

Bijlage Leidraad farmacogenetica voor de psychiatrische praktijk: Conceptringhtlijn Farmacogenetica in de psychiatrie

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

IN SAMENWERKING MET

Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

CONCEPTRICHTLIJN FARMACOGENETICA IN DE PSYCHIATRIE
©2020

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
030 282 33 03
richtlijnen@nvvp.net
www.nvvp.net

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Samenvatting	5
Verantwoording	13
Module 1 Waarde van CYP450-genotypering bij psychiatrische patiënten die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken	24
Bijlagen bij module 1.....	36
Module 2 Keuze van te genotyperen CYP450-enzymen	51
Bijlagen bij module 2.....	61
Module 3 Gen-variatie: Switchen of dosisaanpassing	73
Bijlagen bij module 3.....	78
Module 4 Organisatie van zorg	80
Bijlagen bij module 4.....	83
Module 5 Budget-impact-analyse	84
Bijlagen bij module 5.....	89
Bijlage 1 Verslag Invitational conference	91

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. R. van Westrhenen, psychiater en klinisch farmacoloog, werkzaam bij Parnassia Groep Amsterdam en de Universiteit Maastricht, NVvP, Instigator & voorzitter
- Dr. P.M. Bet, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, werkzaam in het Amsterdam UMS, lokatie VU Medisch Centrum te Amsterdam, NVZA
- Dr. T.K. Birkenhäger, psychiater, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, NVvP
- Dr. P.R. Doornebal-Bakker, psychiater, werkzaam bij GGz Centraal en de Universiteit van Maastricht, commissie wetenschappelijke activiteiten (CWA), NVvP
- Prof. dr. T. van Gelder, internist-nefroloog en klinisch farmacoloog, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, NIV
- Prof. dr. W.J.G. Hoogendijk, psychiater, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, NVvP
- Dr. E.J.F. Houwink, huisarts, werkzaam bij Huisartsen Maastricht en docent onderzoeker (farmaco)genetica in de eerstelijnszorg, PHEG en Leids Universitair Centrum te Leiden, NHG
- Prof. dr. R.H.N. van Schaik, klinisch chemicus, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, NVKC
- L. Stophorst MSc, werkzaam bij MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid te Amersfoort, tot en met september 2017
- P. Ulrich, namens MIND Landelijk Platform Psychisch Gezondheid te Amersfoort, vanaf oktober 2017
- Drs. M.J.M. van Weelden, apotheker, werkzaam bij Apotheek Ermel te Ermelo, KNMP

Met ondersteuning van:

- Dr. A.M. Kamperman, universitair docent psychiatrie, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum
- Dr. M. Moret-Hartman, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. S. Persoon MSc, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Met dank aan:

- Dr. W. Braam, bibliothecaris, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum
- A. Gallmann, projectsecretaresse, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Samenvatting

Onderstaande is een overzicht van de aanbevelingen uit de richtlijn Farmacogenetica in de psychiatrie. Deze richtlijn beperkt zich tot de farmacokinetiek en hierbij ligt de focus op CYP-genotypering bij patiënten met psychiatrische aandoeningen, die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen, die tot deze aanbevelingen hebben geleid. Lezers van deze samenvatting worden hiervoor verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op gezamenlijke besluitvorming tussen patiënt (en naasten), arts en andere zorgverleners.

Module 1 Aanbevelingen

Antidepressiva

Genotypeer niet standaard in de klinische praktijk bij patiënten, die antidepressiva gebruiken. Overweeg genotypering alleen:

- wanneer er sprake is van bijwerkingen of ineffectiviteit na het starten van behandeling met een SSRI of SNRI, waarvoor in de Kennisbank¹ een farmacogenetisch medicatieadvies aanwezig is. Dit geldt met name als de patiënt bijwerkingen of ineffectiviteit heeft ervaren bij meerdere geneesmiddelen met een gelijk CYP-metabolisme..
- als er sprake is van bijwerkingen of afwijkende bloedspiegels bij een behandeling met een TCA op basis van TDM (bijvoorbeeld opvallend hoge spiegels bij lage dosering of lage spiegels bij hoge dosering).
- als er naast bovenstaande ook nog sprake is van bijwerkingen en/of ineffectiviteit bij andere (somatische) geneesmiddelen met een gelijk CYP-metabolisme.

Antipsychotica

Genotypeer niet standaard in de klinische praktijk bij patiënten die antipsychotica gebruiken. Overweeg genotypering alleen:

- als patiënten bijwerkingen of ineffectiviteit ervaren bij gebruik van antipsychotica (anders dan clozapine), waarvoor in de Kennisbank een farmacogenetisch medicatieadvies aanwezig is. Dit geldt met name als de patiënt bijwerkingen of ineffectiviteit heeft ervaren bij meerdere antipsychotica met een gelijk CYP-metabolisme.
- als er naast bovenstaande ook nog sprake is van bijwerkingen en/of ineffectiviteit bij andere (somatische) geneesmiddelen met een gelijk CYP-metabolisme.

Specifiek voor Clozapine

¹ Noot voor zorgverleners die geen directe toegang hebben tot de KNMP Kennisbank: De actuele medicatieadviezen uit de KNMP Kennisbank zijn opgenomen in een vrij toegankelijke, Engelstalige PDF-file op de KNMP-website (www.knmp.nl, zoekterm 'pharmacogenetic guidelines').

Stel behandeling met clozapine niet in op geleide van genotype, maar van de geneesmiddelconcentratie in het bloed (TDM). Bepaal ook geen genotype, maar de geneesmiddelconcentratie bij patiënten, die onvoldoende werkzaamheid ervaren van de behandeling met clozapine.

Lithium

Voer geen genotypering uit bij de behandeling met lithium, aangezien lithium door de nieren wordt gemetaboliseerd en niet door CYP-enzymen.

Algemeen voor alle psychofarmaca

Indien genotypering wordt overwogen, informeer de patiënt over de voor- en nadelen en betrek de patiënt bij de besluitvorming over het al dan niet toepassen van farmacogenetica.

Gebruik de reeds beschikbare informatie van eerder uitgevoerde genotypering bij het selecteren en het doseren van een geneesmiddel (zie hoofdstuk Organisatie van Zorg).

Module 2

Indien er een indicatie is voor het inzetten farmacogenetica bij een patiënt, beperk de genotypering tot de bepaling van CYP2D6 en CYP2C19.

Bepaal in principe geen andere genen. Overweeg genotypering van CYP1A2, CYP2C9 en/of CYP3A4 alleen na grondige farmacologische analyse en/of overleg met een klinisch farmacoloog of (ziekenhuis)apotheker met ervaring op het gebied van de farmacogenetica.

Module 3

Overweeg een dosisaanpassing bij het starten van de in tabel 1 beschreven medicatie en genotypen. Houdt hierbij ook rekening met eventuele interacties met comedatie of dieetfactoren.

Uitgebreidere informatie en de actuele medicatieadviezen uit de KNMP Kennisbank zijn opgenomen in een vrij toegankelijke (Engelstalige) pdf-file op de KNMP-website (www.knmp.nl), zoekterm 'pharmacogenetic guidelines'.

Tabel 1. Effect genotype op doseringen, aangegeven als percentage van de standaard startdosering, zoals aangegeven door de KNMP (01-01-2019) of op basis van het artikel van Stingl (2012).

Geneesmiddel	CYP2D6			CYP2C19			enzymen betrokken in metabolisme [#]
	PM	IM	UM	PM	IM	UM	
Amitriptyline	50%	60%	125%	70*	80%*	140%*	CYP2D6, CYP2C19
Aripiprazol	max 10mg/dag	100%	100%	70%*	90%*	140%*	CYP2D6, CYP3A4
Citalopram	100%	100%	100%	50%	75%	100%	CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4
Clomipramine	50%	70%	150%	65%*	75%*	130%*	CYP2D6, CYP2C19 (CYP3A4, CYP1A2)
Doxepine	40%	80%	200%	50%	90%	120%	CYP2D6 (CYP1A2, CYP3A4, 2C19)
Escitalopram	100%	100%	100%	50%	75%	150%	CYP2C19 (CYP3A4, CYP2D6)
Fluoxetine	100%	100%	100%				CYP2D6 (CYP2C19)
Haloperidol	50%	100%	NB				CYP2D6, CYP3A4
Imipramine	30%	70%	170%	70%	100%	100%	CYP2D6, CYP2C19

Nortriptyline	40%	60%	160%				CYP2D6, CYP2C19
Mirtazapine	100%	100%	100%				CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4
Paroxetine	100%	100%	NB				CYP2D6
Pimozide	25%	60%	100%				CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2
Risperidon	100%	100%	100%				CYP2D6 (CYP3A4)
Sertraline	100%	100%	100%	max 50mg/dag	Max 100 mg	100%	CYP2C19 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4)
Venlafaxine	Niet beoordeel	Niet beoordeeld	150%	40%*	90%*	125%*	CYP2D6, CYP3A4
Zuclopentixol	50%	75%	Niet beoordeeld				

*NB: bij deze percentages is geen rekening gehouden met co-medicatie, leeftijd, dieet, nierfunctie of onderliggende ziekte. Enzymen tussen haakjes hebben slechts een geringe bijdrage. Raadpleeg www.kennisbank.knmp.nl voor recente updates of raadpleeg apotheker. * adviezen in groen weergegeven zijn gebaseerd op Stingl (2012). Er kunnen geen rechten worden ontleend aan deze tabel.*

Overleg bij twijfel met de apotheker van de patiënt of een klinisch farmacoloog of het vooraf aanpassen van de startdoserings nodig is bij de betreffende patiënt.

Overweeg bij een psychofarmakon, dat niet beschreven staat in de tabel, een switch naar een ander gelijkwaardig geneesmiddel, als er sprake is van een gen-variant in een CYP-enzym, dat betrokken is bij de metabolisatie van betreffend psychofarmakon.

Module 4

Zorg dat de uitslagen van genotypering vastgelegd worden in het EPD en met toestemming van de patient gedeeld worden met de huisarts en de apotheker, zodat de informatie te allen tijde beschikbaar is.

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Farmacogenetica is een nog relatief jong vakgebied dat zich bezighoudt met de invloed van genetische factoren op het effect van geneesmiddelen. Deze genetische factoren kunnen onder andere leiden tot verschillen in de activiteit van enzymen, die geneesmiddelen metaboliseren.

Wanneer een bepaalde genetische variant bij ten minste 1% van de bevolking voorkomt, is er sprake van een genetisch polymorfisme. Niet van elk polymorfisme is bekend wat het effect is op de werking van het enzym. Bovendien zijn er andere factoren, die invloed kunnen hebben op de effectiviteit van een enzym, zoals comediatie, roken, voeding en ziektes. De genetische polymorfismen worden ook wel het 'genotype' genoemd, maar de uiteindelijke verschijningsvorm van een genotype is het 'fenotype'. Van varianten in cytochroom enzym CYP2D6 is bekend dat 5 tot 10% van de mensen met een Noordwest-Europese achtergrond het fenotype poor metabolizer (PM) heeft. Dat betekent dat deze mensen geen of nauwelijks activiteit hebben van dit enzym. Zij kunnen last hebben van meer bijwerkingen van medicatie, die door dit enzym wordt gemetaboliseerd, door een tragere afbraak (bijvoorbeeld bij nortriptyline), en daardoor hogere geneesmiddelspiegels in het bloed. Ook kan er sprake zijn van onderbehandeling als het geneesmiddel door CYP2D6 moet worden omgezet in de actieve metaboliet, zoals bijvoorbeeld het geval is bij sommige opioïden (b.v.. oxycodon). Farmacogenetische polymorfismen, die de metabolisatie van geneesmiddelen beïnvloeden komen veel voor en niet alleen de poor metabolizer (PM) status, maar ook de intermediate metabolizer status (IM: afgenomen enzymactiviteit) en/of ultrarapid metabolizer status (UM: toegenomen enzymactiviteit) kunnen van invloed zijn op bijwerkingen en daarmee therapeutisch effect. Zo zijn onder Europeanen 3% CYP2C19 PM en 8% CYP2D6 PM, en voor 17% CYP2C219 IM en 30% CYP2D6 IM. Voor meer achtergrondinformatie over de enzymen, varianten en de prevalentie van varianten in verschillende bevolkingsgroepen, zie <https://www.knmp.nl/producten/gebruiksrecht-g-standaard/medicatiebewaking-g-standaard/farmacogenetica>.

Op dit moment worden in Nederland, als het gaat om patiënten, die psychofarmaca gebruiken alleen genotyperingen in de klinische praktijk gedaan voor genen, die coderen voor de zogenaamde cytochroom-P450-enzymen (CYP), waarmee men focust op de variatie in farmacokinetische enzymen. Deze mutaties in de CYP-enzymen zijn van belang, aangezien deze CYP-enzymen een grote rol spelen bij het metabolisme van psychofarmaca. Het gaat hierbij voornamelijk over CYP2D6 en CYP2C19. Voor de CYP2D6 en CYP2C19-enzymen zijn al geruime tijd medicatieadviezen beschikbaar en geïntegreerd in de voorschrijfsystemen en apotheeksystemen. Daarnaast zijn de uitgebreide adviezen inclusief onderbouwing beschikbaar voor leden van de KNMP via een afgeschermd digitale omgeving, de KNMP-Kennisbank (www.kennisbank.KNMP.nl). Zorgverleners die geen toegang hebben tot de KNMP Kennisbank en geen gebruik kunnen maken van de contra-indicatiemodule in hun informatiesysteem, hebben toegang tot de actuele medicatieadviezen via een vrij toegankelijke Engelstalige pdf-file op de KNMP-website (www.knmp.nl, zoekterm 'pharmacogenetic guidelines'). De Nederlandse medicatieadviezen zijn internationaal grotendeels overgenomen door de CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, www.pharmgkb.org).

In de huidige psychiatrische klinische praktijk wordt slechts op indicatie gebruik gemaakt van genotypering. Bij het voorschrijven van psychofarmaca is *therapeutic drug monitoring* (TDM), waarbij geneesmiddelenconcentraties in het bloed bepaald worden, veel gebruikelijker. Voor bepaalde geneesmiddelen, zoals TCA's, lithium en clozapine is de toepassing van TDM van toegevoegde waarde (Hiemke, 2018). Bij het gebruik van deze middelen is bijvoorbeeld de kans op terugval hoger bij lage blootstelling aan het geneesmiddel, of is een goede instelling van de dosis nodig om toxiciteit te voorkomen (met name bij TCAs). TDM heeft echter niet bij alle psychofarmaca meerwaarde. Volgens de laatste update van de Duitse richtlijn over TDM (Hiemke, 2018) is TDM niet noodzakelijk voor sommige SSRI's en SNRI's, waarbij grote interindividuele verschillen in geneesmiddelconcentraties in het bloed resulteren in het ontbreken van een betrouwbaar therapeutisch venster. Voor TDM van psychofarmaca zijn Nederlandstalige monografieën beschikbaar via www.tdm-monografie.org. Men dient zich echter te realiseren dat de TDM adviezen voor psychofarmaca, net als doseringsaanpassingen bij nierfunctiestoornissen, meestal zijn gebaseerd op farmacokinetische (PK) data.

Bijwerkingen kunnen niet alleen optreden door hoge plasmaconcentraties bij therapeutische doseringen op basis van een CYP PM status, maar ook bij therapeutische of lage concentraties op basis van een CYP UM metaboliser status. In het tweede geval spelen waarschijnlijk farmacodynamische factoren een rol. Omdat over de genetische achtergronden van de farmacodynamiek weinig bekend is, is deze vooralsnog buiten deze richtlijn gehouden, maar zal zodra er meer kennis over de klinische toepasbaarheid is, worden meegenomen in de updates van deze richtlijn. De meerwaarde van genotypering als toevoeging aan standaardzorg (met eventueel TDM) in de psychiatrische behandeling is op dit moment binnen de beroepsgroep een punt van discussie en mede aanleiding geweest tot het opstellen van deze richtlijn. Andere veelgestelde vragen waren de onduidelijkheid over hoe genotypering kan worden aangevraagd, naar welke genen moet worden gekeken en hoe de uitslagen moeten worden geïnterpreteerd.

Doel van de richtlijn

Het doel van de richtlijn is het geven van adviezen omtrent het inzetten van genotypering bij psychiatrische patiënten, die psychofarmaca (antipsychotica of antidepressiva) gebruiken of gaan gebruiken, en daarmee bij te dragen aan optimale zorg voor psychiatrische patiënten. De richtlijn gaat niet alleen over farmacogenetica, maar vooral ook over klinische implementatie. Patiënten laten regelmatig via commerciële bedrijven genotyperingen verrichten voor allerlei genen, waar geen klinische relevante wetenschappelijke onderbouwing voor is en voor eiwitten, waar geen doseringsadviezen voor bestaan. Om wildgroei te voorkomen is het belangrijk dat er in deze richtlijn een beschrijving is van de beschikbare klinisch relevante wetenschappelijke onderbouwing wat betreft toepassen van de farmacogenetische doseringsadviezen in psychiatrische patiënten.

Afbakening richtlijn

In deze richtlijn worden adviezen gegeven met betrekking tot CYP-genotypering bij patiënten met een stemmings-, angst-, en/of psychotische stoornis, die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken. Aangezien deze omschrijving van de populatie vrij lang is hanteren wij de kortere omschrijving 'psychiatrische patiënten die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken'.

In deze richtlijn beperken we ons tot variatie in farmacokinetische CYP=enzymen. Op dit moment bevindt het onderzoek naar variatie in bijvoorbeeld transporters en receptoren, zoals b.v. 5-HTTLPR, (farmacodynamiek) zich naar mening van de werkgroep in een te vroeg stadium om concrete aanbevelingen over de farmacodynamiek te geven. Stemningsstabilisatoren en mutaties in eiwitten, die kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen bij gebruik van de anti-epileptica carbamazepine en lamotrigine (die ook als stemningsstabilisator toegepast worden) vallen vooralsnog ook buiten deze richtlijn. Mogelijk worden deze onderwerpen bij een herziening van de richtlijn wel meegenomen.

Om welke psychofarmaca gaat het?

Vanuit de werkgroep farmacogenetica van de KNMP zijn medicatieadviezen opgesteld voor verschillende groepen psychofarmaca, waaronder de antidepressiva en antipsychotica, waarbij soms wordt aangeraden de dosering aan te passen of om een ander middel te kiezen. Deze middelen worden voorgeschreven bij patiënten met depressieve stoornissen, angststoornissen, psychotische stoornissen (bijvoorbeeld schizofrenie of delier) en vele andere aandoeningen. In Nederland hebben in 2016 1.029.972 mensen antidepressiva en 321.199 mensen antipsychotica gebruikt (GIP Databank, Zorginstituut Nederland). Bij ongeveer één op de drie patiënten faalt de therapie door bijwerkingen of ineffectiviteit (Bauer, 2002; SBU, 2004).

Medicatieadviezen zijn beschikbaar voor (www.kennisbank.knmp.nl):

- Antidepressivum: amitriptyline, citalopram, clomipramine, doxepine, escitalopram, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline, venlafaxine.
- Antipsychoticum: aripiprazol, haloperidol, pimozide, zuclopentixol.

Er is (momenteel) onvoldoende/geen onderbouwing voor een advies voor aanpassing van de therapie op basis van farmacogenetica voor (www.kennisbank.knmp.nl):

- Antidepressivum: duloxetine, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, moclobemide.
- Antipsychoticum: clozapine, flufenazine, flupentixol, olanzapine, quetiapine, risperidon, paliperidon.

Bij updates van de richtlijn zal deze informatie, indien dan wel voor handen worden toegevoegd.

Wat zijn de belangrijkste en voor de patiënt relevante uitkomstmaten?

De relevante uitkomstmaten zijn de prevalentie en de ernst van de bijwerkingen en de klinische effectiviteit van de behandeling.

In aanvulling op de richtlijn is een budget-impact-analyse uitgevoerd, waarin de benodigde investeringen van de aanbevolen werkwijze over het al dan niet toepassen van farmacogenetica in de psychiatrie wordt geschat.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle voorschrijvers en verstrekkers van antidepressiva en antipsychotica, zoals psychiaters, huisartsen, geriateren, neurologen, specialisten ouderengeneeskunde, internisten, klinisch farmacologen en (ziekenhuis)apothekers. De werkgroep is zich ervan bewust dat de in deze richtlijn opgenomen adviezen vooral

aansluiten bij de tweede of derde lijn. Wel kunnen professionals uit de eerste lijn kennisnemen van de inhoud van de richtlijn en kan de inhoud worden meegenomen in de overwegingen van de huisarts of apotheker om al dan niet te genotyperen. Voor de huisartsen geldt dat de NHG op eigen initiatief al een standpunt farmacogenetica heeft uitgebracht. Voor de apothekers zijn er natuurlijk de al langer bestaande KNMP doseringsadviezen. Deze adviezen gaan uit van veelal farmacokinetische studies. De opzet van deze richtlijn Farmacogenetica in psychiatrie was om te evalueren wat de klinisch relevante wetenschappelijke onderbouwing is voor de beschikbare doseringsadviezen van de KNMP en de CPIC en aanbevelingen te doen die toepasbaar zijn voor de clinicus practicus bij het behandelen van psychiatrische patienten met psychofarmaca.

Voor patiënten staat informatie op www.apotheek.nl en zal er informatie voor www.thuisarts.nl worden ontwikkeld (deels al informatie beschikbaar).

Definities en begrippen

Wat zijn de belangrijkste definities die in deze richtlijn gebruikt worden?

Farmacogenetica:	de studie van de relatie tussen variaties in de DNA-sequentie en de medicatierespons (EMEA/CHMP/ICH/437986/2006).
CYP-enzymen:	Cytochroom-P450-enzymen die betrokken zijn bij de metabolisatie van allerlei geneesmiddelen.
TDM:	Therapeutic Drug Monitoring, het bepalen van bloedspiegels van geneesmiddelen om op grond hiervan de dosering te bepalen.
PM:	Trage metaboliseerder (Poor Metabolizer), persoon met een afwezige of zeer lage enzymactiviteit ten gevolge van genetische varianten voor een specifiek metaboliserende enzym.
IM:	Intermediaire metaboliseerder (Intermediate Metabolizer), persoon met een lage enzymactiviteit ten gevolge van een genetische variant voor een specifiek metaboliserende enzym.
EM/NM:	Normale metaboliseerder (Extensive /Normal Metabolizer), persoon met een normale enzymactiviteit. In een recent consensusartikel (Caudle, 2017) wordt voorgesteld om deze term te wijzigen in Normal Metabolizers (NM) en dit is ook gewijzigd op de CPIC doseringsadviezen (www.cpicpgx.org).
UM:	Ultrasnelle metaboliseerder (Ultrarapid Metabolizer), persoon met een heel hoge enzymactiviteit ten gevolge van genetische varianten voor een specifiek metaboliserende enzym.

Literatuur

- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry*. 2002;3(2):69-86. Review. PubMed PMID: 12479080.
- Altar CA, Carhart J, Allen JD, et al. Clinical Utility of Combinatorial Pharmacogenomics-Guided Antidepressant Therapy: Evidence from Three Clinical Studies. *Mol Neuropsychiatry*. 2015;1(3):145-55. doi: 10.1159/000430915. Epub 2015 Jul 31. PubMed PMID: 27606312; PubMed Central PMCID: PMC4996033.
- Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, Scott SA, Rehm HL, Williams MS, Klein TE, Relling MV, Hoffman JM. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet*

Med. 2017 Feb;19(2):215-223. doi: 10.1038/gim.2016.87. Epub 2016 Jul 21. PubMed PMID: 27441996; PubMed Central PMCID: PMC5253119.

EMA/CHMP/ICH/437986/2006. Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories E15 (ICH 15). Approved by CHMP in november 2007.

Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9-62. doi: 10.1055/s-0043-116492. Epub 2017 Sep 14. Erratum in: *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1-02):e1. PubMed PMID: 28910830.

Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H., Rongen RA, van Schaik RH, Schalekamp T, Touw DJ, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VH, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics: from bench to byte-an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):662-73

Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, Grandia L, Mulder H, Touw DJ, de Boer A, Conemans JM, Egberts TC, Klungel OH, Koopmans R, van der Weide J, Wilffert B, Gochelaar HJ, Deneer VH. Pharmacogenetics: from bench tot byte. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(5):781-7 Erratum in: *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(1):175

SBU rapport Swedish Research Council. Treatment of depression, a systematic review. ISBN 91-87890-87-9, 91-87890-887, 91-87890-94-1 2004.

Zorginstituut Nederland/ GIPdatabank [Internet]. Cited 2018 Nov 16. Available from: <https://www.gipdatabank.nl/>
www.cpicpgx.org

Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Uiterlijk in 2023 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. Voorzien wordt dat een snelle update noodzakelijk zal zijn gezien het feit dat er al nieuwe studies (onderweg) zijn.

De NVvP is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke voor de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

Autorisatie

De richtlijn wordt ter autorisatie/accordering voorgelegd aan:

- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP);
- MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid;
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG);
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV);
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA);
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC);
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP);

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd procesmatig ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl). Adviseurs van het Kennisinstituut hebben ook op methodologisch gebied advies gegeven over de knelpuntanalyse, de conclusies van de literatuursamenvattingen van module 1 en module 3, en hebben de budget-impact-analyse uitgevoerd. De ontwikkeling van deze richtlijn is gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2016 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met een psychiatrische aandoening en een

vertegenwoordiger van MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaringen

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
R. van Westrheden	Werkgroepvoorzitter Psychiater & Klinisch Farmacoloog Parnassia Groep en Universiteit Maastricht	<p>Instigator en principal Investigator Polikliniek Farmacogenetica Parnassia Groep Amsterdam</p> <p>Co-chair Task Force Genetically-guided therapy EnGage project (H2020 funded project)</p> <p>Voorzitter PGx-PSY consortium (internationaal consortium voor samenwerking op gebied van Farmacogenetica in de psychiatrie)</p> <p>Docent Psyfar (betaald) Consultant Chipsoft (betaald)</p> <p>Bestuurslid Commissie Onderwijszaken Nederlandse Vereniging Klinische Farmacologie & Biofarmacie (onbetaald)</p> <p>Expert en tutor voor NVvP, expertgroep Module Psychofarmacologie onder andere onderdeel Farmacogenetica ontwikkeld (onbetaald)</p> <p>Docent Schola Medica nascholing huisartsen in opleiding (betaald)</p> <p>Guest lecturer NIHES</p>	Geen	Er is tijdens de eerste commentaarron de besloten dat dr. R. van Westrheden niet meer mee zal schrijven aan de organisatie van zorg module, dit gezien de betaalde consultantfuncties bij Chipsoft en het feit dat ook de verslaglegging in het EPD onderwerp is in betreffende module. Na de eerste commentaarfase is de betreffende module n.a.v. het commentaar herschreven.

		Erasmus MC, Guest Lecturer Minor Genetica in de Maatschappij Erasmus MC (betaald) Spreker diverse nascholingen (Nederlands Farmaceutisch Genootschap, Benecke, PsyQ, Service Apotheek, Lemion, Prelum, Medilex, betaald)		
T.K. Birkenhäger	Psychiater zorglijn depressieve stoornissen Erasmus MC (0,8fte), plaatsvervangend opleider psychiatrie Erasmus MC, psychiater Capri, universiteit Antwerpen (0,1 fte)	Geen	De zorglijn depressie krijgt een unrestricted grand voor het lopende ECT-onderzoek van Lundbeck BV.	Geen. Lundbeck is een farmaceutische bedrijf, maar de sponsoring gaat niet over onderzoek binnen de farmacogenetica
W.J.G. Hoogendijk	Hoofd afdeling Psychiatrie, Erasmus MC te Rotterdam	Adviseur Stichting Mind-korrelatie Lid ZonMw cie Goed gebruik geneesmiddelen Lid European Research Council Spreker/voorzitter symposia	Geen	Geen
P.R. Doornebal-Bakker	(niet vermeld)	Lid van de Commissie Wetenschappelijke Activiteiten (CWA) van de NVvP (onbetaald) Expert voor NVvP, expertgroep Module Schizofrenie (onbetaald)	Generieke Module "Bijwerkingen door geneesmiddelen voor psychiatrische aandoeningen" Ik ben een van de twee projectleiders Fondsengeld EUR 300k. Al het geld is ten dienste van deze generieke module. Ik heb zelf geen geld. Farmacogenetica is geen onderdeel van deze module, monitoring wel. Lezing 31 mei bij de expertmeeting georganiseerd door Lundbeck. Onderwerp staat los van Lundbeck dus geen	Geen, geen commercieel belang bij generieke module. Lezing niet gerelateerd aan onderwerp richtlijn.

			belangenverstrengeling	
T. van Gelder	Hoogleraar Klinische Farmacologie Erasmus MC. Internist-nefroloog en internist-klinisch farmacoloog in Erasmus MC	Voorzitter NVKFB (onbetaald) President-elect van IATDMCT (onbetaald) Personalized Medicine, Goed Geneesmiddelen, Grote Klinische Trials (vacatiegelden) Voorzitter Geneesmiddelencommissies Erasmus MC (onbetaald)	Lid Novartis Transplantation Advisory Board Chiesi: Onderzoek naar variabiliteit bij verschillende formuleringen van tacrolimus na niettransplantatie ZonMW: onderzoek naar de farmacokinetiek van verschillende anti-psychotica bij kinderen met autisme en gedragsstoornis	Geen (belangen niet gerelateerd aan onderwerp van de richtlijn).
R.H.N.van Schaik	Hoogleraar Farmacogenetica Europees specialist Laboratoriumgeneeskunde	Lid werkgroep farmacogenetica KNMP (betaald) Voorzitter ESPT (European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy PI Eu-PIC H20202 project	-	Geen
P. M. Bet	Ziekenhuisapotheker/ klinisch farmacoloog bij VUMC. Onderzoeker bij de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA)	Voorzitter special interest groep psychiatrie vd NVZA (onbetaald, tot eind 2017) Lid vd expertgroep geneesmiddelenbeleid GGZ Nederland (onbetaald, tot eind 2017) Spreker diverse nascholingen in de psychiatrie (Benecke, Psyfar/Prelum, SCEM Service Apotheek, betaald)) Docent Scola Medica nascholing huisartsen in opleiding (betaald) Expert en tutor voor NVvP, expertgroep Module Psychofarmacologie (onbetaald, tot eind 2017)	Deelname aan de NESDA onderzoeksgroep. De NESDA-structuur heeft vele geldschietters, waarvan het merendeel door de overheid en universiteiten. Daarnaast vele subsidies binnengehaald voor specifieke projecten. Persoonlijk geen gesubsidieerde projecten Twee goede vrienden werken voor diverse farmaceutische industrieën op het terrein van geneesmiddelen	Geen In NESDA wordt onderzoek gedaan naar het beloop van depressie en angst. Er is ook farmacogenetica onderzoek naar antidepressiva gedaan en er wordt gekeken of dat voortgezet kan worden.

			productie, MDL en COPD	
E.J.F. Houwink	Huisarts, Huisartsenmaastricht.nl 0.4 ft (betaald) Postdoc onderzoeker VUmc Kinisch genetica, sectie community genetics (betaald) Docent-onderzoeker (farmaco)genetica in de eerstelijnszorg, Public Health en eerstelijns geneeskunde (PHEG), LUMC	Postdoc-onderzoeker LUMC PI primarycaregenetics.org, GenEquip project, Klinische genetica, sectie community genetics (betaald) Hoofddocent Huisartsenopleiding Nederland, Tweedaagse Preventie&Genetica. Werkgroep Farmacogenetica KNMP (betaald) Kwaliteitscommissie Huisartsenpost MUMC, Maastricht (betaald) Prenatale kwaliteitscommissie MUMC, Maastricht (betaald) Voorzitter Webredactie Huisartsengenetica.nl, erfocentrum	-	Geen
M.J.M.van Weelden	Apotheker, werkzaam voor apotheek Ermel Centrum, apotheek Ermel GZc en apotheek De Berk. Tevens eigenaar van deze apotheken	Lid codecommissie Gedragscode Medische Hulpmiddelen (onbetaald) Lid van Adviesraad en tevens Moderator van de "Pharma Cursus" van de SIR, het institute for Pharmacy Practice and Policy; betaald Lid Bestuur Stichting Stolp, Betaald Lid congrescommissie van KNMP met tot doel om een congress te organiseren in het voorjaar 2017 over genotypering	Ik ben geen lid van een adviescommissie die in dienst is van een bedrijf dat opereert op het gebied waar het advies/richtlijn zich op richt. Ik heb belang bij de aandelen in mijn eigen apotheek. Privé vermogen dat in aandelen is belegd is onder beheer bij derden.	Geen
L. Stophorst	Beleidsadviseur	-	-	Geen
P. Ulrich	Bestuurslid bij: <ul style="list-style-type: none"> Stichting Borderline Stichting Zelfbeschadiging Stichting Orion 	Kaderlid Mind Platform Psychische Gezondheid	-	Geen
A. Kamperman (geen werkgroep lid)	UD Erasmus C, afdeling psychiatrie	Geen	Geen	Geen
S. Persoon	Adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten	Gastvrijheidsaanstelling afdeling Revalidatie Academisch Medisch	Geen, Promotieonderzoek werd	Geen

		Centrum, Amsterdam, in verband met promotietraject. Project: Physical fitness to improve fitness and combat fatigue in patients with multiple myeloma or lymphoma treated with high dose chemotherapy. April 2018-september 2018: Docent Team Technologie, Fontys Paramedische Hogeschool. Begeleiden van studenten bij afstudeerstages. Max 1 dag in de week, betaald.	gefinancierd door KWF, financier had geen invloed op uitkomsten onderzoek of op huidige werkzaamheden .	
M. Moret-Hartman	Adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten		Getrouwd met praktijkhoudend huisarts	Geen

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door deelname van een vertegenwoordiger van het MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid in de werkgroep. De conceptringrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de MIND Landelijk platform psychische gezondheid en Stichting Borderline.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De implementatietabel is opgenomen als bijlage bij de afzonderlijke modules.

Werkwijze

Leeswijzer

De conceptringrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdttekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseurs de knelpunten. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door zorgverzekeraar CZ, de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, het Bijwerkingencentrum Lareb, de Nederlandse Vereniging van de Klinisch Geriaters, de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers en het Nederlandse Huisartsen

Genootschap via een Invitational conference. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

De werkgroep stelde uitgangsvragen op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse en inventariseerde vervolgens per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn. Daarbij werd zowel naar gewenste als ongewenste effecten (bijwerkingen) gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal, belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch relevant vond.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht, door 2 onafhankelijke onderzoekers (RvW en AK), naar bestaande buitenlandse websites en systematische reviews. Daarna werd op 31 oktober 2016 met specifieke zoektermen breed gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases: Medline (via OVID), Embase (via Embase.com), de Cochrane Library (via Wiley), Web of Science, PsychINFO (via OVID) en Google Scholar. Een update van de search heeft plaatsgevonden op 6 december 2017. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De brede literatuursearch (inclusief update) leverde 5298 unieke treffers op. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. De zoekstrategie is op te vragen bij de richtlijndatabase.

De voorzitter en de universitair docent van het Erasmus Medisch Centrum selecteerden de uit de search gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvragen te beantwoorden.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de *Risk of Bias* (RoB)-tabellen. De gebruikte RoB-instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: Cochrane – voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek en ACROBAT-NRS – voor observationeel onderzoek.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidence-tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none">er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none">er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig

	onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Formulieren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gewenste en ongewenste effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gewenste en ongewenste effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje Overwegingen.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

Formulieren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gewenste en ongewenste effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in (de module Randvoorwaarden of de bijlage Randvoorwaarden (opgenomen onder aanverwante producten)).

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn is overwogen om interne kwaliteitsindicatoren te ontwikkelen om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de richtlijn aangezien de NVvP op dit moment geen plannen heeft om de indicatoren te gaan gebruiken in hun kwaliteitsbeleid.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd tweemaal aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnen database.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html. 2012.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Module 1 Waarde van CYP450-genotypering bij psychiatrische patiënten die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken

Uitgangsvragen

- 1a. Wat is de waarde van CYP450-genotypering ten opzichte van standaardzorg met of zonder therapeutic drug monitoring (TDM) voor psychiatrische patiënten die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken?
- 1b. Wat is de optimale timing van het inzetten van de CYP450-genotypering bij patiënten die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken?

Inleiding

Bij het voltooiën van het Human Genome Project (Collins, 2001) 18 jaar geleden werd voorspeld dat het volledig in kaart brengen van het menselijk DNA zou leiden tot een revolutie in de farmacotherapie. Die revolutie heeft echter (nog) niet plaatsgevonden. Voor enkele geneesmiddelen is een associatie gevonden tussen polymorfisme (het voorkomen van varianten) in genen die coderen voor metaboliserende of transporterende eiwitten of voor geneesmiddelreceptoren enerzijds en de werking van het geneesmiddel anderzijds (Weinshilbaum, 2002). Het toepassen van die genetische informatie bij de keuze voor een geneesmiddel of de dosis van een specifiek geneesmiddel is echter nog zeer beperkt (Fabbri, 2016). Veel antidepressiva en antipsychotica worden slechts door een beperkt aantal cytochroom-P450-enzymen gemetaboliseerd. Het bepalen of een patiënt een genvariant van deze CYP-enzymen heeft die tot afwijkende activiteit leidt (genotypering), zou de behandelaar dus kunnen ondersteunen in de keuze voor medicatie bij patiënten die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken.

In de huidige psychiatrische praktijk wordt genotypering nog niet vaak ingezet, en als het wel wordt ingezet, dan vaak bij patiënten die bijwerkingen of onvoldoende effect ondervinden bij het gebruik van psychofarmaca. Dit gebeurt maar bij een klein aantal gebruikers. De vraag is of genotypering voor het starten met de medicatie leidt tot de keuze van een geschikter geneesmiddel, zodat de patiënt minder bijwerkingen of meer effectiviteit zal ervaren.

In deze module wordt gefocussed op genotypering van de cytochroom-P450-enzymen CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 en CYP3A4. Op dit moment bevindt het onderzoek naar variatie in bijvoorbeeld transporters en receptoren (farmacodynamiek) zich naar mening van de werkgroep in een te vroeg stadium om concrete aanbevelingen over de farmacodynamiek te geven. Mutaties in eiwitten die kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen bij gebruik van de anti-epileptica carbamazepine en lamotrigine (die ook als stemmingsstabilisator toegepast worden) worden vooralsnog ook niet meegenomen. Zie ook de module 'Keuze van te genotyperen CYP450-enzymen' voor een toelichting op de gekozen enzymen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematisch literatuuronderzoek verricht naar de volgende zoekvragen:

1 a. Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van genotypering in vergelijking met standaardzorg met of zonder TDM bij psychiatrische patiënten die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken?

P (Patiënten): patiënten die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken
I (Interventie): genotypering op cytochroom-P450-enzymen CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 en CYP3A4
C (Comparison): standaardzorg met of zonder TDM
O (Outcomes): klinische vooruitgang, bijwerkingen

1b. Leidt genotypering voorafgaand aan starten met een psychofarmakon tot een beter klinisch effect bij patiënten die antidepressiva of antipsychotica gaan gebruiken in vergelijking met standaardzorg waarbij patiënten starten met medicatie en genotypering (eventueel) wordt uitgevoerd bij het optreden van bijwerkingen of uitblijven van effectiviteit?

P (Patiënten): patiënten die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken
I (Interventie): genotypering van cytochroom-P450-enzymen CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4 voor de start met een psychofarmakon
C (Comparison): standaardzorg en genotypering bij bijwerkingen en/of ineffectiviteit
O (Outcomes): klinische vooruitgang, bijwerkingen

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte klinische vooruitgang en bijwerkingen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten, zoals vooraf gedefinieerd bij het opstellen van de zoekstrategie.

De werkgroep definieerde een verschil van 20% verandering in score op onderstaande meetinstrumenten/schalen als klinisch relevant:

Klinische vooruitgang

* Stemmingstoornissen: *Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS).*

* Psychotische stoornissen: *Positive and negative Symptom Scale (PANSS) en Brief psychiatric Rating Scale (BPRS).*

* Angst: *Yale- Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS).*

Bijwerkingen

Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), Antidepressants Side Effect Check List (ASEC).

Ook een klein effect in termen van remissie werd beoordeeld als klinisch relevant (relatief risico (RR) = 1,5 bij een dichotome uitkomst).

Zoeken en selecteren (Methode)

De zoekstrategie is beschreven in de algemene verantwoording van de richtlijn. Voor deze module werden studies geselecteerd op grond van de volgende criteria: Systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde

zoekstrategie beschikbaar en beoordeling van de *risk-of-bias*) of gerandomiseerde, quasi-gerandomiseerde of prospectieve observationele studies waarin een vergelijking is gemaakt tussen genotypering van tenminste één van de genoemde enzymen en standaardzorg of TDM bij psychiatrische patiënten die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken. Daarnaast moest tenminste één van de bovengenoemde uitkomstmaten zijn geïnccludeerd.

Op basis van titel en abstract werden 90 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden 85 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). Daarna is nog één artikel geëxcludeerd. Deze vijfde studie betrof een systematische review en meta-analyse die overlapte met de overige geïnccludeerde studies en geen nieuwe studies vermeldde (Altar, 2015). Deze meta-analyse is daarom niet meegenomen in de literatuuranalyse. Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse over de waarde van genotypering (vraag 1, zie Flowchart UV1a). De belangrijkste studiekenmerken en resultaten van deze inclusies zijn weergegeven in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias-tabellen.

Er zijn geen studies gevonden waarin een vergelijking is gemaakt tussen genotypering en TDM (vraag 1a), of tussen genotypering voorafgaand aan de start van medicatie versus genotypering pas na het optreden van bijwerkingen of ineffectiviteit (vraag 1b, zie Stroomdiagram 1b).

PICO 1: Genotypering versus standaardzorg/ therapeutic drug monitoring (TDM)

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er zijn vier studies (Hall-Flavin, 2012; Hall-Flavin, 2013; Winner, 2013; Singh, 2015) gevonden naar het effect van genotypering in vergelijking met standaardzorg (niet verder gespecificeerd). In deze studies zijn in totaal 577 patiënten met een depressieve stoornis geïnccludeerd. Winner (2013) en Singh (2015) beschrijven de resultaten van gerandomiseerde studies. De studies van Hall-Flavin (2012, 2013) beschrijven de resultaten van prospectieve observationele cohortstudies. Er werden geen studies gevonden waarin de zoekvraag is onderzocht bij patiënten met een angststoornis of een psychotische stoornis.

In drie studies is gebruik gemaakt van de Genesight-test (Winner, 2013; Hall-Flavin, 2012; Hall-Flavin, 2013) en één studie gebruikte de CNSDose (Singh, 2015). De gebruikte Genesight-test was een combinatie-test voor allelvarianties in vijf genen: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, het serotoninetransporter gen (SLC6A4) en serotoninereceptor 2A (HTR2A).

Hall-Flavin (2012) was de eerste die onderzocht of het gebruik van farmacogenetische informatie (Genesight-test) winst opleverde voor de klinische uitkomst van depressieve patiënten (MDD; Major depressive disorder) in een prospectieve pilotstudie (Genesight-I-studie). Volwassenen tussen 25 en 75 jaar met door psychiaters vastgesteld MDD en een minimumscore van 14 op de HAMD-17 werden geïnccludeerd. Exclusiecriteria waren andere psychiatrische ziekten zoals een bipolaire stoornis, schizofrenie en schizo-affectieve stoornis. De patiënten werden verdeeld in twee groepen: één groep waarin de patiënten behandeld werden met standaardbehandeling (n=22) en een groep waarin de patiënten behandeld werden op basis van een farmacogenetische screening met een daaraan gekoppeld medicatieadvies (interventiegroep, n=22). Op basis van de

farmacogenetische screening voor CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, SCL6A4 en HTR2A werd voor elke patiënt een indeling gemaakt van 26 psychotrope medicijnen in 3 klassen: 1) normaal gebruik; 2) gebruik voorzichtig en 3) gebruik zeer voorzichtig en met monitoring.

De ernst van depressieve stoornis werd gemeten met de HAMD-17 over een behandeltraject van 8 weken, middels telefonische interviews. Therapietrouw werd niet meegenomen. Zeven patiënten werden uit de uiteindelijke analyse gelaten in verband met ontbrekende gegevens (vier in de interventiegroep versus drie in de standaardzorg groep). Naast farmacotherapie ondergingen alle patiënten ook psychotherapie (type niet gespecificeerd). Het ging om patiënten met een chronische aandoening, die gemiddeld meer dan vijf verschillende psychotropica gebruikt hadden aan het eind van de studie.

De studie was gesponsord door de industrie (AssureRx Inc.) en twee auteurs waren op het moment van opzet (design) van de studie nog in dienst van de Mayo-kliniek, maar kwamen tijdens de looptijd van de studie in dienst van AssureRx.

Hall-Flavin (2013) verrichtte een tweede prospectief cohortonderzoek met 227 depressieve patiënten (Genesight-II-studie). De studie kwam voor een groot deel overeen met de eerste studie: De diagnose depressieve stoornis was bij patiënten gesteld door een psychiater en dezelfde exclusiecriteria werden gehanteerd als in de Genesight-I-studie. De diagnose werd net als bij Hall-Flavin (2012) ondersteund door een HAMD-17 score van minimaal 14. Dit keer ging het om patiënten tussen 18 en 72 jaar met een depressieve stoornis. Ook hier werd een farmacogenetische advies gegeven in de vorm van een adviespanel met een indeling van 26 psychotropica in drie klassen: 1) normaal; 2) gebruik voorzichtig en 3) gebruik zeer voorzichtig met monitoring.

De uitkomstmaat in de studie was de HAMD-17 over een behandeltraject van 8 weken. Het aantal drop-outs was groot, 20 patiënten in de met standaardzorg behandelde groep en 32 patiënten in de interventiegroep. Drieënnegentig (82%) patiënten uit de groep die standaardzorg ontving en 72 (63%) patiënten uit de interventiegroep bleven tot het eind in de studie. Helaas had deze studie dus behalve een groter aantal patiënten, dezelfde bezwaren als de Genesight-I-studie: het ging om patiënten met een chronische aandoening, die ook behandeld werden met psychotherapie en de studie werd gesponsord door de industrie.

De derde studie met het Genesight-panel in depressieve patiënten was een dubbelblind gerandomiseerde studie (Winner, 2013). Standaardzorg (n=25) is hierin vergeleken met een farmacogenetische advies gebaseerd op genotypering (interventiegroep; n=26). Artsen kregen bij start van studie een farmacogenetisch advies. De patiënten en onderzoekers die de vragenlijsten afnamen waren geblindeerd voor het advies. Binnen twee weken werd de antidepressieve medicatie aangepast. Het klinisch effect werd gemeten met de HAMD-17, QIDS-SR- en QIDS-CR-vragenlijsten gedurende 10 weken. De resultaten (gemiddelden van scores en standaarddeviaties) zijn alleen in een figuur weergegeven. Alle auteurs waren werkzaam voor de industrie (AssureRx Health, Inc.).

