.
- (5) Robert K.Yin. Case study research: Design and methods. Third Edition ed. **Sage** Publications; 2003.
- (6) Website UMCG. Website 2007; URL: <http://www.umcg.nl/azg/nl/patienten/algemeen/2738/>
- (7) Website MCL. Website 2007; URL: <http://www.mcl.nl/index.cfm?pageID=1576>
- (8) Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902 [classical article]. *Yale J Biol Med* 2002 July;75(4):221-31.
- (9) European Medicines Agency. ICH Topic E15: NOTE FOR GUIDANCE ON ESTABLISHING DEFINITIONS FOR GENOMIC BIOMARKERS, PHARMACOGENOMICS, PHARMACOGENETICS, GENOMIC DATA AND SAMPLE CODING CATEGORIES (CHMP/ICH/437986/2006). 1-11-2006.
- (10) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998 April 15;279(15):1200-5.
- (11) Collins FS, Guyer MS, Charkravarti A. Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science* 1997 November 28;278(5343):1580-1.
- (12) Stix G. Personal pills. Genetic differences may dictate how drugs are prescribed. *Sci Am* 1998 October;279(4):17-8.
- (13) Housman D, Ledley FD. Why pharmacogenomics? Why now? *Nat Biotechnol* 1998 June;16(6):492-3.
- (14) Wolf CR, Smith G, Smith RL. Science, medicine, and the future - Pharmacogenetics. *British Medical Journal* 2000 April 8;320(7240):987-90.

- (15) Hodgson J, Marshall A. Pharmacogenomics: will the regulators approve? *Nat Biotechnol* 1998 March;16(3):243-6.
- (16) Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996 February;6(1):1-42.
- (17) Chang GW, Kam PC. The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. *Anaesthesia* 1999 January;54(1):42-50.
- (18) Nebert DW, Ingelman-Sundberg M, Daly AK. Genetic epidemiology of environmental toxicity and cancer susceptibility: Human allelic polymorphisms in drug-metabolizing enzyme genes, their functional importance, and nomenclature issues. *Drug Metabolism Reviews* 1999;31(2):467-87.
- (19) Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005;5(1):6-13.
- (20) Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997 March;32(3):210-58.
- (21) Mulder H, Heerdink ER, van Iersel EE, Wilmsink FW, Egberts AC. Prevalence of patients using drugs metabolized by cytochrome P450 2D6 in different populations: a cross-sectional study. *Ann Pharmacother* 2007 March;41(3):408-13.
- (22) Steijns LS, Van Der WJ. Ultrarapid drug metabolism: PCR-based detection of CYP2D6 gene duplication. *Clin Chem* 1998 May;44(5):914-7.
- (23) Linder MW, Prough RA, Valdes R, Jr. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997 February;43(2):254-66.
- (24) Nebert DW, Ingelman-Sundberg M, Daly AK. Genetic epidemiology of environmental toxicity and cancer susceptibility: human allelic polymorphisms in drug-metabolizing enzyme genes, their functional importance, and nomenclature issues. *Drug Metab Rev* 1999 May;31(2):467-87.
- (25) Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002 March;3(2):229-43.
- (26) Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998 January;18(1):84-112.
- (27) Website Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee. Website 2007; URL: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>

- (28) Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 2002;41(7):453-70.
- (29) Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004 May;9(5):442-73.
- (30) Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci* 2004 April;25(4):193-200.
- (31) Nederlandse vereniging voor psychiatrie. Richtlijn antipsychoticagebruik bij schizofrene psychosen. Amsterdam: Boom; 1998.
- (32) Someya T, Suzuki Y, Shimoda K, Hirokane G, Morita S, Yokono A et al. The effect of cytochrome P450 2D6 genotypes on haloperidol metabolism: a preliminary study in a psychiatric population. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999 October;53(5):593-7.
- (33) Fang J, Gorrod JW. Metabolism, pharmacogenetics, and metabolic drug-drug interactions of antipsychotic drugs. *Cell Mol Neurobiol* 1999 August;19(4):491-510.
- (34) Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di BD, Perez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998 November;3(6):508-11.
- (35) Joobar R, Benkelfat C, Brisebois K, Toulouse A, Turecki G, Lal S et al. T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J Psychiatry Neurosci* 1999 March;24(2):141-6.
- (36) Corzo D, Yunis JJ, Salazar M, Lieberman JA, Howard A, Awdeh Z et al. The major histocompatibility complex region marked by HSP70-1 and HSP70-2 variants is associated with clozapine-induced agranulocytosis in two different ethnic groups. *Blood* 1995 November 15;86(10):3835-40.
- (37) Van der Weide J, Kuipers T, Steijns LSW. De invloed van genetisch polymorfisme van cytochroom-P450-enzymen op het metabolisme van psychofarmaca. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 1997;39(9)
- (38) Mulder H, Tamminga WJ. Farmacogenetica en geneesmiddelenmetabolisme. *Pharma Selecta* 2001;17(5):27-30.
- (39) Meyer UA, Amrein R, Balant LP. Antidepressants and drug-metabolizing enzymes - expert group report. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1996;93:71-79.
- (40) Heller T, Kirchheiner J, Armstrong VW, Luthe H, Tzvetkov M, Brockmoller J et al. AmpliChip CYP450 GeneChip: a new gene chip that allows rapid and accurate CYP2D6 genotyping. *Ther Drug Monit* 2006 October;28(5):673-7.