Singh (2015) gebruikte de CNSDose, een test op polymorfismen van CYP2D6, CYP2C19, ABCC1 en ABCB1. Deze 12 weken durende, dubbelblinde gerandomiseerde studie was door de industrie gesponsord (de enige auteur is lid van de raad van bestuur van

CNSDose, een biotechnologiebedrijf waar de patiënten en artsen genotypering uit kunnen laten voeren). De voorschrijver was niet geblindeerd. Bij alle patiënten (n=152) werden de CNSDose-test gedaan. Bij de helft van de patiënten ontving de voorschrijver een doseringsadvies (interventiegroep). De HAMD-17 werd na 12 weken gemeten. De auteur heeft geen gemiddelden en standaarddeviaties voor deze uitkomstmaat gerapporteerd, maar alleen aangegeven hoeveel patiënten in remissie waren gekomen (HAMD-17≤7). In deze studie is niet gespecificeerd hoe het doseringsadvies precies tot stand kwam.

Resultaten

Klinische vooruitgang

Tussentijdse evaluatie op week 2 en week 4 liet geen verschil zien in klinische parameters (HAMD) tussen patiënten die werden behandeld op basis van een farmacogenetisch advies en patiënten die de standaardbehandeling ontvingen (Hall-Flavin, 2012). Na 8 weken was de afname van de ernst van de depressieve stoornis groter in de groep patiënten die behandeld werd op basis van farmacogenetisch advies (30,8% afname van HAMD-17-score) in vergelijking met de groep patiënten die standaardzorg kreeg (18,2% afname van HAMD-17-score, $p=0,04$).

Hall-Flavin (2013) rapporteerde dat er na acht weken een grotere reductie was van de depressieve klachten wanneer met behulp van genotypering farmacotherapie was voorgeschreven (interventiegroep: 46,9% afname in score op de HAMD-17 versus 29,9% afname in de score op deze vragenlijst in de standaardzorggroep, $p<0,01$). Het responspercentage, gedefinieerd als >50% afname van score, was ook hoger in de interventiegroep dan in de standaardzorggroep, respectievelijk 44,4% versus 23,7%, (odds ratio (OR)=2,58 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,33 tot 5,03). Overeenkomstige resultaten werden gevonden voor het percentage patiënten met remissie (gedefinieerd als een score van kleiner of gelijk aan 7 op de HAMD-17), interventiegroep: 26,4%, standaardzorggroep: 12,9%; OR=2,42, 95%BI 1,09 tot 5,39, $p=0,03$.

Ook in de studie van Winner (2013) was er na tien weken een grotere verbetering van depressieve klachten: in de interventiegroep was er 30,8% verbetering in de HAMD-17 tegen 20,7% verbetering in de standaardzorggroep, maar dit verschil was niet statistisch significant ($p=0,28$). Ook werden er geen statistisch significante verschillen in respons en het percentage patiënten met remissie gevonden: Responspercentage OR=2,14; 95%BI= 0,59 tot 7,69. Met de gerapporteerde gegevens (9 van de 25 cases in de interventiegroep en 5 van de 24 cases in de controlegroep, 1 uitvaller in beide groepen) komen we op een relatief risico van 1,73 (95%BI = 0,68 tot 4,42). Voor het percentage patiënten met remissie werd een OR van 2,75 (95%BI = 0,48 tot 15,80) gerapporteerd. Met de gerapporteerde gegevens (5 van de 25 cases in de interventiegroep en 2 van de 24 cases in de controlegroep) kan ook weer het relatief risico berekend worden: 2,4 (95%BI =0,51 tot 11,21). Remissie is hier gedefinieerd als een eindscore op HAMD-17 van kleiner of gelijk aan 7. Winner (2013) rapporteerde verder dat de interventiegroep gemiddeld 27,6% vooruit was gegaan op de QIDSC-16 en de standaardzorggroep 22,1%, dit verschil was niet statistisch significant.

In de studie van Singh (2015) hadden de patiënten met een doseringsadvies gebaseerd op genotypering na 12 weken een percentage patiënten met remissie van 72%, tegen

28% van de patiënten in de standaardzorggroep. Remissie werd gedefinieerd als een eindscore op de HAMD-17 van kleiner of gelijk aan 7. Dit suggereert een 2,52 grotere kans op remissie (95%BI = 1,71 tot 3,73, $p < 0.01$) als genotypering wordt verricht ten opzichte van farmacotherapie zonder genotypering. De number needed to genotype was 3 (95%BI = 1,7 tot 3,5).

Bijwerkingen

Er zijn geen vergelijkende studies gevonden waarin de effectiviteit van genotypering is onderzocht ten opzichte van standaardzorg of TDM met betrekking op bijwerkingen, gemeten met de vooraf gespecificeerde relevante uitkomstmaten.

Bewijskracht van de literatuur

Gerandomiseerde gecontroleerde studies beginnen volgens GRADE bij een hoge bewijskracht en observationele onderzoeken beginnen bij een lage bewijskracht. Alhoewel het mogelijk is om bij observationele studies in bepaalde gevallen de bewijslast op te waarderen (bijvoorbeeld bij een sterke associatie of bij dosis-responsrelatie, mits er geen redenen zijn om af te waarderen), komt dit niet vaak voor. In de twee observationele studies die geïnccludeerd zijn in deze literatuursamenvatting is er gezien de *risk-of-bias* (zie *risk-of-bias* tabel) wel reden om af te waarderen (naar niveau 'zeer laag') en is opwaarderen dus niet aan de orde.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat klinische vooruitgang zoals bepaald als dichotome uitkomstmaat remissie is met één niveau verlaagd gezien de imprecisie (beperkt aantal geïnccludeerde patiënten, geen powerberekening), en met één niveau gezien de *risk-of-bias* (geen blinding van de behandelaar, en zeer beperkte weergave van de resultaten). Het feit dat de studies gesponsord zijn, is *an sich* geen reden om te downgraden. Het uiteindelijke niveau is laag.

Wegens het ontbreken van data kan de bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen niet worden gegradeerd.

Conclusies

Laag GRADE	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat farmacogeneticageleide behandeling met antidepressiva leidt tot een grotere kans op remissie van depressieve symptomen en betere behandelrespons dan de standaardzorg.</p> <p>Bij de behandeling op basis van farmacogenetica werden de patiënten ingesteld op basis van de uitslagen van genotypering van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6. Er werden ook farmacodynamische genen bepaald maar deze vallen buiten de scope van deze richtlijn.</p> <p><i>Bronnen: Hall-Flavin, 2012; 2013; Singh, 2015; Winner, 2013)</i></p>
-------------------	---

- GRADE	<p>Er zijn geen studies gevonden waarin het effect van behandeling op basis van farmacogenetica is vergeleken met standaardzorg met of zonder TDM bij psychiatrische patiënten die antipsychotica (gaan) gebruiken.</p>
-------------------	---

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden waarin het effect van behandeling op basis van farmacogenetica op het optreden van bijwerkingen is vergeleken met standaardzorg bij psychiatrische patiënten die antidepressiva (gaan) gebruiken.
--------------------	---

PICO 2: Timing van genotypering

Beschrijving studies

Er zijn geen studies gevonden.

Resultaten

Er zijn geen studies gevonden.

Conclusie

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden waarin genotypering voorafgaand aan starten met een psychofarmakon is vergeleken met standaardzorg waarbij patiënten starten met medicatie en genotypering (eventueel) wordt uitgevoerd bij het optreden van bijwerkingen of uitblijven van effectiviteit. Dit geldt zowel voor patiënten die antidepressiva als antipsychotica gebruiken.
--------------------	--

Overwegingen

Waarde van genotypering

Er zijn enige aanwijzingen dat genotypering een grotere kans op remissie en betere behandelrespons geeft bij behandeling van depressieve patiënten met antidepressiva. Echter het aantal prospectieve klinische studies waarin de waarde van een farmacogeneticageleide behandeling is onderzocht in vergelijking met standaard farmacotherapiebehandeling, is beperkt en de beschikbare studies hebben methodologische beperkingen. De vier geïncludeerde studies waren allemaal gesponsord door de industrie die de farmacogenetische test maakt. Er zijn geen studies gevonden waarin is gekeken naar de toegevoegde waarde van een farmacogenetische bepaling in aanvulling op de bestaande praktijk waarbij - bij sommige medicatie - een grote rol is weggelegd voor TDM. Er werden daarnaast ook geen prospectieve studies gevonden waarbij genotypering voorafgaand aan starten met een psychofarmakon bij patiënten met een angst- en/of psychotische stoornis is vergeleken met de situatie waarin medicatie wordt gestart en (eventueel) bij bijwerkingen of onvoldoende respons op de medicatie genotypering wordt uitgevoerd.

Ondanks de beperkte onderbouwing uit de literatuur is de werkgroep van mening dat genotypering in een aantal situaties wel zinvol kan zijn. Ook als genotypering niet leidt tot een verbetering bij de hele groep patiënten, kan het wel wenselijk zijn de medicatie van een individuele patiënt met een verhoogd risico op bijwerkingen of ineffectiviteit door een bepaald genvariant aan te passen. De werkgroep is van mening dat het inzetten van genotypering zinvol kan zijn bij patiënten met ernstigere bijwerkingen dan verwacht of bij onvoldoende effectiviteit van farmacotherapie waarbij er een reële kans is dat dit te maken heeft met een afwijking in enzymen. Ongeveer 5 tot 10% van de

mensen met een Noordwest-Europese achtergrond is bijvoorbeeld trage metaboliseerder voor CYP2D6 (Nealsy 2009), waardoor er geen CYP2D6 enzymactiviteit is en sommige geneesmiddelen niet goed gemetaboliseerd worden.

Voor CYP2D6 en CYP2C19 zijn al geruime tijd medicatieadviezen beschikbaar. De Kennisbank van de KNMP maakt voor de opgestelde doseringsadviezen gebruik van uitgebreide beschikbare literatuur met veelal farmokinetische studies met bloedspiegels als eindpunten. Voor psychofarmaca is voor een aantal middelen geconcludeerd dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is om op basis van genotype alternatieve doseringen voor te stellen. Deze adviezen zijn wereldwijd overgenomen vanwege gedegen wetenschappelijke onderbouwing (<https://cpicpgx.org/>). Verder geldt dat alle doseringsaanpassingen op basis van verminderd metabolisme (door bv een interactie met andere geneesmiddelen) of op basis van verminderde eliminatie (door bv een verminderde nierfunctie) enkel worden onderbouwd door farmacokinetische studies. De KNMP Kennisbank raadt zelfs voor een aantal geneesmiddelen aan om te genotyperen voorafgaand aan starten met behandeling. De klinische relevantie van vooraf genotyperen is echter nog niet bewezen in gerandomiseerde dubbel-geblindeerde studies van voldoende grootte.

De werkgroep is van mening dat het soms ook zinvol kan zijn om genotypering bij een patiënt te overwegen als er naast bijwerkingen of ineffectiviteit van psychofarmaca ook een positieve familieanamnese (1^e graads) is voor het optreden van bijwerkingen die ernstiger zijn dan verwacht, of ineffectiviteit bij geneesmiddelen met een overeenkomstig CYP-metabolisme. Zoals bij elke medische test, moet die alleen aangevraagd worden als er een (medische) indicatie is.

De werkgroep ziet geen ethische bezwaren bij genotypering bij farmacotherapie, aangezien het om genen gaat die betrokken zijn bij de respons op medicatie en niet om genen die geassocieerd zijn met het ontstaan of aanwezig zijn van ziekten, alhoewel er recent publicaties verschenen die dit wel suggereren (<https://www.gebu.nl/artikel/farmacogenetica-van-abstract-begrip-naar-klinische-praktijk?query=farmacogenetica>). De precieze rol van belangrijke genen in de farmacogenetica bij het ontstaan van ziekten is (nog) niet bekend. Vanuit patiëntenperspectief worden geen ethische bezwaren gezien. Wat wel bezwaarlijk is, is dat commerciële aanbieders van (farmaco)genetische testen lukraak allerlei genen bepalen zonder duidelijke indicatie en dit omzetten in een medicatieadvies zonder dat de onderliggende redenering volledig helder is omdat zij gebruik maken van 'combinatorial pharmacogenetic decision support tools'. Dit is niet gewenst omdat niet goed te achterhalen valt hoe het advies is opgebouwd en op grond van welke (genetische) informatie, zodat niet kan worden nagegaan of dit gedegen is gebeurd. Verder is het belangrijk dat de arts weet welke bepalingen zinvol zijn om aan te vragen en hoe de uitslagen te vertalen naar de klinische praktijk. Dit gaat nu regelmatig mis in de praktijk waardoor onnodige bepalingen gebeuren en patiënten en behandelaren juist in verwarring raken. Om dit te voorkomen is laagdrempelig overleg met expert zoals een apotheker, farmacoloog of psychiater met ervaring met farmacogenetica belangrijk, zowel voor het aanvragen (is het wel zinvol, en zo ja, wat te bepalen) als voor de interpretatie van de resultaten en de vertaalslag naar de klinische setting. Het is van groot belang om te benadrukken dat het niet voldoende is om aan de hand van de uitslagen de doseringsadviezen van de KNMP te hanteren, maar ook diagnose,

medicatiehistorie en comediactie mee te nemen in een gepersonaliseerd medicatie advies. Dit is idealiter een samenspel van voorschrijver en een expert op dit gebied. Als voorgenoemde toch plaats vindt kan dit leiden tot 'verkeerde' medicatie adviezen en schijnzekerheid bij patiënt en behandelaar. Zie het hoofdstuk Organisatie van Zorg voor contactpunten voor verkrijgen van meer informatie en contactgegevens.

Gezien de beperkte onderbouwing uit de literatuur is het ook belangrijk de mogelijkheden en beperkingen van genotypering goed te bespreken met de patiënt. Leg hierbij de patiënten goed uit wat de voor- en nadelen van farmacogenetica-geleide farmacotherapie in hun specifieke situatie zijn. Beslis vervolgens gezamenlijk of genotypering wel of niet aangevraagd wordt. Zie voor meer informatie of voor- en nadelen het hoofdstuk organisatie van Zorg. Met name van belang is dat er benadrukt wordt dat er beperkte, maar wel enige klinisch wetenschappelijk bewijs is dat genotypering van CYP2C19 en CYP2D6 kan helpen bij het opstellen van een gepersonaliseerd medicatie advies waar diagnose, medicatiehistorie en comedicatie moeten worden meegenomen. In theorie kan dit leiden dat snellere efficiëntere farmacotherapie, maar dit zal moeten blijken uit nog meer goede, grote klinische trials.

Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

Ondanks dat de werkgroep dus van mening is dat genotypering in een aantal situaties zinvol kan zijn, heeft therapeutische Drug Monitoring de voorkeur in een aantal andere situaties. Recent is een herziene versie van de Duitse Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmacopsychiatrie (AGNP) Consensus Guideline gepubliceerd (Hiemke 2018). Voor bepaalde geneesmiddelen, zoals TCA's, lithium, en clozapine, maar ook haloperidol raadt deze richtlijn TDM aan. TDM is echter niet bij alle psychofarmaca standaard noodzakelijk. Volgens de laatste update van de Duitse richtlijn over TDM (Hiemke, 2018) is TDM niet noodzakelijk voor sommige SSRI's en SNRI's waarbij grote interindividuele verschillen in geneesmiddelconcentraties in het bloed resulteren in het ontbreken van een betrouwbaar therapeutisch venster. Er zijn ook monografieën beschikbaar via www.tdm-monografie.org. Men dient zich echter te realiseren dat de adviezen t.a.v. TDM voor psychofarmaca meestal zijn gebaseerd op farmacokinetische (PK) data en dat er zelden RCTs zijn uitgevoerd waarin de meerwaarde van TDM in de klinische praktijk is aangetoond wat betreft klinische uitkomsten gemeten met correcte meetmethoden. In de patientenzorg is het vaker zo dat men aanbevelingen doet op grond van beschikbare theoretische kennis zonder dat er informatie van goede RCTs beschikbaar is en dus klinisch relevante wetenschappelijke onderbouwing.

Na starten van de behandeling met TCA's, lithium en clozapine kan met behulp van TDM de dosering verder worden aangepast (Hiemke 2018). TDM is bij gebruik van deze geneesmiddelen van toegevoegde waarde, omdat hier de kans op terugval hoger is bij lage expositie aan het geneesmiddel, of om toxiciteit te voorkomen bij hogere spiegels (met name bij TCAs). Voor lithium, clozapine en TCA's als nortriptyline, imipramine en amitriptyline zijn de streefconcentraties goed gedefinieerd. Indien TCA's worden voorgeschreven voor een andere indicatie dan depressieve of angststoornis, zoals bij pijn in de huisartsenpraktijk, dan is dit in een lagere dosering en heeft TDM weinig zin.

De werkgroep acht het nuttig om genotypering wel in te overwegen indien er sprake is van bijwerkingen of afwijkende kinetiek bij een behandeling met een TCA op basis van TDM (bijvoorbeeld opvallend hoge spiegels bij lage dosering of lage spiegels bij hoge

dosering). Genotypering is dan een manier om deze discrepanties ten aanzien van gevonden spiegels te verklaren, zodat hier in de toekomst bij het aanpassen van doseringen of bij het starten met andere geneesmiddelen rekening mee gehouden kan worden. Lithium wordt door de nieren uitgescheiden en hierbij zijn dan ook geen CYP-enzymen betrokken.

Overigens is ook de bloedspiegel niet 100% voorspellend voor effectiviteit of bijwerkingen: genetische varianten in genen van receptoren of transporters kunnen ervoor zorgen, dat vergelijkbare bloedspiegels verschillende effecten hebben in verschillende patiënten. Bij de omzetting van een prodrug in een actieve metabooliet kunnen genetische varianten in de betrokken enzymen ook leiden tot een dissociatie tussen bloedspiegels van de moederstof, en de bijwerkingen of de effectiviteit. In het algemeen geldt dat voor het interpreteren van de uitslag van een bloedspiegelbepaling bij TDM het essentieel is dat het interval tussen de laatste medicatie-inname en bloedafname bekend is.

Alhoewel de AGNP Consensus Guideline ook TDM voor haloperidol aanraadt, is het op dit moment niet zo dat in de Nederlandse situatie TDM voor haloperidol op grote schaal wordt toegepast en vindt dit meestal alleen op indicatie plaats. Voor antipsychotica wordt TDM niet standaard noodzakelijk geacht, behalve voor clozapine waarvoor een betrouwbaar therapeutisch venster bestaat. TDM wordt niet standaard noodzakelijk geacht voor de meeste SSRI's en SNRI's, vanwege grote interindividuele verschillen in geneesmiddelconcentraties in het bloed en het daardoor ontbreken van een betrouwbaar therapeutisch venster. Uitgezonderd zijn gevallen waar therapieontrouw wordt vermoed.

Organisatie van zorg

Als er om een bepaalde reden een farmacogenetische bepaling wordt gedaan is het essentieel de uitslagen vast te leggen en te delen met andere hulpverleners, omdat een eventuele variatie in enzymactiviteit ook voor andere medicijnen van belang kan zijn. Zie voor meer informatie de module Organisatie van zorg.

Aangezien er geen evidence is voor waarde van farmacogenotypering bij patiënten die psychofarmaco (gaan) gebruiken bij angst- en psychotische stoornissen en lage evidentie voor de waarde bij stemmingsstoornissen heeft de werkgroep op basis van de huidige beschikbare inzichten, de beschikbare informatie in de KNMP Kennisbank, de (inter)nationale communis opinio (www.pharmgkb.org) en expert opinion, de volgende aanbevelingen geformuleerd.

Aanbevelingen

Antidepressiva

Genotypeer niet standaard in de ambulante klinische praktijk bij patiënten die antidepressiva gebruiken. Overweeg genotypering alleen:

- wanneer er sprake is van bijwerkingen of ineffectiviteit na het starten van behandeling met een SSRI of SNRI waarvoor in de Kennisbank² een

² Noot voor zorgverleners die geen directe toegang hebben tot de KNMP Kennisbank: De actuele medicatieadviezen uit de KNMP Kennisbank zijn opgenomen in een vrij

farmacogenetisch medicatieadvies aanwezig is. Dit geldt met name als de patiënt bijwerkingen of ineffectiviteit heeft ervaren bij meerdere geneesmiddelen die via dezelfde metabole route worden afgebroken.

- als er sprake is van bijwerkingen of afwijkende bloedspiegel bij een behandeling met een TCA op basis van TDM (bijvoorbeeld opvallend hoge spiegels bij lage dosering of lage spiegels bij hoge dosering).
- als er naast bovenstaande ook nog sprake is van bijwerkingen en/of ineffectiviteit bij andere (somatische) geneesmiddelen met een gelijk CYP-metabolisme.

Antipsychotica

Genotypeer niet standaard in de ambulante klinische praktijk bij patiënten die antipsychotica gebruiken. Overweeg genotypering alleen:

- als patiënten bijwerkingen of ineffectiviteit ervaren bij gebruik van andere antipsychotica dan clozapine, voor die middelen waarvoor in de Kennisbank een farmacogenetisch medicatieadvies aanwezig is. Dit geldt met name als de patiënt bijwerkingen of ineffectiviteit heeft ervaren bij meerdere antipsychotica die door hetzelfde CYP gemetaboliseerd worden.
- als er naast bovenstaande ook nog sprake is van bijwerkingen en/of ineffectiviteit bij andere (somatische) geneesmiddelen met een gelijk CYP-metabolisme

Specifiek voor Clozapine

Stel behandeling met clozapine niet in op geleide van genotype maar van de geneesmiddelconcentratie in het bloed (TDM). Bepaal ook geen genotype maar de geneesmiddelconcentratie bij patiënten die onvoldoende werkzaamheid hebben van de behandeling met clozapine.

Lithium

Voer geen genotypering uit bij de behandeling met lithium, aangezien lithium door de nieren wordt gemetaboliseerd en niet door CYP-enzymen.

Algemeen voor alle psychofarmaca

Indien genotypering wordt overwogen, informeer de patiënt over de voor- en nadelen en betrek de patiënt bij de besluitvorming over het al dan niet toepassen van farmacogenetica.

Gebruik de reeds beschikbare informatie van eerder uitgevoerde genotypering bij het selecteren en het doseren van een geneesmiddel (zie hoofdstuk Organisatie van Zorg).

Literatuur

Altar CA, Carhart J, Allen JD, et al. Clinical Utility of Combinatorial Pharmacogenomics-Guided Antidepressant Therapy: Evidence from Three Clinical Studies. *Mol Neuropsychiatry*. 2015;1(3):145-55. doi:

toegankelijke (Engelstalige) PDF-file op de KNMP-website (www.knmp.nl, zoeken op pharmacogenetic guidelines).

- 10.1159/000430915. Epub 2015 Jul 31. PubMed PMID: 27606312; PubMed Central PMCID: PMC4996033.
- Berm EJ, Hak E, Postma M, et al. Effects and cost-effectiveness of pharmacogenetic screening for CYP2D6 among elder adults starting therapy with nortriptyline and venlafaxine: study protocol for a pragmatic randomized controlled trial (CYSCE Trial). *Trials*. 2015;16:37. DOI 10.1186/s13063-015-0561-0.
- Collins FS, McKusick VA. Implications of the human genome project for medical science. Opportunities for medical research. *JAMA* 2001;vol 285(5):540-544.
- Fabbri C, Crisafulli C, Calabro M, et al. Progress and prospects in pharmacogenetics of antidepressant drugs. *Exp Opin on Drug Metabolism & Toxicology* 2016;12(10):1157-1168.
- Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, et al. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e172. doi:10.1038/tp.2012.99. PubMed PMID: 23047243; PubMed Central PMCID: PMC3565829.
- Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, et al. Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(10):535-48. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283649b9a. PubMed PMID: 24018772.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9-62. doi: 10.1055/s-0043-116492. Epub 2017, Sep 14. Erratum in: *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1-02):e1. PubMed PMID:28910830.
- Laika B, Leucht S, Heres S, et al. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? *Pharmacogenomics J*. 2009;9(6):395-403. doi: 10.1038/tpj.2009.23
- Nealsy P, Ginsberg G, Hattis D, et al. Genetic polymorphism in cytochrome P450 (CYP2D6): population distribution of CYP2D6 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2009;12(5-6):334-61.
- Singh AB. Improved Antidepressant Remission in Major Depression via a Pharmacokinetic Pathway Polygene Pharmacogenetic Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(2):150-6. doi: 10.9758/cpn.2015.13.2.150. PubMed PMID: 26243841; PubMed Central PMCID: PMC4540033.
- Weinshilboum R. Inheritance and drug response *NEJM* 2002;348(6):530-537.
- Winner JG, Carhart JM, Altar CA, et al. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. *Discov Med*. 2013;16(89):219-27. PubMed PMID: 24229738.
- van der Woude CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E., et al. Implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of ubiquitous pharmacogenomics consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101:341-358.

Bijlagen bij module 1

Geldigheid en Onderhoud

Recent is een studie afgerond naar TCA-gebruik bij ouderen en de resultaten zullen naar verwachting in 2018 worden gepubliceerd (CYSCE trial; Berm, 2015). Ook zal er in 2018 een multicenter RCT worden gestart naar TCA's (NL63514.019.17 Personalized Tricyclic Antidepressant Dosing using pharmacogenetics). Ook vindt op dit moment een grote multicenter EU trial plaats naar implementatie van farmacogenetica en zullen resultaten naar verwachting binnen 5 jaar beschikbaar komen (van der Woude, 2017). Om deze reden is de aanbeveling van de werkgroep om de richtlijn over 3 jaar te herevalueren

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling actualiteit	Wie houdt er op toezicht actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Module Waarde van genotypering bij patiënten met een stemmings-, angst- en/of psychotische stoornis	NVvP	2019	3 jaar	Elke 3 jaar	NVvP	Nieuwe studies

Kennislacunes

Het is niet duidelijk onderzocht of genotypering bij patiënten met een angst en/of psychotische stoornis tot meer klinische vooruitgang en minder bijwerkingen leidt. Voor genotypering bij depressieve stoornissen geldt dat er meer studies zullen moeten worden gedaan. Recent is de CIYSCE -trial afgerond waarbij is gekeken naar genotypering bij oudere depressieve patiënten, binnenkort zal een multicenter RCT naar TCA's bij depressieve patiënten gaan starten. Ook is een grote multicenter trial in de EU gaande naar implementatie van farmacogenetica in allerlei medische vakgebieden, waaronder de psychiatrie, waarvan de resultaten binnen 5 jaar beschikbaar zullen komen (prof. dr. Guchelaar, LUMC).

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar,	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
-------------	---------------------------------------	---------------------------	--	---	--	---	---------------------

	1 tot 3 jaar of >3 jaar		tijdspad)				
<p><i>Antidepressiva</i></p> <p>Genotypeer niet standaard in de ambulante klinische praktijk bij patiënten die antidepressiva gebruiken. Overweeg genotypering alleen:</p> <ul style="list-style-type: none"> wanneer er sprake is van bijwerkingen of ineffectiviteit na het starten van behandeling met een SSRI of SNRI waarvoor in de Kennisbank¹ een farmacogenetisch medicatieadvies aanwezig is. Dit geldt met name als de patiënt bijwerkingen of ineffectiviteit had bij meerdere geneesmiddelen die via dezelfde metabole route worden afgebroken. Als er sprake is van bijwerkingen of afwijkende kinetiek bij een behandeling met een TCA op basis van TDM (bijvoorbeeld opvallend hoge spiegels bij lage 	>3 jaar	zie BiA	<p>Geaccrediteerde nascholing en aandacht in de basisopleiding van psychiaters en andere voorschrijvers.</p> <p>Meer resultaten uit studies.</p>	De nog relatief hoge kosten. Gebrek aan hoge bewijskracht.	Kennisverspreiding onder clinici, meer klinische studies (ook naar kosteneffectiviteit), onderhandelen met zorgverzekeraar.	NVvP, voorschrijverswerkgroep, verschillende beroepsverenigingen, ZonMW.	

<p>dosering of lage spiegels bij hoge dosering).</p> <ul style="list-style-type: none"> In geval van bijwerkingen en ineffectiviteit bij andere (somatische) geneesmiddelen met een gelijk CYP-metabolisme. 							
<p><u>Antipsychotica</u></p> <p>Stel behandeling met clozapine in op geleide van de geneesmiddelconcentratie in het bloed (TDM). Bepaal ook een geneesmiddelconcentratie (en geen genotype) bij patiënten die onvoldoende werkzaamheid hebben van de behandeling met clozapine.</p>	<1 jaar	Geen, dit is al standaard org.	-	-	-	Voorschrijvers	-
<p>Stel behandeling met andere antipsychotica dan clozapine niet in op geleide van de geneesmiddelconcentratie in het bloed (TDM).</p>							
<p>Genotypeer niet standaard in de ambulante klinische praktijk bij patiënten die antipsychotica gebruiken. Overweeg genotypering</p> <ul style="list-style-type: none"> als patiënten bijwerkingen of ineffectiviteit ervaren bij gebruik van andere antipsychotica dan clozapine, 	>3 jaar	Onbekend, genotypering brengt extra kosten met zich mee, maar mogelijk weegt dit af tegen de	Geaccrediteerde nascholing en aandacht in de basisopleiding van psychiaters en andere voorschrijvers.	De nog relatief hoge kosten. Gebrek aan hoge bewijskracht.	Kennisverspreiding onder clinici, meer klinische studies (ook naar kosteneffectiviteit), onderhandelen met zorgverzekeraar.	NVvP, psychiaters werkgroep, verschillende beroepsverenigingen, ZonMW.	-

<p>zeker als dit bij meerdere antipsychotica die door hetzelfde CYP gemetaboliseerd worden het geval is.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bij een positieve familieanamnese (1^e graads) voor ineffectiviteit op psychofarmaca of voor ernstigere bijwerkingen dan verwacht.. 		meerkosten van bijwerkingen en ineffectiviteit.					
<p><i>Algemeen voor alle psychofarmaca</i></p> <p>Gebruik de reeds beschikbare informatie van eerder uitgevoerde genotypering bij het selecteren en het doseren van een geneesmiddel.</p>	<2 jaar				Kennisverspreiding en informatie centraal in EPD weergeven	Psychiaters., apothekers, huisartsen	

Evidence-tabellen

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies (cohort studies, case-control studies, case series))

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Hall-Flavin, 2012	<p>Type of study: Non-randomized, open label, prospective cohort</p> <p>Setting: Outpatient psychiatric clinic</p> <p>Country: USA (St Paul, MN)</p> <p>Source of funding: Funded by Mayo Clinic Discovery Translation Grant and the Samuel C Johnson Genomics of Addiction Program. Industry sponsored by AssureRx Health (in kind)</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Adult patients with a primary diagnosis of a major depressive disorder according to DSM-IV criteria. HAMD17-score of 14 or more.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Bipolar type I disorder, schizophrenia or schizoaffective disorder.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 25 Control: 26</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age mean (SD):</i> I: 42.6 yrs (13.6) C: 42.1 yrs (13.1)</p>	<p>PGx guided algorithm designed to improve safety and efficacy of prescribing antidepressant and antipsychotic medication. The algorithm is based on the genotyping of both copies of five genes, e.g. CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, SLC6A4, and HTR2A T102C SNP. Genotype results were applied using a proprietary interpretative report, in which 26 psychiatric medications were placed in the advisory categories of 'use as directed', 'use with caution', and 'use with caution or more frequent monitoring'.</p>	PGx unguided	<p><u>Length of follow-up:</u> 8 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: None Control: None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N=3 (12%) Reasons: Missing data Control: N=4 (15%) Reasons: Missing data</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>1. Clinical improvement As in, change in depression rating score over the course of the study (0,2,4,8 weeks). Using repeated measures analysis of the HAM-D17 scores, a greater reduction of symptoms was observed for the guided group subjects compared with the unguided group subjects across the duration of the study (P=0.05).</p> <p>% Symptom reduction at endpoint (HAMD17): I: 30.8 C: 18.2 Difference tested significantly (P=0.04).</p>	<p>Proof-of-principle study. Hall-Flavin 2013 is de vervolgstudie.</p> <p>De genotyperingsbatterij wordt ook GeneSight-kit genoemd.</p>

		<p><i>Sex:</i> <i>I: 45% M</i> <i>C: 45% M</i> <i>QIDS score mean (SD):</i> <i>I: 16.0 (3.6)</i> <i>C: 15.4 (4.5)</i></p> <p><i>Current psychiatric medications mean (SD):</i> <i>I: 1.7 (0.8)</i> <i>C: 2.2 (1.4)</i></p> <p>Groups are comparable at baseline.</p>				<p>Using repeated measures analysis of the QIDS- scores, a greater reduction of symptoms was observed across the duration of the study for the guided group subjects compared with the unguided group subjects (P=0.003).</p> <p>% Symptom reduction at endpoint (QIDS): I: 31.2 C: 7.2 Difference tested significantly (P=0.002).</p> <p>2. Adverse drug reaction Assessed using Patient Rated Inventory of Side Effects, and Frequency Intensity Burden Side Effect Rating. Results not reported.</p>	
Hall-Flavin, 2013	<p>Type of study: Non-randomized, open label, prospective cohort</p> <p>Setting: Outpatient psychiatric clinic</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Adult patients with a primary diagnosis of a major depressive disorder or depressive disorder NOS according to DSM-IV criteria. HAMD17-score of 14</p>	<p>PGx guided algorithm designed to improve safety and efficacy of prescribing antidepressant and antipsychotic medication. The algorithm is based on the genotyping of both copies of five genes, e.g. CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, SLC6A4, and HTR2A T102C SNP. Genotype results</p>	PGx unguided	<p><u>Length of follow-up:</u> 8 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N =42 (37%) N=8 were not</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>1. Clinical improvement Using mixed model repeated measures analysis for all participants who completed</p>	GeneSight-kit

	<p>Country: USA (La Crosse, WI)</p> <p>Source of funding: Funded by Mayo Clinic Discovery Translation Grant. Industry sponsored by AssureRx Health (in kind).</p>	<p>or more.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Bipolar type I disorder, schizophrenia or schizoaffective disorder.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 114 Control:113</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age mean (SD):</i> I: 41.0 yrs (12.8) C: 44.0 yrs (12.1)</p> <p><i>Sex:</i> I: 31% M C: 23% M</p> <p><i>QIDS score mean (SD):</i> I: 17.5 (3.7) C: 16.0 (3.8)</p> <p><i>PHQ mean (SD):</i> I: 17.5 (5.5) C: 16.9 (5.6)</p>	<p>were applied using a proprietary interpretative report, in which 26 psychiatric medications were placed in the advisory categories of 'use as directed', 'use with caution', and 'use with caution or more frequent monitoring'.</p>		<p>taking medication at baseline. No other reasons reported.</p> <p>Control: N=20 (18%) N=12 were not taking medication at baseline. No other reasons reported.</p>	<p>the 8-week study (Per Protocol, no imputation), a greater reduction of symptoms was observed for guided group participants compared with unguided group participants for HAMD17 (F=22.40, P<0.0001), and QIDS-C16 (F=29.70, P<0.0001).</p> <p>% Symptom reduction at endpoint (HAMD17): I: 46.9 C: 29.9 Difference tested significantly (z=3.14, P<0.0001).</p> <p>% Symptom reduction at endpoint (QIDS): I: 44.8 C: 26.4 Difference tested significantly (z=3.24, P<0.0001).</p> <p>% Response rate at endpoint (HAMD17): OR=2.06; 95%CI 1.07–3.95; P=0.03</p> <p>% Response rate at endpoint (QIDS):</p>	
--	---	--	---	--	---	--	--

		<p><i>Baseline psychiatric medications mean (SD):</i> I: 2.2 (1.5) C: 2.6 (1.6)</p> <p>Groups are comparable at baseline for age, sex, HAMD17, QIDS. PHQ scores are higher for Intervention group.</p>				<p>I: 23.8 C: 44.4 OR=2.58; 95%CI 1.33–5.03; P=0.005.</p> <p>% Remission rate at endpoint (QIDS): I: 26.4 C: 12.9 OR=2.42; 95%CI 1.09–5.39;P=0.03.</p> <p>% Remission rate at endpoint (HAMD17): “followed a similar trend, but did not reach significance.”</p> <p>2. Adverse drug reaction</p> <p>Not reported</p>	
Singh, 2015	<p>Type of study: RCT, double blind</p> <p>Setting: Outpatient psychiatric clinic</p> <p>Country: Australia</p> <p>Source of funding: Industry sponsored</p>	<p>Adult patients with a primary diagnosis of a major depressive disorder according to DSM-V criteria. HAMD17-score of 18 or more. Caucasian.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Other active psychiatric</p>	<p>PGx guided treatment in which a pharmacogenetic interpretive report was provided to the treating physician that indicated if the patient’s genotype suggested mid-range, high-range, or low-range doses were needed (CNSDose). Genes typed: CYP2D6, CYP2C19 and ABCB1.</p>	PGx unguided	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N=2 No reasons reported</p> <p>Control:</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>1. Clinical improvement Remission at 12 weeks assessed using HAMD17 (Remission = return to score of ≤7 on the HAMD17): I: 72% C: 28% RR=2.52 (CI:1.71-3.73, z=4.66,</p>	

	<p>(Baycrest Biotechnology Pty Ltd, Victoria, Australia)</p>	<p>diagnoses, and those with principal diagnosis of a personality disorder. Pregnant or breastfeeding. Hepatic or renal impairments. Regularly drinking grapefruit juice; smokers.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 76 Control:76</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age:</i> I: 44.2 C: 44.3</p> <p><i>Sex:</i> I: 42% M C: 39% M</p> <p><i>Baseline HAMD, mean:</i> I: 24.8 C: 24.7</p> <p><i>Mean duration of</i></p>			<p>N=2 No reasons reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p>	<p>p<0.0001) in favour of PGx guided treatment condition.</p> <p>The results (mean, SD) per group are not reported.</p>	
--	--	--	--	--	---	--	--

		<p><i>MDD:</i> <i>I: 8.5</i> <i>C: 8.6</i></p> <p>Groups are comparable at baseline.</p>					
Winner, 2013	<p>Type of study: RCT double blind</p> <p>Setting: Outpatient psychiatric clinic</p> <p>Country: USA (Grand Rapids, MI)</p> <p>Source of funding: Industry sponsored by AssureRx Health</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Adult patients with a primary diagnosis of a major depressive disorder or depressive disorder NOS according to DSM-IV criteria. HAMD17-score of 14 or more.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Bipolar disorder (all types), schizophrenia, schizoaffective disorder, or active diagnosis of substance abuse or dependence.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 26 Control:25</p>	<p>PGx guided algorithm designed to improve safety and efficacy of prescribing antidepressant and antipsychotic medication. The algorithm is based on the genotyping of both copies of five genes, e.g. CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, SLC6A4, and HTR2A T102C SNP. Genotype results were applied using a proprietary interpretative report, in which 26 psychiatric medications were placed in the advisory categories of 'use as directed', 'use with caution', and 'use with caution or more frequent monitoring'.</p>	PGx unguided	<p><u>Length of follow-up:</u> 10 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%)</p>	<p>1. Clinical improvement % symptom reduction assessed with HAMD17: I: 30.8 C: 20.7 Repeated measures ANOVA analysis (F=1.16; p=0.28).</p> <p>% Remission assessed using HAMD17: I: 20.0 C: 8.3 (OR=2.75; 95%CI: 0.48-15.80).</p> <p>% Response assessed using HAMD17: I: 36.0 C: 20.8 (OR=2.14; 95%CI: 0.59-7.69).</p> <p>2. Adverse drug reaction Not reported</p>	GeneSight-kit

		<p><u>Important prognostic factors²:</u></p> <p><i>age ± SD:</i> <i>I: 50.6 (14.6)</i> <i>C: 47.8 (13.9)</i></p> <p><i>Sex:</i> <i>I: 31% M</i> <i>C: 8% M</i> <i>P=0.04</i></p> <p><i>Ethnicity:</i> <i>I: 96% Caucasian</i> <i>C: 100% Caucasian</i></p> <p><i>Mean no. of psychiatric medications at baseline</i> <i>I: 2.9 (1.2)</i> <i>C: 2.7 (1.2)</i></p> <p>Groups comparable at baseline apart from the number of males randomized to the intervention condition.</p>		Reasons (describe)		
--	--	--	--	--------------------	--	--

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? (unlikely/likely/unclear)
Singh, 2015	Computerized randomization	Unlikely	Patients were blind for condition, and for personal genotype information. Unlikely	The intervention is targeted on the care provider. Therefore the care provider cannot be blind for allocation. Prescribers received genotype information on half of the patients. Unclear	Outcome assessments conducted by independent researcher, blinded for condition Unlikely	Unlikely	Drop-out is limited (N=4), and equally distributed over the conditions. Unlikely	MITT analyses Unlikely
Winner, 2013	No information	No information Unclear	Patients were blind for condition, and for personal genotype information. Unlikely	The intervention is targeted on the care provider. Therefore the care provider cannot be blind for allocation. Prescribers received genotype information on half of the patients. Unclear	Outcome assessments conducted by independent researcher, blinded for condition Unlikely	No information provided on assessed side effects Unlikely	Drop-out is limited (N=2), and equally distributed over the conditions. Unlikely	MITT analyses Unlikely

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? (unlikely/likely/unclear)
Hall-Flavin, 2012	Small sample (pilot study). Chronic patientenpopulation, long disease history and possibly abundant comedication and treatment	Substantial drop-out (N=7; 14%), equally distributed over the conditions. Likely	Compliance not monitored Intermediate evaluations via telephone interviews, baseline and endpoint evaluations face tot face No data on side effects Unclear	Patients were not blinded for the condition Mixed medication. Patients used on average 5 different medications Psychotherapy as co-therapie, no information on type and intensity co-therapy. Likely
Hall-Flavin, 2013	Chronic patientenpopulation, long disease history and possibly abundant comedication and treatment	Substantial drop-out (N=62; 27%), unequally distributed over the conditions. Missing data managed by conducting LOCF and EM imputation. Unlikely	not monitored Intermediate evaluations via telephone interviews, baseline and endpoint evaluations face tot face No data on side effects Unclear	PGx Patients were not blinded; control patients were blinded Mixed medication. Patients used on avergae 5 different medications. Medicationhistory and trialhistory different between groups. Patients in guided group has more symptoms at baseline. PGx guided condition had more CYP2D6-poor metabolizers. CYP2D6 was entered as a co-variate in the analyses. Results changed up to 10%. Likely

Zoekverantwoording

Zie algemene zoekverantwoording bij deze richtlijn.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Altar, 2015	IPD, individuele studies geïncludeerd
Altar, 2015	IPD, individuele studies geïncludeerd, publicatie dubbelt met publicatie hierboven
Berm, 2015	Studieprotocol
Berm, 2015	Modelling, focus op kosten-effectiviteit, Conference abstract
Berm, 2016	Modelling, focus op kosten-effectiviteit
Bradley, 2018	Mixed patienten populatie; mixed medication
Cacabelos, 2012	Niet systematische review over dementie
Cacabelos, 2008	Gaat over Alzheimer's disease
Cacabelos, 2008	Gaat over Alzheimer's disease
Cacabelos, 2007	Gaat over Alzheimer's disease
Cacabelos, 2009	Gaat over Alzheimer's disease
Cacabelos, 2010	Conference abstract
Cacabelos, 2005	Gaat over Alzheimer's disease
Chen, 1996	Geen vergelijkende studie, geen vergelijking genotypering wel-niet
Dean, 2012	Niet-systematische review
Dean, 2012	Niet-systematische review
Dean, 2012	Niet-systematische review
de Leon, 2008	Niet-systematische review
De Leon, 2009	Niet-systematische review
Eap, 2016	Niet-systematische review
Fabbri, 2013	Niet-systematische review
Fagerness, 2014	Mixed patienten populatie; mixed medication; verschillende CYPs; Case-control design; Focus op treatment adherence en kosten
Fagerness, 2013	Geen vergelijkende studie; Modelling, focus op kosten-effectiviteit
Fleeman, 2013	Case study over Borstkanker
Fleeman, 2010	INCLUSIE: systematische review alleen geen voor ons relevante studies kunnen includeren
Fleeman, 2010	Dubbelt met publicatie hierboven
Frackiewicz, 1999	Geen vergelijkende studie; focus op Hispanic population; Niet-systematische review
Garnock-Jones, 2009	Geen vergelijkende studie; focus op kinderen; geen volwassen psychiatrische patienten
Gressier, 2014	Mixed patienten populatie; mixed medication
Grossman, 2007	Niet-systematische review
Hall-Flavin, 2012	INCLUSIE
Hall-Flavin, 2013	INCLUSIE
He, 2017	Geen klinische uitkomst
Herbild, 2011	Geen vergelijkende studie; Focus op kosten van verschillende locale gebruiken omtrent farmacogenetica-testing in de psychiatrie
Herbild, 2013	Geen klinische uitkomst; 3 condities: PGx, TDM, TAU; 600 Patienten met Schizofrenie; focus op kosten
Hess, 2015	Niet-systematische review
Hicks, 2017	Review; richtlijn CPIC
Hiemke, 2018	Review; richtlijn TDM
Jajodia, 2016	Geen klinische uitkomst
Kaur, 2017	Geen vergelijkende studie
Kohlrausch, 2008	Geen klinische uitkomst
Lafuente, 2013	Conference abstract

Lencz, 2011	Conference abstract
Lisoway, 2013	Geen P450
Lloret-Linares, 2015	Conference abstract
Lloret-Linares, 2017	Studieprotocol
Magalhaes, 2017	Conference abstract
Meier, 2012	Geen vergelijkende studie, kijkt naar mogelijkheden voor besparing door genotypering
Mrazek, 2010	Geen vergelijkende studie, niet-systematische review; Franstalig
Mulder, 2007	Off Topic: Kijkt naar de prevalentie van gebruik van medicatie die gemetaboliseerd wordt door cytochrome P450
Nass, 2017	Niet-systematische review
Olgiati, 2011	Conference abstract
Olgiati, 2012	Geen vergelijkende studie; Modelling, focus op kosten-effectiviteit
Olson, 2017	Geen klinische uitkomst
Painter, 2015	Geen vergelijkende studie; Modelling
Perez, 2017	PGx-guided RCT, mixed genes, resultaten niet apart voor CYP's gegeven
Perlis, 2009	Geen vergelijkende studie; Modelling, focus op kosten-effectiviteit
Perlis, 2009	Dubbelt met studie hierboven; Geen vergelijkende studie; Modelling, focus op kosten-effectiviteit
Perlis, 2005	Geen vergelijkende studie; Modelling, focus op kosten-effectiviteit
Peterson, 2017	Niet-systematische review
Piatkov, 2017	Geen klinische uitkomst
Pirmohamed, 2003	Conference abstract
Rejon- Parilla, 2014	Geen vergelijkende studie; Modelling, focus op kosten-effectiviteit
Reynolds, 2016	Niet-systematische review
Roberts, 2007	Off Topic: Studieprotocol over folaat-additie bij depressie
Rodrigues-Antona, 2009	Geen vergelijkende studie; focus op kosten-effectiviteit; Niet-systematische review
Rosenblat, 2017	Niet-systematische review; focus op kosten-effectiviteit
Saldivar, 2016	Geen volwassen psychiatrische patienten
Santosh, 2013	Focus op kinderen; Conference abstract
Serretti, 2011	Geen vergelijkende studie; Modelling, focus op kosten-effectiviteit
Singh, 2015	INCLUSIE
Shi, 2017	Geen vergelijkende studie
Steimer, 2005	Geen vergelijkende studie; Modelling
Stingl, 2013	Niet-systematische review
Sturgess, 2011	Gaat over verslaving, verkeerde diagnostische populatie
Sutton, 2008	Off Topic: Gaat over roken
Sychev, 2016	Geen klinische uitkomst
Takahashi, 2017	Geen P450
Takahashi, 2017	Geen klinische uitkomst
Taranu, 2016	Conference abstract
Taranu, 2017	Geen RCT, secundaire analyse binnen naturalistisch cohort
Torrellas, 2017	Geen klinische uitkomst, cross-sectionele studie
Vandenberghe, 2016	Geen klinische uitkomst
Vasudev, 2017	Geen klinische uitkomst
Wenk, 2001	Niet-systematische review; Duitstalig
Winner, 2015	Geen RCT maar gematchede TAU sample; Mixed patiëntenpopulatie; mixed medicatie; focus op kosten-effectiviteit
Winner, 2013	INCLUSIE
Winner, 2013	Geen vergelijkende studie; Modelling, focus op kosten-effectiviteit
Zeng, 2017	Conference abstract
Zimovetz, 2012	Niet-systematische review over cost-effectiveness models

Module 2 Keuze van te genotyperen CYP450-enzymen

Uitgangsvraag

Indien CYP450-genotypering wordt uitgevoerd, welke enzymen moeten dan bepaald worden?