- (41) Juran BD, Egan LJ, Lazaridis KN. The AmpliChip CYP450 test: principles, challenges, and future clinical utility in digestive disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 July;4(7):822-30.
- (42) de LJ, Susce MT, Murray-Carmichael E. The AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool. *Mol Diagn Ther* 2006;10(3):135-51.
- (43) Telefonisch gesprek Roche Almere. 2007.
- (44) Baarda DB, M.P.M.Goede de, J.Teunissen. *Basisboek Kwalitatief Onderzoek: Praktische handleiding voor het opzetten en uitvoeren van kwalitatief onderzoek*. 2 ed. 2005.
- (45) J.Grin HvdGRH. *Interactieve Technology Assessment*. 1997.
- (46) Website Fokke en Sukke. Website 2007; URL: [www.foksuk.nl](http://www.foksuk.nl)
- (47) Emans B. *Interviewen: Theorie, techniek en training*. 3e druk ed. 1990.
- (48) Monk A, Howard S. Methods & tools: the rich picture: a tool for reasoning about work context. *Interactions* 1998 March;5(2):21-30.

## Bijlagen



## **Bijlage 1          Introductiebrief interviews**

Beste psychiaters van het UMCG/ GGZ Friesland Noord,

Mijn naam is Marco Nieuwenhuijsen en ik ben vijfdejaars student Medische Biologie aan de Rijksuniversiteit Groningen. In het kader van deze studie ben ik mijn afstudeeronderzoek bij het Wenckebach Ontwikkelplatform van het UMCG aan het doen. Dit onderzoek vindt plaats van begin januari tot begin juli 2007.

Het beroep van medici verandert vrijwel continu door innovaties op het gebied van diagnostiek en behandeling. Het doel is om een beter beeld te verkrijgen over hoe nieuwe ontwikkelingen en technieken op farmacogenetisch gebied binnen de klinische praktijk van het UMCG en het MCL worden ingevoerd en op welke manier aio's en ook medici daarbij worden betrokken en leren om hun beroep steeds te vernieuwen. De innovatie betreft het genotypen op P450 eiwitten in de eerstelijnszorg bij de afdeling psychiatrie en het gebruik van de AmpliChip.

De vraag die ik hierbij graag wil beantwoorden is:

Hoe bereiken die ontwikkelingen de beroepsuitoefening en hoe worden medici betrokken bij de invoer?

Om deze vraag te kunnen beantwoorden wil ik graag interviews houden met psychiaters werkzaam in het UMCG/ GGZ Friesland Noord.

Graag vraag ik dan ook uw medewerking om mijn stage succesvol te kunnen afronden.

De informatie die ik verkrijg tijdens deze gesprekken zal anoniem gebruikt worden in mijn eindverslag dat ik momenteel aan het schrijven ben. Het gesprek zal maximaal 1 uur gaan duren.

55

Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben. Mocht u vragen en/of opmerkingen hebben, dan hoor ik die graag!

Met vriendelijke groet,

Marco Nieuwenhuijsen





## Bijlage 2 Interview vragenlijst

Datum en tijd interview:

Naam arts:

Functie omschrijving:

Instelling:           UMCG           GGZ

Aantal jaren werkzaam als psychiater:   0-5                   5-15                   langer dan 15

Aantal jaren werkzaam in UMCG/GGZ:

Waar opleiding gevolgd:

### **Instructie:**

*Doel:* Hoe bereiken die ontwikkelingen de beroepsuitoefening en hoe worden medici betrokken bij de invoer?

*Verantwoordelijke instantie:* Wenckebach Ontwikkelplatform

*Duur:* maximaal 1 uur

*Publicatie resultaten:* Van het onderzoek zal begin juli een rapport verschijnen

*Geluidsopname:* Interview wordt opgenomen en alleen voor onderzoek teruggeluisterd. Opname wordt niet openbaar.

*Privacy:* Gesprekken worden niet herleidbaar op de persoon in het rapport verwerkt.

### 1. Doel: Kennis genotypering

1.1. Op de hoogte van genotypering in de psychiatrie?

Ja/Nee   Bij nee uitleg geven over genotypering.

Laten vertellen over wat psychiater er zelf van denkt te weten

1.2. Op de hoogte van deze toepassing?

2. *Doel: Peilen van openheid over genotypering*

2.1. Denkt u dat genotypering een verrijking kan zijn?

2.2. Waarom wel/niet?

Proberen te peilen of de reden komt door eigen openheid/starheid of door hogerhand opgelegd

3. *Doel: Kennis AmpliChip*

3.1. Op de hoogte van deze toepassing?

4. *Doel: Peilen van openheid voor AmpliChip?*

4.1. Denkt u dat genotypering een verrijking kan zijn?

4.2. Waarom wel/niet?

Ook nu proberen te peilen of de reden komt door eigen openheid/starheid of door hogerhand opgelegd

5. *Doel: Verdere kennis van innovaties peilen*

5.1. Kunt u andere nieuwe technieken en/of methoden bedenken die kortgeleden of binnen de komende 5 jaar een rol kunnen gaan spelen binnen uw vakgebied?

5.2. Op welke manier raakt u op de hoogte van innovaties en hoe verloopt de communicatie hierover binnen de afdeling?  
*(literatuur/ referaten/ congressen/ etc)*

6. *Doel: Peilen of psychiater zelf innovatief is*

6.1. Bent u zelf betrokken bij een innovatie of heeft u invloed gehad op de invoer van een innovatie?

7. *Doel: Invoerstructuur bepalen*

- 7.1. Hoe verloopt naar uw idee de invoering van innovaties binnen de afdeling?
- 7.2. Hoe kan naar uw mening sneller draagvlak gecreëerd worden voor innovaties?
- 7.3. Betreft u medisch specialisten in opleiding om kennis te laten maken met innovaties en hoe zou dit zo goed mogelijk kunnen gebeuren?
- 7.4. Hebt u zelf tijdens u opleiding kennis leren maken met innovaties?