Inleiding

Op dit moment worden in Nederland als het gaat om patiënten die psychofarmaca gebruiken vooral genotyperingen in de klinische setting gedaan gedaan voor genen die coderen voor de zogenaamde cytochroom-P450-enzymen (CYP), waarmee men focust op de variatie in farmacokinetische enzymen. Het gaat hierbij voornamelijk over CYP2D6 en CYP2C19, maar varianten in CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 zouden mogelijk ook een rol kunnen spelen. Wanneer men besluit genotypering in te zetten, dient vooraf de vraag welke genotypes daadwerkelijk voorspellend zijn voor bijwerkingen en/of verminderde effectiviteit eerst te worden beantwoord..

We beperken ons in deze module (en richtlijn) tot variatie in farmacokinetische CYP-enzymen. Op dit moment bevindt het onderzoek naar variatie in bijvoorbeeld transporters en receptoren (farmacodynamiek) zich naar mening van de werkgroep in een te vroeg stadium om concrete aanbevelingen over de farmacodynamiek te geven. Mutaties in eiwitten die kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen bij gebruik van de anti-epileptica carbamazepine en lamotrigine (die ook als stemmingsstabilisator toegepast worden) worden voorsnog ook niet meegenomen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

PICO 1

P (Patiënten): patiënten die antidepressiva gebruiken
I (Interventie): aanwezigheid van gen-variantie van cytochroom-P450-enzymen (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4)
C (Comparison): afwezigheid van genvariantie
O (Outcomes): klinische effectiviteit, bijwerkingen

PICO 2

P (Patiënten): patiënten die antipsychotica gebruiken
I (Interventie): aanwezigheid van gen-variantie van cytochroom-P450-enzymen (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4)
C (Comparison): afwezigheid van genvariantie
O (Outcomes): klinische effectiviteit, bijwerkingen

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte klinische vooruitgang en bijwerkingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde een verschil van 20% verandering in score op onderstaande meetinstrumenten/schalen als klinisch relevant:

Klinische vooruitgang

- * Stemmingstoornissen: *Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS).*
- * Psychotische stoornissen: *Positive and negative Symptom Scale (PANSS) en Brief psychiatric Rating Scale (BPRS).*
- * Angst *Yale- Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS).*

Bijwerkingen

Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), Antidepressants Side Effect Check List (ASEC).

Ook een klein effect in termen van remissie werd beoordeeld als klinisch relevant (relatief risico (RR) = 1,5 bij een dichotome uitkomst).

Zoeken en selecteren (Methode)

De zoekstrategie is beschreven in algemene verantwoording van de richtlijn. Voor deze module werden studies geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: Systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar en *risk of bias* beoordeling) of gerandomiseerde, quasi-gerandomiseerde of prospectieve of retrospectieve observationele studies waarin een vergelijking is gemaakt tussen patiënten met en zonder aanwezigheid van genvariatie van tenminste één van boven beschreven cytochrom-P450-enzymen. Patiënten moesten verder behandeld worden met een antidepressivum of antipsychoticum. We excludeerden studies waarbij behandelingen met verschillende soorten antidepressiva of antipsychotica (3 of meer) in een enkele patiëntengroep waren samengevoegd. Daarnaast moest tenminste één van de bovengenoemde uitkomstmaten zijn geïncludeerd.

Op basis van titel en abstract werden 113 studies voorgeselecteerd voor de richtlijn. Na raadpleging van de volledige tekst werden 90 publicaties geëxcludeerd (zie exclusietabel in de bijlage). Uiteindelijk werden 23 studies relevant geacht voor deze uitgangsvraag en geïncludeerd: negen studies over antidepressiva bij patiënten met een depressieve stoornis, twee studies over antidepressiva bij patiënten met een angststoornis en 12 studies over antipsychotica bij patiënten met een psychotische stoornis.

Van de studies betreffende klinische effectiviteit van antidepressiva in Major Depressive Disorder (MDD) werden uiteindelijk zeven studies geïncludeerd (zie bijlagen module 2, Tabel 1 MDD Klinische uitkomst). Twee van zeven studies waren RCT's (Winner, 2013; Singh, 2015).

Van de studies betreffende antidepressiva en bijwerkingen werden uiteindelijk twee studies geselecteerd (zie bijlagen module 2, Tabel 2 MDD Bijwerkingen). Dit waren retrospectieve associatiestudies.

Voor angststoornissen geldt dat er twee associatiestudies werden gevonden voor de uitkomstmaat klinische effectiviteit en geen studies voor de uitkomstmaat bijwerkingen (zie bijlagen module 2, Tabel 3, Angststoornissen Klinische uitkomst).

Voor psychotische stoornissen en klinische effectiviteit werden geen RCT's geïdentificeerd. Er bleven in totaal tien studies over: negen associatiestudies in naturalistische patiënten cohorten en één case-controlstudie (zie bijlagen module 2, Tabel 4, PD Clinical outcome).

Voor bijwerkingen van antipsychotica geldt dat twee studies werden gevonden, met overlap in de patiënten populaties (Deleon, 2005a; Deleon, 2005B, zie bijlagen module 2, Tabel 5 PD Adverse Events).

Er werden geen studies gevonden betreffende bipolaire stoornissen.

Er zijn 23 onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (*risk of bias*) is opgenomen in de *risk of bias* tabellen.

Samenvatting literatuur

Studies betreffende CYP-enzymen in MDD

Enzymen voorspellend voor de effectiviteit van antidepressiva

Er werden vier studies geïdentificeerd die prospectief van opzet waren (Hall-Flavin, 2012; Hall-Flavin, 2013; Singh, 2015; Winner, 2013). Zie de module 1 Waarde van genotypering bij patiënten met een stemmings-, angst- of psychotische stoornis, voor een uitgebreide beschrijving van deze studies.

In de twee observationele studies van Hall-Flavin (2012, 2013) werd genotypering verricht voor CYP1A2, CYP2D6 en CYP2C19 en enkele farmacodynamische genen (het Genesight-panel). Helaas werd de therapietrouw in deze studies niet gemonitord, werden tussentijdse evaluaties per telefoon gedaan, was er een hoge drop-out, zijn er geen gegevens over bijwerkingen gerapporteerd, en werd psychotherapie als co-therapie toegestaan. Alle studies werden gesponsord door de industrie, waarbij de sponsor een commercieel belang heeft bij het toepassen van farmacogenetische bepalingen.

Singh (2015) publiceerde een dubbelblinde RCT waarbij bij de interventiegroep farmacotherapie werd ingesteld met behulp van informatie van genotypering voor CYP2D6, CYP2C19 en de genen ABCC1 en ABCB1 (n=74). De controlegroep ontving alleen standaardzorg (n=74). Ook hier werd de therapietrouw niet gemonitord, en zijn geen data over bijwerkingen gerapporteerd.

Winner (2013) onderzocht farmacotherapie op basis van genotypering versus standaard farmacotherapie voor CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, en farmacogenetische genen SLC6A4 en HTR2A in een dubbelblinde RCT in een kleiner aantal patiënten (n=26 guided versus n=26 unguided). Hierbij werd als respons als uitkomstmaat genomen, en gedefinieerd

als >50% remissie (remissie: een score ≤ 7 op de HAMD-17). In deze studie werden bijwerkingen gemonitord. Net als de bovengenoemde drie studies was ook deze studie gesponsord door de industrie.

Daarnaast zijn er nog drie observationele studies gevonden (Mrazek, 2011; Brennan, 2015; Taranu, 2017; Tabel 1). Mrazek (2011) onderzocht CYP2D6 en CYP2C19 bij 1503 patiënten die citalopram kregen voorgeschreven gedurende 6 weken. Er is geen data over therapietrouw, bijwerkingen, psychiatrische co-morbiditeit gerapporteerd. Er werden twee associatiestudies in een naturalistisch cohort gevonden. Brennan (2015) beschreef een studie waarin CYP2D6, CYP2C19 en CYP3A4 werd bepaald in 685 patiënten. De groep bestond uit zowel patiënten met een depressie als patiënten met angststoornissen. Er was in deze studie geen controlegroep. Taranu (2017) beschreef in de METADAP-studie een naturalistisch cohort (n=206) van patiënten, die allen wisselende doseringen venlafaxine kregen voorgeschreven en waar CYP2D6 en CYP2C19 werden bepaald en werd gekeken of een verband was tussen metaboliser status en klinische respons gemeten op de HDRS-17 op één, drie en zes maanden. Drop-out was met n=47 op het totaal van n=206 aanzienlijk. Er zijn geen gegevens over comedatie en roken gegeven.

Enzymen voorspellend voor bijwerkingen van antidepressiva

Er werden twee studies geïdentificeerd voor bijwerkingen van antidepressiva (Hodgson, 2015; Tanaka, 2008, Tabel 2).

De eerste studie beschrijft de resultaten van het GENDEP-cohort. Dit is een multicenter open-label-studie waarin 868 blanke Europeanen met één of twee antidepressiva (escitalopram en/of nortriptyline) werden behandeld gedurende 12 weken. Er werden voor de analyse alleen patiënten geïnccludeerd van wie genetische informatie en data over bijwerkingen beschikbaar waren en die at random gealloceerd waren naar escitalopram of nortriptyline. De studiepopulatie bestond uit 431 patiënten tussen de 19 en 72 jaar, waarvan 66% vrouw was en 61% de 12 weken behandeling volmaakten. In de GENDEP-studie werden flexibele doseringen voor escitalopram (10-30 mg/dag) en nortriptyline (50 tot 150 mg/dag) voorgeschreven. De dosering werd aangepast door de arts aan de hand van depressieve symptomen en bijwerkingen. Bijwerkingen werden gescoord met de ASEC (Antidepressant Side Effect Check List), een vragenlijst voor het meten van de incidentie en ernst van 21 verschillende bijwerkingen (Hodgson, 2015). Bij wijze van replicatie werd ook in de GenPod-studie (Tanaka, 2008) gekeken naar bijwerkingen. Aan deze studie namen 474 patiënten behandeld met citalopram of reboxetine deel.

Tanaka (2008) beschreef een studie naar paroxetine-geïnduceerde misselijkheid en serotonine-receptoren (type 2A, 3A, 3B), de serotoninetransporter en CYP2D6. Bij 72 Japanse patiënten met een depressieve of angststoornis werd misselijkheid door een apotheker gescoord op de UKU.

Enzymen voorspellend voor effectiviteit van antidepressiva bij angststoornissen

Allereerst moet benadrukt worden dat deze studies alleen de toepassing van antidepressiva bij angststoornissen betreffen en niet benzodiazepines. Er werden twee studies gevonden die de effectiviteit van SSRIs en SNRI's bij angststoornissen hebben

onderzocht voor CYP2D6 (van Nieuwerburg, 2009) of zowel CYP2D6 als CYP2C19 (Brandl, 2014). Beide studies waren associatiestudies.

Enzymen voorspellend voor bijwerkingen van antidepressiva voorgeschreven bij angststoornissen

Hier zijn geen studies voor gevonden.

Enzymen voorspellend voor de effectiviteit van antipsychotica

Er werden 10 studies geselecteerd: 9 associatiestudies in een naturalistisch cohort en 1 case-controlstudie (zie bijlagen module 2, Tabel 4). In deze studies werden diverse genen en verschillende soorten antipsychotica onderzocht. Er waren 6 studies naar risperidon, 1 met haloperidol, 1 naar olanzapine en 2 met clozapine.

Enzymen voorspellend voor de bijwerkingen van antipsychotica

Er zijn twee publicaties gevonden: De Leon (2005a) en De Leon (2005b), die voor een deel overlap vertonen in patiëntenpopulatie. Het ging om psychisch zieke patiënten (niet verder gespecificeerd welke ziekte), die het antipsychoticum risperidon gebruikten. Bij de patiënten werden CYP2D6 en CYP3A4 bepaald en bijwerkingen gemeten met UKU dan wel AIMS.

Resultaten

Enzymen voorspellend voor de effectiviteit van antidepressiva

Er werden 4 studies geïdentificeerd die prospectief van opzet waren (Hall-Flavin, 2012; Hall-Flavin, 2013; Singh, 2015; Winner, 2013). Hall-Flavin (2012) rapporteerde dat, wanneer er gegenotypeerd werd voor CYP1A2, CYP2D6 en CYP2C19 (het Genesight-panel) en wanneer de medicatie op grond hiervan werd ingesteld, dit na acht weken tot een grotere afname van depressieve klachten leidde dan wanneer een standaardbehandeling werd toegepast (afname in QIDS, unguided: 7,7%, guided: 31,2%, $p=0,000$). Er was ook een grotere afname in de HAMD-17 in de groep waarbij genotypering was toegepast (18,3% versus 30,8%, $p=0,04$). Soortgelijke resultaten werden gevonden in een vervolgstudie (Hall-Flavin, 2013).

Singh (2015) publiceerde een dubbelblinde RCT waarbij bij de interventiegroep farmacotherapie werd ingesteld met behulp van informatie van genotypering voor CYP2D6 en CYP2C19 ($n=74$) (Singh, 2015). De controlegroep ontving alleen standaardzorg. Uit de studie bleek dat de kans om remissie te bereiken groter was in de interventiegroep ($RR=2,53$, $p<0,01$).

Winner (2013) onderzocht farmacotherapie op basis van genotypering ten opzichte van standaard farmacotherapie voor CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, SLC4A6 en HTR2A en vonden dat farmacotherapie op basis van genotypering niet een significant hoger responspercentage gaf (36% versus 21%, $OR=2,14$; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) = 0,59 tot 7,69).

Daarnaast zijn er nog 3 associatiestudies gevonden (Mrazek, 2011; Brennan, 2015; Taranu, 2017, Tabel 1). Mrazek (2011) onderzocht CYP2D6 en CYP2C19 in 1503 patiënten die citalopram kregen voorgeschreven gedurende 6 weken. De studie liet zien dat patiënten met een poor metabolizer-status voor CYP2C19 meer kans hadden op remissie ($QIDS \leq 5$; $p=0,03$). Er waren geen data over therapietrouw en bijwerkingen.

Patiënten met psychiatrische co-morbiditeit werden niet geëxcludeerd. Naast deze laatste studie werden er nog twee associatiestudies in een naturalistisch cohort gevonden. In de studie van Brennan (2015) werd de invloed van bepaling van CYP2D6, CYP2C19 en CYP3A4 op klinisch effect onderzocht bij 685 patiënten. Bij 77% van de patiënten zou dit effect op klinische effectiviteit hebben gehad, 38% liet remissie zien (QIDS lager dan 5) en 30% vertoonde treatment respons. In deze studie was er geen controlegroep en het ging om zowel depressieve patiënten als patiënten met angststoornissen. Taranu (2017) onderzocht symptoomreductie na 1, 3 en 6 maanden, maar vond geen associatie met respons in een naturalistisch cohort waarbij geenotypeerd werd en de farmacotherapie daarna aan de eigen arts werd overgelaten.

Samenvattend zijn er enige aanwijzingen dat farmacogeneticageleide behandeling met antidepressiva leidt tot een grotere kans op remissie van depressieve symptomen en betere behandelrespons dan de standaardzorg (Hall-flavin, 2012; Hall-Flavin, 2013; Singh, 2015; Winner, 2013). Bij de farmacogeneticageleide behandeling werden de patiënten ingesteld op basis van de uitslagen van genotypering van CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, SCL6A4 en HTR2A, of CYP2D6, CYP2C19, ABCC1 en ABCB1. In deze studies was het voorschrijven dus ook gebaseerd op niet-CYP-genen, zoals SCL6A4, ABCB1 en HTR2A. Hierdoor is het niet duidelijk in hoeverre CYP-genen bijdragen aan dit resultaat. Echter de resultaten van naturalistische studies en associaties cohortstudies, suggeren dat CYP-genen van belang kunnen zijn bij de klinische reactie op antidepressiva (Mrazek, 2011; Brennan, 2015; Taranu, 2017).

Enzymen voorspellend voor bijwerkingen antidepressiva

Hodgson (2015) vond geen associatie tussen CYP2C19 of CYP2D6 genotype en het totale aantal of specifieke bijwerkingen gemeten met de ASEC na 12 weken behandeling. Tanaka (2008) vond geen significante associatie tussen misselijkheid gemeten met de UKU en CYP2D6.

Samenvattend zijn er geen aanwijzingen gevonden voor een associatie tussen CYP2C19 of CYP2D6 en bijwerkingen van antidepressiva.

Enzymen voorspellend voor effectiviteit van farmacotherapie bij angststoornissen

Er zijn twee studies gevonden die effectiviteit van SSRI's en SNRI's bij angststoornissen hebben onderzocht voor CYP2D6 (van Nieuwenburg, 2009) en CYP2D6 en CYP2C19 (Brandl, 2014). Beide studies waren associatiestudies. De eerste studie rapporteerde geen verschil tussen responders en nonresponders wat betreft voorkomen van polymorfismen (van Nieuwenburg, 2009). In de tweede studie was er sprake van meer farmacotherapie falen in de CYP2D6 non-extensive metabolisiers versus de extensive metabolizers ($p=0,007$). CYP2D6 metaboliser status was geassocieerd met bijwerkingen van venlafaxine ($p=0,022$), en er was een trend voor zo'n associatie tussen CYP2D6 en de respons op fluoxetine ($p=0,056$) en tussen CYP2C19 en de respons op sertraline ($p=0,064$) (Brandl, 2014).

Samenvattend heeft één van de twee studies naar antidepressiva bij angststoornissen een associatie gevonden tussen genotype en effectiviteit voor venlafaxine (CYP2D6) en voor sertraline (CYP2C19).

Enzymen voorspellend voor effectiviteit antipsychotica

Er zijn tien studies gevonden: negen associatiestudies in een naturalistisch cohort- en één case controlstudie. Deze studies onderzochten een variatie in genen en soorten antipsychotica. Deze studies zijn samengevat in Tabel 4 (zie bijlagen module 2). Er waren zes studies naar risperidon, één met haloperidol, één naar olanzapine en twee met clozapine.

Risperidon

Almoguera (2013) rapporteerde dat CYP2D6 voor metabolisme geassocieerd was met een grotere verbetering op de PANSS bij 3 weken risperidon gebruik. Ook Kaur (2017) liet in een naturalistisch open cohortstudie zien dat er significante verschillen werden gevonden voor respons op 12 weken risperidon en CYP2D6*4 genotype in India. In tegenstelling hiermee werd dit niet gevonden door Riedel (2005) voor CYP2D6 na 6 weken risperidon-behandeling. Wel vond Riedel (2005) een verschil in risperidon en 9-OH-risperidon ratio. Shi (2017) vond een associatie tussen CYP2D6 en de respons op de PANSS, $p < 0.05$ (Shi, 2017).

Haloperidol

Brockmoller (2002) rapporteerde een relatie tussen een lagere therapeutische activiteit (klinische respons) met meer CYP2D6 activiteit bij 175 patiënten behandeld met haloperidol.

Olanzapine

In een studie met een follow-up van zes weken werd geen significante associatie aangetoond tussen klinisch effect van olanzapine en CYP1A2 en CYP2D6 (Thomas, 2008).

Clozapine

De drie studies met clozapine en CYP1A2 lieten wisselende resultaten zien: Balibey (2011) rapporteerde dat het uitblijven van behandel-effect, gedefinieerd als respons $> 20\%$ op de BPRS op 18 weken meer dan 2 keer (2,4 maal) vaker voor kwam in patiënten met het CYP1A2*1F*1F genotype ($p = 0.02$). De studie van Rajkumar (2013) vond echter geen associatie tussen de verschillende genotypes en de behandelrespons. De derde studie is een case-control-studie van De Brito (2015), waar 100% van de super refractaire patiënten dragers waren van het *1F allel (*1A/*1F of *1F/*1F) en er was een significante associatie tussen het *1F/*1F genotype en superrefractair (therapieresistent) zijn.

Samenvattend zijn er voor CYP-enzymen en effectiviteit van antipsychotica alleen associaties bekeken in enkele RCT's achteraf en case-control studies. Er zijn geen prospectieve RCTs die het effect van genotypering-gedirected farmacotherapie op klinische uitkomst onderzoeken in patiënten met psychotische stoornissen. Als deze associatiestudies voor antipsychotica worden geclusterd is er zeer lage evidentie voor een associatie:

1. *tussen varianten van CYP2D6 en klinische effectiviteit voor risperidon;*
2. *tussen CYP1A2 en het *1F allel bij clozapine gebruik en therapieresistentie.*

Enzymen voorspellend voor bijwerkingen antipsychotica

De twee publicaties van DeLeon (2005 A en 2005 B) beschreven psychisch zieke patiënten (niet verder gespecificeerd welke ziekte) die het antipsychoticum risperidon gebruikten. CYP2D6 en CYP3A4 werden bepaald en bijwerkingen werden met UKU

danwel AIMS gemeten. Een paar metaboliser status (PM) voor CYP2D6 gaf een odds ratio van 3,1 voor matige bijwerkingen bij risperidon gebruik (95%-BI=1,4 tot 7).

Samenvattend zijn er twee studies met overlap tussen de patiëntenpopulaties gevonden. Er werd beschreven dat er associatie was voor CYP2D6 metaboliser status (PM) bij risperidon gebruik en bijwerkingen (evidentie laag).

Conclusies

Laag GRADE	Er zijn enige aanwijzingen voor een associatie tussen farmacotherapie ingesteld op basis van genotypering van CYP2C19 en CYP2D6 en de klinische respons op antidepressiva bij depressieve stoornissen. <i>Bronnen: Hall-Flavin, 2012; Hall-Flavin, 2013; Singh, 2015; Winner, 2013; Mrazek, 2011; Brennan, 2015; Taranu, 2017.</i>
-----------------------	---

Zeer laag GRADE	Er is enige evidentie voor een associatie tussen: 1. varianten van CYP2D6 en klinische effectiviteit voor risperidon; 2. CYP1A2 en het *1F allel bij clozapine gebruik en therapieresistentie. <i>Bronnen: Almoguera, 2013; Balibey, 2011; Du, 2010; Kaur, 2017; Rajkumar, 2013, Riedel, 2005; Shi, 2017; Thomas, 2008; De Brito, 2015.</i>
----------------------------	--

Overwegingen

Het merendeel van de studies naar de associaties tussen de genetische CYP450-variantie en klinische geneesmiddeleffecten, zoals bijwerkingen en verminderde effectiviteit, is uitgevoerd als een retrospectieve secundaire analyse in cohorten van gebruikers van psychofarmaca. Deze cohorten komen vrijwel altijd uit gerandomiseerde klinische onderzoeken of naturalistische studies, waarbij farmacogenetica niet altijd het centrale onderzoeksdoel was.

Het ligt voor de hand dat de gevonden associaties tussen genetische polymorfismen in de metaboliserende enzymen CYP2D6 en CYP2C19 en geneesmiddelen effecten ontstaan door effecten op de farmacokinetiek van de betreffende geneesmiddelen. Met genotypering van CYP2D6 en CYP2C19 worden de meeste variaties van psychofarmaca in kaart gebracht. Het is echter goed om te realiseren dat farmacogenetica gebruikt kan worden om geneesmiddeleffecten te voorspellen, maar dat het nooit 100% voorspellend is. Er lijkt een associatie te zijn tussen CYP2D6 en de klinische effectiviteit van risperidon en tussen CYP1A2 en het *1F allel en therapie-resistentie bij clozapine, echter het is niet duidelijk wat hier de klinische relevantie van is. Zoals in module 1 (Waarde van CYP450-genotypering) wordt beschreven is er bij clozapine een voorkeur om de behandeling in te stellen op geleide van de geneesmiddelconcentratie in het bloed (TDM).

Er is vooralsnog geen evidentie voor het belang van bepaling van CYP1A2, CYP3A4 en CYP2C9 bij patiënten die psychofarmaca gebruiken. Voor CYP1A2 en CYP3A4 geldt dat deze sterk induceerbaar zijn, afhankelijk van het genotype. Dit beperkt de waarde van genotyperen voor deze enzymen. Mogelijk zou er wel gegenotypeerd kunnen worden voor deze enzymen bij patiënten die eerder bijwerkingen of ineffectiviteit hebben

ervaren bij meerdere (psycho)farmaca. Hiervoor is een gedegen klinisch-farmacologische kennis en analyse noodzakelijk.

Indien genotypering van CYP-enzymen is uitgevoerd bij een patiënt, dient de voorschrijver hiermee rekening te houden bij het voorschrijven van psychofarmaca en andere somatische medicatie. Het is belangrijk dat de uitslagen van de genotypering goed in het EPD zijn vastgelegd, zodat deze voor elke voorschrijver van medicatie beschikbaar is, zie ook de module 4 Organisatie van zorg.

Aanbevelingen

Indien er een indicatie is voor het inzetten farmacogenetica bij een patiënt, beperk de genotypering tot de bepaling van CYP2D6 en CYP2C19.

Bepaal in principe geen andere genen. Overweeg genotypering van CYP1A2, CYP2C9 en/of CYP3A4 alleen na grondige farmacologische analyse en/of overleg met een klinisch farmacoloog of (ziekenhuis)apotheker met ervaring op het gebied van de farmacogenetica.

Literatuur

- Almoguera B, Riveiro-Alvarez R, Lopez-Castroman J, et al. CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better response to risperidone treatment. *Pharmacogenet Genomics* 2013; **23**(11): 627-30.
- Balibey H, Basoglu C, Lundgren S, et al. CYP1A2*1F polymorphism decreases clinical response to clozapine in patients with schizophrenia. *Klin Psikofarmakol Bul* 2011; **21**(2): 93-9.
- Berm EJ, Hak E, Postma M, et al. Effects and cost-effectiveness of pharmacogenetic screening for CYP2D6 among elder adults starting therapy with nortriptyline and venlafaxine: study protocol for a pragmatic randomized controlled trial (CYSCE Trial). *Trials*. 2015;16:37. DOI 10.1186/s13063-015-0561-0.
- Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, et al. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J* 2014; **14**(2): 176-81.
- Brennan FX, Gardner KR, Lombard J, et al. A naturalistic study of the effectiveness of pharmacogenetic testing to guide treatment in psychiatric patients with mood and anxiety disorders. *Prim Care Companion J Clin Psych* 2015; **17**(2).
- Brockmüller J, Kirchheiner J, Schmider J, et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2002; **72**(4): 438-52.
- de Brito RB, de Carvalho Araújo L, Diniz MJA, et al. The CYP1A2-163C>A polymorphism is associated with super-refractory schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; **169**(1-3): 502-3.
- de Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**(1): 15-27.
- De Leon J, Susce MT, Pan RM, Koch WH, Wedlund PJ. Polymorphic variations in GSTM1, GSTT1, PgP, CYP2D6, CYP3A5, and dopamine D2 and D3 receptors and their association with tardive dyskinesia in severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2005; **25**(5): 448-56.
- Du J, Zhang A, Wang L, et al. Relationship between response to risperidone, plasma concentrations of risperidone and CYP3A4 polymorphisms in schizophrenia patients. *J Psychopharmacol* 2010; **24**(7): 1115-20.
- Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, et al. Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting. *Pharmacogenet Genomics* 2013; **23**(10): 535-48.
- Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, et al. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. *Transl Psychiatry* 2012; **2**: e172.
- Hodgson K, Tansey KE, Uher R, et al. Exploring the role of drug-metabolising enzymes in antidepressant side effects. *Psychopharmacology* 2015; **232**(14): 2609-17.
- Kaur G, Gupta D, Chavan BS, et al. Identification of genetic correlates of response to Risperidone: Findings of a multicentric schizophrenia study from India. *Asian J Psychiatry* 2017; **29**: 174-82.

- Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ, et al. CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenet Genomics* 2011; **21**(1): 1-9.
- Nealsy P, Ginsberg G, Hatis D, et al. Genetic polymorphism in cytochrome P450 (CYP2D6): population distribution of CYP2D6 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2009;12(5-6):334-61.
- Rajkumar AP, Poonkuzhali B, Kuruville A, Srivastava A, Jacob M, Jacob KS. Association between CYP1A2 gene single nucleotide polymorphisms and clinical responses to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr* 2013; **25**(1): 2-11.
- Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; **255**(4): 261-8.
- Shi Y, Li M, Song C, et al. Combined study of genetic and epigenetic biomarker risperidone treatment efficacy in Chinese Han schizophrenia patients. *Translational Psychiatry* 2017; **7**.
- Singh AB. Improved Antidepressant Remission in Major Depression via a Pharmacokinetic Pathway Polygene Pharmacogenetic Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015; **13**(2): 150-6.
- Tanaka M, Kobayashi D, Murakami Y, et al. Genetic polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene and paroxetine-induced nausea. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; **11**(2): 261-7.
- Taranu A, Colle R, Gressier F, et al. Should a routine genotyping of CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphisms be recommended to predict venlafaxine efficacy in depressed patients treated in psychiatric settings? *Pharmacogenomics* 2017; **18**(7): 639-50.
- Thomas P, Srivastava V, Singh A, et al. Correlates of response to Olanzapine in a North Indian Schizophrenia sample. *Psychiatry Res* 2008; **161**(3): 275-83.
- Van Nieuwerburgh FCW, Denys DAJP, Westenberg HGM, Deforce DLD. Response to serotonin reuptake inhibitors in OCD is not influenced by common CYP2D6 polymorphisms. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2009; **13**(4): 345-8.
- Winner JG, Carhart JM, Altar CA, et al. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. *Discov Med.* 2013;16(89):219-27. PubMed PMID: 24229738.

Bijlagen bij module 2

Geldigheid en Onderhoud

Recent is een studie afgerond naar TCA-gebruik bij ouderen en de resultaten zullen naar verwachting in 2018 worden gepubliceerd (CYSCE trial; Berm, 2015). Ook zal er in 2018 een multicenter RCT worden gestart naar TCA's (NL63514.019.17 Personalized Tricyclic Antidepressant Dosing using pharmacogenetics). Om deze reden is de aanbeveling van de werkgroep om de richtlijn over 3 jaar te herevalueren. Ook vindt op dit moment een grote multicenter EU-trial plaats naar implementatie van farmacogenetica en zullen resultaten naar verwachting <5 jaar beschikbaar komen (van der Woude, 2017).

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling actualiteit	Wie houdt er op toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
keuze van te genotyperen enzymen	NVVP	2019	3 jaar	Eens per 3 jaar	NVVP	Mochten de resultaten van genoemde studies eerder beschikbaar komen zou dit aanleiding kunnen zijn tot het herzien van de richtlijn.

Kennislacunes

Er zullen meer studies uitgevoerd moeten worden om de aanwijzingen die er zijn naar meerwaarde van genotypering van de verschillende cytochroom-P450-enzymen in de klinische psychiatrische setting te bevestigen. Het is onvoldoende onderzocht of genotypering van specifieke cytochroom P450 enzymen vooraf en tijdens gebruik van psychofarmaca leidt tot meer effectiviteit en minder bijwerkingen, met name bij psychotische stoornissen, angststoornissen en bipolaire stoornissen.

PICO 1

P (Patiënten): patiënten die antidepressiva gebruiken;
I (Interventie): aanwezigheid van gen-variantie van cytochroom-P450-enzymen (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4);
C (Comparison): afwezigheid van gen-variantie;
O (Outcomes): klinische effectiviteit, bijwerkingen.

PICO 2

P (Patiënten): patiënten die antipsychotica gebruiken;
I (Interventie): aanwezigheid van gen-variantie van cytochroom-P450-enzymen (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4);
C (Comparison): afwezigheid van gen-variantie;
O (Outcomes): klinische effectiviteit, bijwerkingen.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Overweeg indien er een indicatie is voor inzetten farmacogenetica om CYP2D6 en CYP2C19 te genotyperen.	1-3 jaar	-	Labformulier beschikbaar	Kosten	Verspreiden kennis en richtlijn	Voorschrijvers, (ziekenhuis)apothekers en klinisch farmacologen, NvvP	-
Overweeg genotypering van CYP1A2, CYP2C9 en/of CYP3A4 alleen na grondige farmacologische analyse en/of overleg met een klinisch farmacoloog of (ziekenhuis)apotheker.	1-3 jaar	-	-	Er moet voldoende expertise aanwezig zijn/voldoende verwijsmogelijkheden.	-	Voorschrijvers, (ziekenhuis)apothekers en klinisch farmacologen	-

Evidence-tabellen

Tabel 1 MDD Klinische uitkomst, gesorteerd op naam 1e auteur en jaar

	Study Acronym	Design	Sample size	Medication	Genotype	Outcome	Results	Risk of bias
PGx guided studies								
Hall-Flavin, 2012	Genesight I (Hamm)	Non-randomized,	n=25 PGx guided	Various	CYP1A2 CYP2D6	% symptom reduction on	At week 8 more reduction in depression scores in PGx	Compliance niet gemonitord Tussentijdse evaluaties via telefonisch interview

		open label, prospective cohort	versus n=26 unguided		CYP2C19	HAMD17 and QIDS at 8 weeks	guided group (unguided 7.2% reduction QIDS versus 31.2% guided (p=0.0002), HAMD 18.2% reduction PGx unguided versus 30.8% guided p=0.04)	Hoge drop out Geen data over bijwerkingen Psychotherapie als co-therapie, gem. 5 typen medicatie Industry-sponsored
Hall-Flavin, 2013	Genesight II (La Crosse)	Non-randomized, open label, prospective cohort	N=113 unguided versus N=114 PGx guided	Various	CYP1A2 CYP2D6 CYP2C19	% symptom reduction on HAMD17 and QIDS; Response (>50%); Remission (≤ 7) at 8 weeks	Greater reduction of symptoms for PGx guided group on all depression instruments (all p <0.0001). Response and remission rates at 8 weeks were higher in the guided group.	Uitbereiding van Genesight I Compliance niet gemonitord Tussentijdse evaluaties via telefonisch interview Hoge drop out Geen data over bijwerkingen Psychotherapie als co-therapie, gem. 5 typen medicatie Industry-sponsored
Singh, 2015		RCT, double blind	N=74 PGx guided versus N=74 unguided	Various	CYP2D6 CYP2C19	Remission using HAMD17 (≤ 7) at 12 weeks	PGx guided to medication different to TAU 65% (48/74). PGx group was 2.52 times more likely to remit from MDD (95% CI=1.71-3.73, z=4.66, p<0.0001) than the unguided group.	Compliance niet gemonitord, drop out n=4 van 174, geen data over bijwerkingen, roken was exclusie en comedicatie die CYPs beïnvloed, 14 verschillende AD van 3 verschillende klassen
Winner, 2013	Genesight III (Pine Rest)	RCT, double blind	N=26 guided versus N=25 TAU	Various	CYP2D6, CYP2C19,	Response (>50%); Remission (≤ 7) using HAMD17 at 10 weeks	36% response rate in PGx guided group versus 28% in TAU (OR=2.14;95 CI:0.59-7.69); 20% remission rate in PGx guided group versus 8.3% in TAU.	Kleine sample size, industry sponsored, verschillende AD en AP, ook bijwerkingen
Association studies in context of an RCT cohort								
Mrazek, 2011	STAR*D	Secondary analysis	N=1503	Citalopram	CYP2D6 CYP2C19	Response (>50%); Remission (≤ 5) using QIDS-C16 at	Patients with the poor metabolism CYP2C19 genotype-based category who were classified as citalopram tolerant were	Maar helft van STAR*D cohort genotypering gedaan, geen data over compliance, bijwerkingen, psychiatrische comorbiditeit mocht, zelfs meer dan 4 , veel vrouwen

						6 weeks	more likely to experience remission (P=0.03). No relationship between CYP2D6 genotype-based categories and either remission or tolerance was identified.	
Association studies in the context of a naturalistic cohort								
Brennan, 2015		Naturalistisch, geen comparator, alles PGx guided, non-blinded	N=685		CYP2D6 CYP2C19 CYP3A4	QIDS-SR en medicatie keuze door arts	Depression severity decreased over time (F2,590=91.41, p,0.001), 38% sowed remission (score<5), and 39% treatment respons wat suggereert dat 77% van de patienten clinical efficacy heeft. Artsen gaven aan dat hun medicatie keuze werd beïnvloed door PGx voor 93% van hun patiënten.	Geen controle PGx unguided groep, geen data over drop out/compliance/comedicatie/roken, wel data over bijwerkingen (SAS, UKU), data over ernst depressie met behulp van self report vragenlijst, 65.9% vrouwen, 36% rokers, ook milde beelden meegenomen, depressieve angst patiënten, ook (psychiatrische) morbiditeit toegestaan
Taranu, 2017	METADAP	Naturalistisch, geen comparator, non-blinded, geen PGx guided medicatie	N=206	venlafaxine	CYP2D6 en CYP2C19	Symptom reductie HAMD-17 1,3,6 maanden en medicatie keuze door arts	Fenotype CYP2D6 en CYP2C19 waren niet geassocieerd met HDRS verbetering of response/remissie	Drop out n=47, geen data over comedicatie/roken, allerlei verschillende venlafaxine doseringen

Tabel 2. MDD Bijwerkingen, gesorteerd op naam 1e auteur en jaar

	Study Acronym	Design	Sample size	Medication	Genotype	Outcome	Results	Risk of bias
--	---------------	--------	-------------	------------	----------	---------	---------	--------------

PGx guided studies								
None								
Association studies in context of an RCT cohort								
Hodgson, 2015	GENDEP	Secondary analysis	N=868	Escitalopram Nortriptyline	CYP2C19 CYP2D6	Bijwerkingen gemeten met de ASEC na 12 weken behandeling	P450 genotype did not predict total side effect burden (nortriptyline: n=251, p=0.5638, β =-0.133, (SE)=0.229; escitalopram: n=340, p=0.9627, β =-0.004, SE=0.085), study discontinuation (nortriptyline n=284, (HR)=1.300, p=0.174; escitalopram n=376, HR=0.870, p=0.118) or specific side effects. Serum concentrations of med. were only related to a minority of the specific side effects measured: dry mouth, dizziness and diarrhea.	Co-medicatie bekend
Association studies in the context of a naturalistic patient cohort								
Tanaka, 2008		Secondary analysis	N=81	Paroxetine	CYP2D6	Bijwerkingen gemeten met de UKU	Paroxetine-induced nausea was assessed by a pharmacist and was observed in 29.2% of the patients. A significant (nominal p=0.00286) association was found between the incidence of nausea and the -100_-102AAG insertion/deletion polymorphism of the 5-HT3B receptor gene. No significant associations were observed between the other genetic polymorphisms and the incidence of nausea. The -100_-102AAG deletion variant of the 5-HT3B receptor gene may affect paroxetine-induced nausea.	

Tabel 3 Angststoornissen Klinische uitkomst, gesorteerd op naam 1e auteur en jaar

NB: Adverse events geen studies gevonden

	Study Acronym	Design	Sample size	Medication	Genotype	Outcome	Results	Risk of bias
PGx guided								

studies								
Geen								
Association studies in context of an RCT cohort								
van Nieuwerburg, 2009	RCT binnen OCD patienten	Secondary analysis	N= 91	Venlafaxine versus Paroxetine	CYP2D6	Response (>25%) on Y-BOCS and HAMD at 12 weeks	The allele frequencies of the individual polymorphisms are almost identical (data not shown) in the responders and non-responders both for the paroxetine group and the venlafaxine group.	GRADE III
Association studies in the context of a naturalistic cohort								
Brandl, 2014		Naturalistisch patientencohort	N=184	Fluoxetine, Sertraline, Venlafaxine)	CYP2D6 CYP2C19	Symptom reduction using Y-BOCS	We observed significantly more failed medication trials in CYP2D6 non-extensive compared with extensive metabolizers (P=0.007). CYP2D6 metabolizer status was associated with side effects to venlafaxine (P=0.022). There were nonsignificant trends for association of CYP2D6 metabolizer status with response to fluoxetine (P=0.056) and of CYP2C19 metabolizer status with response to sertraline (P=0.064).	GRADE III Alleen summary aanwezig, publicatie opgevraagd.

Tabel 4. Psychotische stoornissen, Klinische uitkomst gesorteerd op naam 1e auteur en jaar

	Study Acronym	Design	Sample size	Medication	Genotype	Outcome	Results	Risk of bias
PGx guided studies								
None								
Association studies in context of an RCT cohort								
None								
Association studies in the context of a naturalistic patient cohort								
Almoguera, 2013		Secondary analysis	N=76	Risperidone	CYP2D6	Response (>50%) using PANSS over mean 19.5 days	CYP2D6 poor metabolism was significantly associated with greater clinical improvement in total PANSS.	Korte duur, geen controle
Balibey, 2011		Secondary analysis	N=55	Clozapine	CYP1A2	Response (>20%) using BPRS at 18 weeks	Lack of response to clozapine treatment was 2.4 fold higher in the patients carrying the CYP1A2*1F*1F genotype (p=0.02) compared to patients carrying at least one wild type allele (i.e. *1/*1 or *1/*1F).	
Brockmoller, 2002		Secondary analysis	N=175	Haloperidol	CYP2D6	Symptom reduction using PANSS at 4 weeks	There was a trend toward lower therapeutic efficacy with increasing number of active CYP2D6 gene.	Groot genoeg, 4 weken
Du, 2010		Secondary analysis	N=130	Risperidone	CYP3A4	Symptom reduction using PANSS at 8 weeks	CYP3A4*1G was found to be associated with the change in total PANSS scores (Kruskal–Wallis test, P = 0.021), which was not significant on adjusting for multiple testing.	Groot genoeg, 8 weken
Kaur 2017		Naturalistisch cohort, open	N=419	Risperidon	CYP2D6	Symptom reduction PANSS	Significant differences were found for CYP2D6*4 genotype en response op risperidone	Drop outs n=88, 12 weken India

Rajkumar, 2013	Rajkumar	Secondary analysis	N=101	Clozapine	CYP1A2	Response using BPRS	Our results revealed that CYP1A2 gene SNP (*1C, *1D, *1E and *1F) were not associated with clozapine treatment response (p value > 0.10).	Groot genoeg, studie duur??
Riedel, 2005	Riedel	Responders versus Non-responders	N=82	Risperidone	CYP2D6	Response using PANSS at 6 weeks	The observed CYP2D6 polymorphisms did not contribute to altered clinical efficacy, but affected risperidone to 9-OH-risperidone ratio	Same sample, groot genoeg, 6 weken
Shi, 2017		Good responders versus poor responders	N=288	Risperidon	100 genen onder andere CYP3A4, CYP2D6	Response PANSS op 4 weken (poor:<50% reductie in PANSS)	Associatie met CYP3A4 en CYP2D6 met risperidon behandeling, p<0/05	Compliance werd gemonitord, allemaal zelfde dosering (4 mg)
Thomas, 2008		Responders versus Non-responders	N=130	Olanzapine	CYP1A2 CYP2D6 HT2A	Symptom reduction using PANSS at 6 weeks	No significant association found.	Groot genoeg, 6 weken
Case-control studies								
De Brito, 2015		Including healthy controls	N=54 super-refractory patients versus N=64 HC	Clozapine	CYP1A2	Symptom reduction using BPRS>20%	It was observed that 100% of super-refractory patients are carriers of the allele *1F (*1A/*1F or *1F/*1F), and a significant correlation was observed between super-refractory patients and genotype 1F/*1F (P = 0.0002).	Time of use of treatment 1.9, 2.3 en 2.6 jaar

Tabel 5. Psychotische stoornissen Bijwerkingen, gesorteerd op naam 1e auteur en jaar

	Study Acronym	Design	Sample size	Medication	Genotype	Outcome	Results	Risk of bias
PGx guided studies								
None								
Association studies in context of an RCT cohort								
None								
Association studies in the								

context of a naturalistic patient cohort/ case-control								
DeLeon, 2005 A		Bijwerkingen versus geen bijwerkingen	N=325	Risperidon	CYP2D6 CYP3A4	Bijwerkingen gemeten met de UKU	OR CYP2D6 PM =3.1 for moderate ADRs on risperidone.	Groot genoeg, studie duur van juli 2000-maart 2003
DeLeon, 2005 B	Kentucky sample	Bijwerkingen versus geen bijwerkingen	N=516 inclusief de hierboven genoemde 325	Risperidon	CYP2D6 CYP3A5	Bijwerkingen gemeten met de AIMS en UKU	The CYP2D6 and CYP3A5 absence showed potential for significant associations, particularly in white men.	Mentally ill patients, Overlap met studie hierboven

Zoekverantwoording

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Aberg, 2010	GWAS, verschillende antipsychotica
Al Hadithy, 2008a	Verskillende Antipsychotica, geen P450
Al Hadithy, 2008b	Verskillende Antipsychotica, geen P450
Al Janabi, 2009	Verskillende antipsychotica, geen P450
Almoguera, 2013a	INCLUSIE
Almoguera, 2013b	Geen vergelijkende studie
Altar, 2015	IPD, individuele studies geïncludeerd
Andre, 2013	Geen P450
Andreassen, 1997	Verskillende antipsychotica, diverse co-medicatie, twijfel over genotypering
Bakker, 2012	Gemengde patientengroep, gemende antipsychotica
Balibey, 2011	INCLUSIE
Basile, 2000	Verskillende antipsychotica
Bartecek, 2012	Twijfel over design
Bishop, 2009	Geen P450
Blasi, 2015	Geen P450
Bradley, 2018	Mixed patienten populatie; mixed medication
Bosia, 2015	Gemengde medicatie sample, geen P450
Bozina, 2007	Alleen vrouwen, geen P450
Brandl, 2014	INCLUSIE
Brandl, 2015	Mixed medicatie sample
Brennan, 2015	INCLUSIE
Brockmoller, 2002	INCLUSIE
Chen, 2009	Geen P450
Chen, 1996	Geen vergelijkende studie, geen vergelijking genotypering wel-niet
Christfully, 2012	Gemengde medicatie sample, geen P450
Crescenti, 2008	Gemengde medicatie in sample
De Brito, 2015	INCLUSIE
de Leon, 2005a	INCLUSIE
De Leon, 2005b	INCLUSIE
Dodgen, 2015	Klein sample
Du, 2010	INCLUSIE
Ellingrod, 2000	Verskillende antipsychotica, specifieke medicatie onduidelijk, klein sample
Fu, 2006	Verskillende antipsychotica, veel rokers in de sample, duur behandeling onduidelijk
Gareeva, 2015	Geen P450
Giegling, 2010	Geen P450
Gressier, 2014	Mixed patienten populatie; mixed medication
Gu, 2008	Geen P450
Hall-Flavin, 2012	INCLUSIE
Hall-Flavin, 2013	INCLUSIE
Hamelin, 1999	Gemengde medicatie sample
Hodgson, 2014	Geen P450
Hodgson, 2015	INCLUSIE
Hu, 2007	Vergelijkende studie, geen P450
Huezo-Diaz, 2009	Vergelijkende studie, geen P450
Ikedo, 2008	Breed gene panel, geen P450
Inada, 2003	Verskillende antipsychotica
Ivanova, 2015	Mogelijk is dit hetzelfde sample als Al Hadithy, verschillende antipsychotica.
Jooper, 1999	Geen P450
Kang, 2016	Geen P450
Kapitany, 1998	Klassieke antipsychotica, gemengd sample
Kaur, 2017	INCLUSIE
Koola, 2014	Verskillende antipsychotica
Kraft, 2007	Geen P450

Kuzman, 2011	Geen P450
Lam, 2001	Verschillende antipsychotica
Lin, 1999	Geen P450
Liou, 2004	Verschillende antipsychotica
Lohman, 2003	Verschillende antipsychotica
Lohoff, 2012	Geen P450
Lohoff, 2012	Geen P450
Mas, 2016	Verschillende antipsychotica, geen P450
Masellis, 1998	Geen P450
Matsumoto, 2004	Verschillende antipsychotica, veel rokers in sample
McMahon, 2006	Geen P450
Mossner, 2009	Geen P450
Mrazek, 2009	Geen P450
Mrazek, 2011	INCLUSIE
Ng, 2013	Geen P450
Van Nieuwerburg, 2008	Geen P450
Van Nieuwerburg, 2009	INCLUSIE
Nikoloff, 2002	Verschillende antipsychotica
Ohmori, 1998	Verschillende antipsychotica
Ohmori, 1999	Dubbelt met hierboven
Olajassy, 2011	Geen P450
Ozdemir, 2001	Onduidelijke medicatie
Panagiotidis, 2007	Onduidelijke studieduur, onduidelijke medicatie, klein sample
Peters, 2004	Geen P450, breed genepanel
Peters, 2009	Geen P450, breed genepanel
Plesnicar, 2006	Gemengde medicatie sample.
Rajkumar, 2012	Geen P450
Rajkumar, 2013	INCLUSIE
Reynolds, 2005	Gemengde medicatie sample, geen P450
Reynolds, 2006	Gemengde medicatie sample, geen P450
Rico-Gomis, 2016	Gemengde medicatie, geen P450
Riedel, 2005	INCLUSIE
Riedel, 2005	Dubbel: Zelfde sample als hierboven, zelfde analyses als hierboven.
Sanchez-Iglesias, 2016	Verschillende antipsychotica, geen klinische uitkomst, gemengde patientengroep
Schillevoorst, 2001	Verschillende antipsychotica, geen klinische uitkomstmaat
Schumacher, 2009	Geen P450
Scorob, 2000	Verschillende antipsychotica
Segman, 2000	Verschillende antipsychotica, geen P450
Seretti, 2004	Geen P450
Shi, 2017	INCLUSIE
Singh, 2015	INCLUSIE
Smeraldi, 2006	Geen P450
Souza, 2010	Geen P450
Steimer, 2005	Geen vergelijkende studie; Modelling
Strohmaier, 2011	Geen P450, geen info premorbide functioneren, relatief lage frequentie bijwerkingen
Takekita, 2015	Geen P450
Tanaka, 2008	INCLUSIE
Taranu, 2017	INCLUSIE
Tang, 2014	Gemengde medicatie sample, geen P450
Thomas, 2008	INCLUSIE
Tiwari, 2005	Verschillende antipsychotica
Tsutsumi, 2009	Geen P450
Tybura, 2014	Geen P450
Wang, 2008	Geen P450
Wei, 2009	Geen P450
Winner, 2013	INCLUSIE
Yu, 1999	Geen P450
Zahari, 2009	Gemengde medicatie sample
Zanardi, 2001	Geen P450
Zhang, 2002	Verschillende antipsychotica, geen P450

Module 3 Gen-variantie: Switchen of dosisaanpassing

Uitgangsvraag

Welke aanpassing in de farmacotherapie is nodig bij patiënten die psychofarmaca (gaan) gebruiken en een gen-variantie hebben?

Inleiding

Wanneer bekend is dat een patiënt relevante farmacogenetische variaties in metaboliserende enzymen heeft, kunnen specifieke geneesmiddelen, die worden gemetaboliseerd door deze enzymen, worden vermeden of doseringen voor de start van de behandeling worden aangepast. Met concrete, klinisch toepasbare adviezen kan de behandeling geoptimaliseerd worden op basis van de beschikbare farmacogenetische informatie.

Voor een aantal geneesmiddelen zal dit mogelijk leiden tot een kleinere kans op bijwerkingen en een grotere kans op effectiviteit.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de effecten van het switchen naar andere medicatie of van een aanpassing van de dosis van medicatie bij patiënten die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken en een gen-variantie hebben in vergelijking met het doorgaan met de behandeling?

- P (Patiënten): psychiatrische patiënten met een gen-variantie die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken;
I (Interventie): dosisaanpassing of ander middel kiezen;
C (Comparison): doorgaan met oude behandeling;
O (Outcomes): klinische vooruitgang en bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte klinische vooruitgang en bijwerkingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde een verschil van 20% verandering in score op onderstaande meetinstrumenten/schalen als klinisch relevant:

Klinische vooruitgang

- * Stemmingstoornissen: *Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS).*
- * Psychotische stoornissen: *Positive and negative Symptom Scale (PANSS) en Brief psychiatric Rating Scale (BPRS).*
- * Angst: *Yale- Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS).*

Bijwerkingen

Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Barnes Akathisia

Rating Scale (BARS), Antidepressants Side Effect Check List (ASEC).

Ook een klein effect in termen van remissie werd beoordeeld als klinisch relevant (relatief risico (RR) = 1,5 bij een dichotome uitkomst).

Zoeken en selecteren (Methode)

De zoekstrategie is beschreven in algemene verantwoording van de richtlijn. Voor deze module werden studies geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: Systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar en *risk of bias* beoordeling) of gerandomiseerde, quasi-gerandomiseerde of observationele studies waarin een vergelijking is gemaakt tussen het aanpassen van de dosis of ander middel kiezen en het voortgaan van de oude behandeling bij psychiatrische patiënten die antidepressiva of antipsychotica (gaan) gebruiken. Daarnaast moest tenminste één van de bovengenoemde uitkomstmaten zijn geïncorporeerd.

Op basis van titel en abstract werden geen potentieel relevante studies voor deze uitgangsvraag geselecteerd.

Conclusie

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden waarin strategieën zijn vergeleken bij patiënten die behandeld worden met antidepressiva of antipsychotica waarbij een gen-variantie is vastgesteld.
--------------------	--

Overwegingen

Farmacogenetica is de studie van de relatie tussen variaties in de DNA-sequentie en de medicatierespons (EMEA/CHMP/ICH/437986/2006). Net als bij andere vormen van medicatiebewaking is er weinig wetenschappelijk onderzoek waaruit blijkt dat het aanpassen van therapie op basis van de bevindingen van farmacogenetica leidt tot betere behandeluitkomsten. Wel zijn er vele case-reports, cross-sectionele studies en reviews over dit onderwerp, waaronder studies over de invloed van het genotype op de kinetiek en/of de associatie tussen effectiviteit/bijwerkingen en het genotype. Op basis van de beschikbare studies werden en worden adviesteksten opgesteld door de KNMP-werkgroep Farmacogenetica. De richtlijnwerkgroep kiest ervoor om haar aanbevelingen te baseren op de adviezen van de KNMP-werkgroep Farmacogenetica, die ook wereldwijd grotendeels zijn overgenomen (www.cpic.org, www.pharmgkb.org). In Tabel 1 geven we een overzicht met de belangrijkste adviezen binnen de psychiatrie, en deze tabel kan dienen als handvat voor voorschrijvers. Om te komen tot dit overzicht is in januari 2019 de KNMP Kennisbank geraadpleegd. Daarnaast zijn enkele doseringen gebaseerd op de publicatie van Stingl (2013) (in groen weergegeven). Het is mogelijk dat de adviezen in de loop van de tijd veranderen, recente informatie is te vinden op www.farmacogenetica.nl. Actuele (januari 2019) medicatieadviezen uit de KNMP Kennisbank zijn opgenomen in een vrij toegankelijke (Engelstalige) pdf-file op de KNMP-website (www.knmp.nl, zoeken op pharmacogenetic recommendations). De apotheker en psychiaters werkend in een centrum met een lidmaatschap van de KNMP en toegang tot het ledengedeelte hebben altijd toegang tot de laatste versie van de Kennisbank. Als aanvulling op tabel 1 dient nog vermeld te worden dat ook voor geneesmiddelen waar

geen dosisaanpassing wordt geadviseerd, zoals voor fluoxetine, mirtazapine, paroxetine en risperidon men zich dient te realiseren dat dit niet wil zeggen dat genotypering geen zin heeft.

Als patiënten b.v. problemen hebben bij gebruik van paroxetine dat geheel wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 is het theoretisch gezien logisch om een geneesmiddel te adviseren dat minder wordt gemetaboliseerd door CYP2D6.

Het is belangrijk om te beseffen dat naast farmacogenetica er vele andere factoren zijn die van invloed kunnen zijn op de plasmaconcentratie van een geneesmiddel, denk hierbij bijvoorbeeld aan voeding, roken, co-morbide aandoeningen, nier- en/of leverfunctie of variaties in andere genen. De invloed van deze factoren kan soms beter worden ingeschat als de genetische varianten bekend zijn. Zo is te voorspellen of een interactie met een geneesmiddel dat CYP2D6 remt, relevant is bij een patiënt die al een CYP2D6 poor metabolizer is. Ook zijn intermediate metabolizers juist gevoelig voor andere factoren die de activiteit van CYP2D6 kunnen beïnvloeden. In dit soort gevallen zou de aanwezigheid van dergelijke factoren tot een ander advies kunnen leiden.

Binnen een behandeling is er vaak geen sprake van één voorkeursmiddel en kan bij een patiënt met een gen-variantie een alternatief psychofarmakon dat niet wordt beïnvloed door de farmacogenetische variant ook ingezet worden. Het toepassen van farmacogenetische adviezen zal, mits de uitslag van de genotypering goed wordt geïnterpreteerd en zorgvuldig besproken wordt met de patiënt, de therapeutische behandeling niet verslechteren. Het is van belang dat men bij twijfel contact opneemt met een (ziekenhuis)apotheker of eventueel een klinisch farmacoloog met expertise op dit gebied. De (ziekenhuis)apotheker heeft het overzicht over alle medicatie die de patiënt gebruikt en welke patiëntgebonden factoren relevant kunnen zijn voor het uiteindelijke advies. Met de farmacokinetische kennis en de ondersteuning door de KNMP Kennisbank kan de apotheker of klinisch farmacoloog helpen met de keuze voor een geschikt psychofarmakon in een geschikte dosis.

Momenteel wordt een grote Europese studie uitgevoerd (NCT03093818), die gebruik maakt van de adviezen van de KNMP-werkgroep Farmacogenetica. In een volgende versie van deze richtlijn kunnen de resultaten van deze studie mogelijk worden meegenomen.

Aanbevelingen

Overweeg een dosisaanpassing in geval van gebruik van de in tabel 1 beschreven medicatie en genotypen. Houdt hierbij ook rekening met eventuele interacties met comedicatie of dieetfactoren.

Uitgebreidere informatie en de actuele medicatieadviezen uit de KNMP Kennisbank zijn opgenomen in een vrij toegankelijke (Engelstalige) pdf-file op de KNMP-website (www.knmp.nl, zoeken op pharmacogenetic guidelines).

Tabel 1. Effect genotype op doseringen, aangegeven als percentage van de standaard startdosering, zoals aangegeven door de KNMP (01-01-2019) of op basis van het artikel van Stingl (2012).

Geneesmiddel	CYP2D6			CYP2C19			enzymen betrokken in metabolisme [#]
	PM	IM	UM	PM	IM	UM	
Amitriptyline	50%	60%	125%	70*	80%*	140%*	CYP2D6, CYP2C19
Aripiprazol	max 10mg/dag	100%	100%	70%*	90%*	140%*	CYP2D6, CYP3A4
Citalopram	100%	100%	100%	50%	75%	100%	CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4
Clomipramine	50%	70%	150%	65%*	75%*	130%*	CYP2D6, CYP2C19 (CYP3A4, CYP1A2)
Doxepine	40%	80%	200%	50%	90%	120%	CYP2D6 (CYP1A2, CYP3A4, 2C19)
Escitalopram	100%	100%	100%	50%	75%	150%	CYP2C19 (CYP3A4, CYP2D6)
Fluoxetine	100%	100%	100%				CYP2D6 (CYP2C19)
Haloperidol	50%	100%	NB				CYP2D6, CYP3A4
Imipramine	30%	70%	170%	70%	100%	100%	CYP2D6, CYP2C19
Nortriptyline	40%	60%	160%				CYP2D6, CYP2C19
Mirtazapine	100%	100%	100%				CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4
Paroxetine	100%	100%	NB				CYP2D6
Pimozide	25%	60%	100%				CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2
Risperidon	100%	100%	100%				CYP2D6 (CYP3A4)
Sertraline	100%	100%	100%	max 50mg/dag	Max 100 mg	100%	CYP2C19 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4)
Venlafaxine	Niet beoordeeld	Niet beoordeeld	150%	40%*	90%*	125%*	CYP2D6, CYP3A4
Zuclopentixol	50%	75%	Niet beoordeeld				

*NB: bij deze percentages is geen rekening gehouden met co-medicatie, leeftijd, dieet, nierfunctie of onderliggende ziekte. Enzymen tussen haakjes hebben slechts een geringe bijdrage. Raadpleeg www.kennisbank.knmp.nl voor recente updates of raadpleeg apotheker. * adviezen in groen weergegeven zijn gebaseerd op Stingl (2012). Er kunnen geen rechten worden ontleend aan deze tabel.*

Overleg bij twijfel met de apotheker van de patiënt of een klinisch farmacoloog of het aanpassen van de therapie nodig is bij de betreffende patiënt.

Overweeg bij een psychofarmacon dat niet beschreven staat in de tabel een switch naar een ander gelijkwaardig geneesmiddel als er sprake is van een gen-variant in een CYP-enzym dat betrokken is bij de metabolisatie van betreffend psychofarmacon.

Literatuur

EMA/CHMP/ICH/437986/2006. Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories E15 (ICH 15). Approved by CHMP in november 2007

<https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/farmacogenetica/pharmacogenetics-1/pharmacogenetics>.

www.farmacogenetica.nl

Stingl JC, Brockmöller J, Viviani R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry*. 2013 Mar;18(3):273-87. doi: 10.1038/mp.2012.42. Epub 2012 May 8. Review. PubMed PMID: 22565785.

Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H., Rongen RA, van Schaik RH, Schalekamp T, Touw DJ, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VH, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics: from bench to byte-an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):662-73

Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, Grandia L, Mulder H, Touw DJ, de Boer A, Conemans JM, Egberts TC, Klungel OH, Koopmans R, van der Weide J, Wilffert B, Gochelaar HJ, Deneer VH. Pharmacogenetics: from bench tot byte. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(5):781-7 Erratum in: *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(1):175

Bijlagen bij module 3

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Genvariatie: Switchen of dosisaanpassing	NVVP	2019	3 jaar	Eens per 3 jaar	NVVP	Mochten de resultaten van genoemde studies eerder beschikbaar komen zou dit aanleiding kunnen zijn tot het herzien van de richtlijn.

Kennislacunes

Het is niet onderzocht of switchen naar andere medicatie of dosisaanpassing de voorkeur heeft bij patiënten die psychofarmaca gebruiken en een gen-variatie hebben.

Wat zijn de effecten van het switchen naar andere medicatie of van een aanpassing van de dosis van medicatie bij patiënten, die antidepressiva of antipsychotica gebruiken en een gen-variatie hebben in vergelijking met het doorgaan met de behandeling?

- P (Patiënten): patiënten met een gen-variatie die antidepressiva of antipsychotica gebruiken;
 I (Interventie): dosisaanpassing of ander middel kiezen;
 C (Comparison): doorgaan met oude behandeling;
 O (Outcomes): klinische vooruitgang en bijwerkingen.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie:	Verwacht effect op	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven)	Mogelijke barrières voor	Te ondernemen acties voor	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen

	<1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	kosten	tijdspad)	implementatie	implementatie		
Overweeg een dosisaanpassing in geval van gebruik van de in de tabel hieronder beschreven medicatie en genotypen. Houdt hierbij ook rekening met eventuele eventuele interacties met comedatie of dieetfactoren.	< 1 jaar	geen				Voorschrijvers, (ziekenhuis)apothekers en klinisch farmacologen	-
Overleg bij twijfel met de apotheker van de patiënt of een klinisch farmacoloog of het aanpassen van de therapie nodig is bij de betreffende patiënt.	3 jaar	geen	Opnemen in behandelplan als optie	Onbekendheid	Onderwijs en farmacogenetica symposium		
Overweeg bij een psychofarmacon dat niet beschreven staat in de tabel, een switch naar een ander gelijkwaardig geneesmiddel als er sprake is van een gen-variant in een CYP-enzym dat betrokken is bij de metabolisatie van betreffend psychofarmacon.		geen				Behandelaar in overleg met klinisch farmacoloog/apotheker	

Module 4 Organisatie van zorg

Uitgangsvraag

Welke aspecten zijn van belang bij de organisatie van de zorg rondom farmacogenetica?

Inleiding

Onder 'organisatie van zorg' wordt verstaan: "alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur)". Deze module beschrijft een aantal belangrijke aspecten over de organisatie van zorg rondom farmacogenetica. De uitgangspunten zijn dat de zorg rondom farmacogenetica:

- aansluit bij de behoefte van patiënten. Hierbij wordt aandacht besteed aan de zorgen, vragen en betekenisgeving van patiënten en hun naasten rondom farmacogenetica;
- deel uitmaakt van gezamenlijke besluitvorming (samen beslissen) over de behandeling met instemmingsverklaring (informed consent) van patiënten;
- plaatsvindt in nauwe samenwerking tussen de betrokken behandelaars, apotheker en/of farmacoloog;
- aangevraagd en geïnterpreteerd wordt door mensen met voldoende expertise op het gebied van farmacogenetica;
- goed wordt vastgelegd in het medisch dossier van de patiënt, waaronder de bevindingen, uitleg, gezamenlijke besluitvorming en bijwerkingen naast effectiviteit van medicatie. De bijwerkingen worden bij Lareb gemeld;
- het aanvragen en uitvoeren van farmacogenetica vergoed wordt.

Samenvatting literatuur

Er is voor deze module vanwege de aard van de uitgangsvraag geen systematische literatuursearch uitgevoerd. Er worden dan ook geen conclusies vermeld. De aanbeveling is uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door literatuur.

Overwegingen

Bespreken met de patiënt

Aangezien de wetenschappelijke onderbouwing van de waarde van farmacogenetica nog beperkt is, is het belangrijk de mogelijkheden en beperkingen van farmacogenetica-geleide farmacotherapie goed te bespreken met patiënten. Leg hierbij patiënten in leekentermen de voor- en nadelen van farmacogenetica-geleide farmacotherapie in hun specifieke situatie uit (zie hiervoor ook Overwegingen Module 1). Beslis uiteindelijk samen of genotypering wel of niet aangevraagd wordt. Indien genotypering wordt uitgevoerd bespreek in leekentermen de resultaten van genotypering met de patiënt. Vraag zo nodig advies aan een apotheker of farmacoloog over

interpretatie van resultaten van genotypering bij de specifieke patiënt. Er is vooralsnog geen evidentie om actief 1^e lijns familieleden te genotyperen.

Samenwerking tussen disciplines

Rondom farmacogenetica zullen veelal een psychiater, apotheker, farmacoloog, verpleegkundig specialist, huisarts, en praktijkondersteuner geestelijke gezondheidszorg (POH-GGZ) betrokken zijn bij het voorschrijven van medicatie en het begeleiden van medicatiegebruik. Voor sommige psychiaters is niet duidelijk hoe ze de uitslag van de genotypering moeten interpreteren en gebruiken bij hun medicatieadvies voor de individuele patiënt. Dit vergt specifieke farmacotherapeutische kennis en liefst ook klinische expertise in de psychiatrie. Het is daarom belangrijk dat farmacogenetica wordt uitgevoerd in nauwe samenwerking tussen de betrokken behandelaren, apothekers en/of klinisch farmacologen. Iedere context vraagt om een andere, zo nodig multidisciplinaire samenstelling.

Expertise op het gebied van farmacogenetica

Patiënten en hun naasten mogen verwachten dat alle psychiaters en huisartsen binnen de grenzen van hun deskundigheidsgebied en volgens de wettelijke eisen, het eigen beroepsprofiel en -codes zijn opgeleid en kunnen handelen. Welk type zorg de psychiater en huisarts mogen bieden, hangt af van de opleiding, werkervaring, competenties, en bijscholing en intervisie. De kwaliteitseisen voor ggz-beroepsgroepen staan beschreven in het model kwaliteitsstatuut ggz.

Psychiaters en huisartsen die farmacogenetica willen toepassen dienen voldoende expertise op dit gebied te hebben of mogelijkheden te hebben om te kunnen overleggen met een apotheker of een farmacoloog met expertise op dit gebied. Het is hiervoor van belang dat bij- en nascholing over farmacogenetica voor psychiaters en huisartsen in de farmacogenetica georganiseerd wordt. Voor huisartsen geldt dat er al scholing is voor alle derde jaar huisartsen in opleiding vanuit Schola Medica.

Laat genotyperingen bij voorkeur uitvoeren bij een lab met voldoende expertise of farmacogeneticaexpertisecentra (zie overzicht met laboratoria waar farmacogenetica kan worden uitgevoerd in bijlage). Er is een expertgroep Farmacogenetica in de Psychiatrie opgericht. Het doel is om de huidige stand van zaken in alle 17 verschillende centra in Nederland te inventariseren, te bezien welke CYP-bepalingen voor welke genvarianten waar plaats vinden en te komen tot consensus en meer synchroniteit op het gebied van farmacogenetica in de psychiatrie. Hiertoe is van elk lab 1 persoon uitgenodigd om plaats te nemen in in de expertgroep.

Vastleggen resultaten farmacogenetica

Als de psychiater of huisarts een farmacogeneticabepaling heeft uitgevoerd, is het belangrijk dat hij/zij deze resultaten goed in het medisch dossier van de patiënt vastlegt voor toekomstige farmacotherapie. Het is van belang dat deze resultaten makkelijk in te voeren zijn in het elektronisch patiëntendossier en het landelijk schakelpunt (LSP) en dat deze resultaten ook makkelijk te vinden zijn. Op dit moment zijn uitslagen van genotypering zichtbaar op verschillende plekken in het EPD. Dat betekent dat ze niet automatisch altijd zichtbaar zijn voor mensen die medicatie voorschrijven. Het is essentieel dat uitslagen van genotypering met toestemming van de patient bekend zijn bij alle medisch behandelaren en ook duidelijk zichtbaar in EPD's, HIS (huisartseninformatiesysteem) en AIS (apotheeksysteem), zeker als medicatie wordt voorgeschreven, maar ook als deze wordt afgeleverd. Het verdient aanbeveling om de

uitslag in het EPD vast te leggen als ‘farmacogeneticacontra-indicatie’, omdat deze dan wordt uitgewisseld met andere zorgverleners (o.a. via het Landelijk Schakel Punt). Als dat niet mogelijk is, kan de uitslag het best worden doorgegeven aan een huisarts, de apotheker en de behandelend psychiater met het verzoek om de patiënt aan de bijbehorende farmacogeneticacontra-indicatie te koppelen. Op dit moment werken sommige centra al met een farmacogenetisch paspoort dat aan de patient wordt meegegeven, wat de patient aan iedere zorgverlener kan laten zien.

Zonder een kloppend medicatieoverzicht is goede veilige en goede farmacogeneticageleide farmacotherapie niet mogelijk, voegt farmacogenetica niets toe en is wellicht in zeldzame gevallen potentieel gevaarlijk. Dit voorgaande geldt overigens ook voor farmacotherapie in het algemeen. Tot slot is het belangrijk het effect en bijwerkingen van medicatie te volgen (zie aanbevelingen van de Generieke Module Bijwerkingen <https://www.ggzstandaarden.nl/generieke-modules/bijwerkingen/zorg-rondom-bijwerkingen-door-antipsychotica/monitoring>).

Financiering

De zorg rondom farmacogenetica valt onder medische zorg en de financiering is geregeld in Zorgverzekeringswet (Zvw), voor patiënten tot 18 jaar in de Jeugdwet, en voor langdurig opgenomen patiënten in de Wet langdurige zorg (Wlz). Echter, de verzekeraar vergoedt voor zover bekend farmacogenetica alleen als het wordt aangevraagd door een medisch specialist of een huisarts op medische indicatie. Farmacogenetica werd niet altijd vergoed als het wordt aangevraagd door een vrijgevestigde psychiater. Bij vrijgevestigde psychiaters hing de vergoeding af van de zorgverzekeraar. Inmiddels wordt ook het aanvragen door vrijgevestigde psychiaters vergoed, indien op medische indicatie. Het is van belang om niet zomaar farmacogenetica aan te vragen maar alleen CYP2C19 en CYP2D6 mits er problemen zijn met medicatie, waar de metabolisatie door deze 2 enzymen van belang is.

Aanbevelingen

Zorg dat de uitslagen van genotypering vastgelegd worden in het EPD en met toestemming van de patient gedeeld worden met de huisarts en de apotheker, zodat de informatie te allen tijde beschikbaar is.
--

Literatuur

-

Bijlagen bij module 4

Overzicht met laboratoria waar farmacogenetische test kan worden uitgevoerd, indien beschikbaar wordt het aanvraagformulier als link gegeven:

- Albert Schweizer Ziekenhuis, Dordrecht: <https://resultlaboratorium.nl/wp-content/uploads/2015/06/Farmacogenetica-aanvraag.pdf>.
- Amsterdam UMCs, lokale VUmc, Amsterdam:
<https://www.vumc.nl/web/file?uuid=961d6b22-e81e-45dc-b1d3-2bba138c2696&owner=5ec2d559-9d3f-4285-8cbd-140abc921b69&contentid=4056&disposition=inline> (sturen aanvragen door naar het Erasmus MC)
- Catharina ziekenhuis Eindhoven:
https://www.catharinaziekenhuis.nl/files/Verwijzer/Specialismen_en_afdelingen/Laboratorium_algemeen_klinisch/PDF/AanvraagformulierFamacogeneticaAKL2017_2.pdf
- Certe, Groningen: . <https://www.certe.nl/zorgverleners/diensten-en-producten-van-certe/klinische-chemie-ziekenhuizen/farmacogenetica>
- Erasmus MC, Rotterdam:
<https://www.erasmusmc.nl/pgx/professionals/diagnostiek/aanvraagformulier.farmacogenetica>.
- ETZ Elisabeth, Tilburg:
<https://www.kchl.nl/sites/default/files/uploads/Formulier%20K%20FO-LA-AL-014feb2014.pdf>
- Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn: www.gelreziekenhuizen.nl.
- Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch: www.jbz.nl.
- LUMC, Leiden: www.lumc.nl/sub/3092/att/1370976/1835269
- Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar:
https://www.nwz.nl/Portals/14/Bijlagen/Zorgverlener/ziekenhuisapothek/Bepalingenwijzer/CYP2C19_genotypering.pdf
- www.maasstadlab.nl
- Meander medisch centrum, Amersfoort: www.meandermc.nl.
- Medlon locatie Medisch Centrum Twente, Enschede: www.medlon.nl.
- MUMC, Maastricht:
https://klinischegenetica.mumc.nl/sites/klinische_genetica/files/aanvraagformulier_pgx_v09-02-2017.pdf
- Radboudumc, Nijmegen: www.radboudumc.nl/farmacogenetica
- https://www.antoniusziekenhuis.nl/sites/default/files/aanvraag_genotypering
- UMC Utrecht: www.umcutrecht.nl. (sturen aanvragen door naar het Erasmus MC)
- Wilhelmina ziekenhuis, Assen: www.wza.nl.
- Ziekenhuis Sint Jansdal, Harderwijk: www.stjansdal.nl.

Module 5 Budget-impact-analyse

Uitgangsvraag

Wat is de financiële impact van aanbevelingen in de richtlijn om genotypering uit te voeren bij patiënten die starten met antidepressiva, en bij patiënten die (ernstige) bijwerkingen of onvoldoende effect ervaren?

Inleiding

Genotypering wordt op dit moment alleen vergoed door de zorgverzekeraar als het aangevraagd wordt door een medisch specialist of door de huisarts en als er een indicatie is (bijwerkingen of onvoldoende effect), niet wanneer deze wordt aangevraagd door een verpleegkundig specialist. De kosten voor genotypering gaan van het eigen risico van de patiënt's verzekering af.

De richtlijn geeft aanbevelingen over de toepassingen van genotypering bij patiënten, die worden behandeld met antidepressiva of antipsychotica. Voor genotypering bij antidepressiva was meer evidentie aanwezig dan bij antipsychotica (Zie module 1, Waarde van genotypering bij patiënten met een stemmings-, angst- en/of psychotische stoornis). Daarom beperken ons bij deze Budgetimpact-analyse (BIA) tot patiënten die starten met antidepressiva, en bij patiënten die ernstige bijwerkingen of onvoldoende effect ervaren.

De twee relevante aanbevelingen voor deze budgetimpact-analyse zijn:

- Genotypeer niet standaard in de ambulante klinische praktijk bij patiënten die antidepressiva gebruiken. Overweeg genotypering alleen wanneer er sprake is van bijwerkingen of ineffectiviteit na het starten van behandeling met een SSRI of SNRI waarvoor in de Kennisbank een farmacogenetisch medicatieadvies aanwezig is. Dit geldt met name als de patiënt bijwerkingen of ineffectiviteit had bij meerdere geneesmiddelen die via dezelfde metabole route worden afgebroken (UV1).
- Overweeg indien er een indicatie is voor inzetten farmacogenetica om CYP2D6 en CYP2C19 te genotyperen (UV2).

Het doel van deze Budget-Impact-Analyse (BIA) is het schatten van de financiële impact van de aanbevelingen in de richtlijn om genotypering uit te voeren bij patiënten, die starten met een antidepressivum.

Literatuuronderzoek

Meestal wordt de budgetimpact van een interventie berekend door de resultaten van een kosteneffectiviteitsanalyse, die relevant en toepasbaar is, te extrapoleren. Het kan hierbij gaan om resultaten uit studies in Nederland of internationale studies, die voldoende representatief zijn voor de Nederlandse situatie.

Bij een kosteneffectiviteitsstudie gaat het om onderzoek, waarin zowel de kosten als de effecten van minimaal twee interventies of strategieën met elkaar vergeleken worden. Het hanteren van de resultaten van kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd parallel aan een RCT heeft hierbij de voorkeur (adviesrapport kosteneffectiviteit, 2017).

Er is gezocht in de databases Medline en Embase naar kosteneffectiviteitsstudies over genotypering bij patiënten die starten met antidepressiva (zie zoekverantwoording). Op basis van het titel-abstract-selectie zijn elf potentieel relevante studies gevonden. Echter, na raadpleging van de volledige tekst zijn alle studies geëxcludeerd. De redenen hiervoor staan beschreven in de exclusietabel.

Berekening budgetimpact, methoden

In verband met het ontbreken van een goede kosteneffectiviteitsanalyse en beperkte data over de effectiviteit van het vooraf bepalen van farmacogenetische profielen, is besloten de analyse te beperken tot alleen een extrapolatie van de kosten van de genotypering naar populatieniveau. Hiervoor zijn gegevens over het potentieel aantal patiënten en de kosten van de bepaling van het farmacogenetisch profiel verzameld.

Aantal potentiële gebruikers van antidepressiva

Er geldt op dit moment een advies voor aanpassing van doseringen van antidepressiva bij varianten van genotypen van CYP2D6/ CYP2C19 (Bron: Tabel 1, Module 3):

- Amitriptyline
- Citalopram
- Clomipramine
- Doxepine
- Escitalopram
- Imipramine
- Nortriptyline
- Paroxetine
- Sertraline
- Venlafaxine

De databank van het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP) van Zorginstituut Nederland bevat informatie over het gebruik van genees- en hulpmiddelen in Nederland (www.gipdatabank.nl). Volgens de GIP-databank was het totaal aantal gebruikers voor deze 10 antidepressiva circa 870.000 in 2015. Voor het bepalen van het aantal gebruikers dat in een jaar getest zou moeten worden, zijn we alleen geïnteresseerd in het aantal nieuwe gebruikers per jaar. Hierover zijn bij de GIP geen data gepubliceerd. Wel is uit een rapportage van de Stichting Farmaceutisch Kengetallen (SFK) bekend dat van het totaal aantal gebruikers van antidepressiva circa 25% nieuwe gebruikers betrof (SFK, 2016). Uitgaande van dit percentage ligt het totaal aantal nieuwe gebruikers voor deze 10 antidepressiva rond de 220.000. Daarnaast is van belang dat deze geneesmiddelen niet alleen voor depressieve stoornis worden voorgeschreven. In het Rapport Pakketcan Depressie van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ, 2012) is beschreven dat 45% van antidepressiva wordt gebruikt voor de behandeling van depressie (gebaseerd op data van het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH, uit 2007). Daarmee is de ruwe schatting van het aantal patiënten, dat start met één van de 10 bovenstaande antidepressiva voor de indicatie depressie, circa 100.000 personen.

Welk deel van deze patiënten daadwerkelijk een bepaling van CYP2D6 en CYP2C19 krijgt aangeboden, hangt af van twee variabelen:

De eerste variabele is het percentage patiënten dat na start van behandeling met deze geneesmiddelen ernstige bijwerkingen ontwikkeld of onvoldoende effect heeft van de medicatie van belang. In enkele studies wordt beschreven hoe vaak (ernstige) bijwerkingen optraden, de behandeling gestaakt werd door bijwerkingen of bij hoeveel patiënten onvoldoende effect gezien werd.

Er zijn enkele studies waarin gerapporteerd wordt over het optreden van (ernstige) bijwerkingen, stoppen van de behandeling door bijwerkingen of het aandeel patiënten bij wie onvoldoende verbetering optreedt. In een systematische review van de Zweedse organisatie SBU wordt gerapporteerd dat circa 1 op de 3 patiënten die behandeld wordt met antidepressiva stopt vanwege bijwerkingen of onvoldoende effect (SBU, 2004). Een studie gebaseerd op real-world-data van 700 patiënten die zijn behandeld met SSRIs rapporteert dat circa 10% van de patiënten ernstige bijwerkingen (very bothersome or extremely bothersome). In de meta-analyse van Arroll (2005) zijn de gegevens van 4 studies gepooled met de bevindingen dat 5% van de patiënten behandeld met SSRI is gestopt vanwege bijwerkingen en dat bij 44% van de patiënten er geen verbetering optrad.

In de analyse is uitgegaan dat 10 tot 50% van de patiënten moet stoppen vanwege bijwerkingen of ineffectiviteit.

De tweede variabele betreft de aanbeveling waarbij artsen wordt meegegeven een genotypering te overwegen in deze richtlijn. Bij bijwerkingen of verminderde effectiviteit (GRADE laag). Het is te verwachten dat in de praktijk de genotypering niet bij alle patiënten die daarvoor in aanmerking zouden komen ook daadwerkelijk wordt uitgevoerd. Hierover zijn weinig gegevens bekend. Voor het percentage patiënten bij wie genotypering wordt uitgevoerd is voor de lage schatting uitgegaan van 10% en voor de hoge schatting van 60%.

Kosten farmacogenetische bepaling

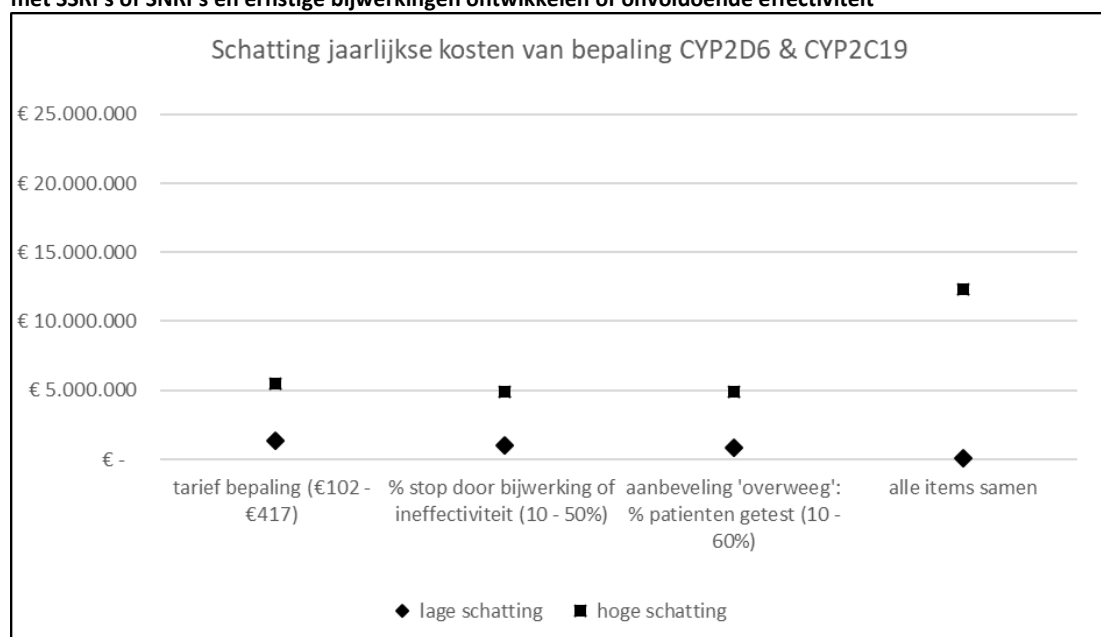
In de studie van Berm (2016) is als kostprijs voor de farmacogenetische bepaling een bedrag van €188,20 gehanteerd voor 5 DNA amplificaties. Hoe deze kostprijs tot stand is gekomen is staat niet vermeld. Er wordt alleen verwezen naar de website van de Nederlandse Zorgautoriteit, NZA. Via de website van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)¹ zijn de tarieven voor de bepaling van CYP2D6 en CYP2C19 bij negen ziekenhuizen beschikbaar. Aanvullend zijn de tarieven bij een tiende ziekenhuis opgevraagd. We vonden een groot verschil tussen de instellingen in de gehanteerde tarieven. De bepalingen verschilden echter tussen de instellingen met betrekking tot de gehanteerde methode en het aantal varianten per CYP-enzym dat bepaald wordt. Tarieven voor de bepaling voor deze 2 CYP's varieerden tussen €102 en €417. Deze range van tarieven is meegenomen in de budgetimpact-analyse.

¹ Wie Doet Wat Database 3.0. Speciale bepalingen uitgevoerd door geaccrediteerde laboratoria in Nederland. Via: (<https://www.nvkc.nl/professional/wie-doet-wat-database-30?searchtext=genotypering&btnZoek=Zoek%21&action=search>)

Uitkomsten analyse

De geschatte kosten van de bepaling van CYP2D6 en CYP2C19 bij patiënten die starten met één van de 10 beschreven antidepressiva en/of daarbij ernstige bijwerkingen optreden of onvoldoende effect blijken sterk afhankelijk van 1) De prijs van de bepaling, die elk jaar daalt; 2) Het percentage van de patiënten, die bijwerkingen of onvoldoende effect ervaren en 3) Het percentage van de patiënten, die in aanmerking komen voor genotypering én bij wie vervolgens ook de genotypering daadwerkelijk wordt uitgevoerd. Gezien de onzekerheid in deze parameters is besloten alleen de range van verwachte kosten voor een lage schatting en een hoge schatting van deze parameters te rapporteren. De resultaten zijn weergegeven in Figuur 5.1.

Figuur 5.1 Schatting van jaarlijkse kosten van de bepaling van CYP2D6 en CYP2C19 bij patiënten die starten met SSRI's of SNRI's en ernstige bijwerkingen ontwikkelen of onvoldoende effectiviteit



Opbrengsten

Het is mogelijk dat door het bepalen van het farmacogenetisch profiel patiënten korter last hebben van bijwerkingen door medicatie en sneller goed kunnen worden ingesteld op medicatie. Wanneer dit het geval is, zou dit mogelijk ook kunnen resulteren in een betere kwaliteit van leven en besparingen, bijvoorbeeld minder kosten van medicijngebruik, kosten gerelateerd aan bijwerkingen en mogelijk zelfs een afname in opnamedagen (Laika, 2009). Zoals eerder in deze richtlijn is beschreven, is er echter nog weinig bewijs voor het klinische effecten. Wat betreft depressieve stoornissen geldt dat slechts een klein deel van de patiënten wordt opgenomen in het kader van hun depressie. Volgens de studie NEMESIS-2 wordt jaarlijks 3.6% van de mensen met een depressie opgenomen op een afdeling psychiatrie (de Graaf 2010). De verwachte besparingen bij de gehele populatie van patiënten, die deze geneesmiddelen gebruiken, is dan waarschijnlijk gering. Helaas zijn er geen goede kosteneffectiviteitsstudies beschikbaar waaruit mogelijke opbrengsten van farmacogenetisch testen in termen van effecten of besparingen kunnen worden afgeleid. Vanwege het ontbreken van goede studies naar de kosteneffectiviteit en de klinische effectiviteit wordt deze mogelijke opbrengsten niet nader gekwantificeerd.

Lopend onderzoek kosteneffectiviteit

Op dit moment lopen er studies die hier in de toekomst mogelijk wel relevante resultaten voor opleveren. Allereerst loopt er een studie in Nederland naar farmacogenetische screening bij ouderen, die starten met antidepressiva. Daarnaast is er een internationale Europese studie naar de meerwaarde van farmacogenetica bij diverse ziektebeelden.

- Nederlands onderzoek (RCT) met subsidie van ZONMW. Effects and Cost-Effectiveness of Pharmacogenetic Screening among Elderly Starters with Antidepressants. <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/programmas/project-detail/priority-medicines-ouderen/effects-and-cost-effectiveness-of-pharmacogenetic-screening-among-elderly-starters-with-antidepressa/>.
- U-PGx. Europees project met subsidie vanuit Horizon 2020. PREPARE (Preemptive Pharmacogenomic Testing for Preventing Adverse Drug Reactions) is a clinical study initiated by the U-PGx (Ubiquitous Pharmacogenomics) consortium to implement and evaluate the impact of pharmacogenomic testing on therapy outcomes in seven European clinical centres. <http://upgx.eu/>.
- de PITA studie (Pharmacogenetics for Individualized Tricyclic Antidepressant dosing). <https://www.radboudumc.nl/trials/verbeterde-instelling-van-tricyclische-antidepressiva-met-behulp-van-farmacogenetica>

Literatuur

- Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, et al. Efficacy and Tolerability of Tricyclic Antidepressants and SSRIs Compared With Placebo for Treatment of Depression in Primary Care: A Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2005;3:449-456. DOI: 10.1370/afm.349.
- Barth M, Kriston L, Klosterman S et al. Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and adverse events: meta-regression and mediation analysis of placebo-controlled trials. *The British Journal of Psychiatry*. 2016;208:114–9. doi: 10.1192/bjp.bp.114.150136.
- Cascade E, et al. Real-World Data on SSRI Antidepressant Side Effects. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6(2):16-8. PMID: PMC2719451.
- College voor Zorgverzekeringen. Pakketscan depressie. Via www.cvz.nl. 2012.
- De Graaf R, ten Have M, van Dorsselaer S. De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking. NEMESIS-2: Opzet en eerste resultaten. Utrecht: Trimbos-instituut, Verkrijgbaar op: <https://assets.trimbos.nl/docs/491f70c6-2cb2-4ca2-b902-a205fa0e1784.pdf>. 2010.
- Herbild L, Andersen SE, Werge T. et al. Does Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and 2C19 Among Patients with diagnoses within the Schizophrenic Spectrum Reduce Treatment Costs? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2013;113:266–72.
- Laika B, Leucht S, Heres S, et al. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? *The Pharmacogenomics Journal*. 2009;9:395-403.
- SBU. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Treatment of Depression A Systematic Review. Report no: Three volumes, 166/1+2+3 Publication year: 2004. Via <http://www.sbu.se/en/publications/sbu-assesses/treatment-of-depression/>.
- SFK. Data en feiten 2016. Het jaar 2015 in cijfers. Via <https://www.sfk.nl/publicaties/data-en-feiten/data-en-feiten-2016>.

Bijlagen bij module 5

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline ovid	<p>1 "Pharmacogenetics"/ or ("genotype"/ and ("pharmacology"/ or "Pharmaceutical Preparations"/)) or ("genotype"/ or exp "Polymorphism, Genetic"/ or "phenotype"/ or "alleles"/ or genes/ or "Genetic Testing"/ or "Genetic Predisposition to Disease"/) and exp "Cytochrome P-450 Enzyme System"/ or (pharmacogenetic* or psychopharmacogenetic* or (genotyp* adj3 pharmac*) or ((genetic* or polymorph* or genotyp* or phenotyp* or DNA-variation* or gene or allele*) adj6 (P450 or P-450 or CYP-3a4 or CYP3a4 or CYP-2d6 or CYP2d6 or CYP-2c9 or CYP2c9 or CYP-2c19 or CYP2c19 or CYP-1a2 or CYP1a2)) or ((poor* or ultra-rapid* or ultrarapid* or intermediate*) adj3 metaboliz*).ab,ti. (32271)</p> <p>2 exp "psychiatry"/ or "Mental Disorders"/ or "Hospitals, Psychiatric"/ or "Mentally Ill Persons"/ or "Mental Health Services"/ or "depression"/ or exp "Depressive Disorder"/ or "Psychotic Disorders"/ or exp "Anxiety Disorders"/ or "Mood Disorders"/ or "Psychopharmacology"/ or "Psychotropic Drugs"/ or "Antidepressive Agents"/ or "Antipsychotic Agents"/ or "haloperidol"/ or "risperidone"/ or "aripiprazole"/ or "clomipramine"/ or "imipramine"/ or "nortriptyline"/ or "paroxetine"/ or "sertraline"/ or "Duloxetine Hydrochloride"/ or "Venlafaxine Hydrochloride"/ or "Mianserin"/ or "moclobemide"/ or "doxepin"/ or "Neuroleptic Malignant Syndrome"/ or "delirium"/ or "Autistic Disorder"/ or (psychiatr* or neuropsychiatr* or psychotropic* or psychopharmacogenetic* or ((mental or anxiet* or mood) adj3 (disease* or disorder* or patient* or hospital* or healthcare or health-care)) or depression* or psychosis* or psychoses* or psychotic* or antipsychotic* or psychopharmac* or antidepress* or anti-depress* or schizophreni* or bipolar* or neuroleptic* or delirium or delusion* or autis* or (obsessi* adj3 compulsi*) or hallucinat* or haldol or haloperidol or risperidon* or aripiprazol* or clomipramin* or imipramin* or nortriptylin* or paroxetin* or sertralin* or duloxetin* or mirtazapin* or doxepin* or moclobemi* or venlafaxin*).ab,ti. (946411)</p> <p>3 1 and 2 (2771)</p> <p>4 exp "costs and cost analysis"/ (210244)</p> <p>5 economics/ (27079)</p> <p>6 exp economics, hospital/ (22417)</p> <p>7 exp economics, medical/ (14153)</p> <p>8 exp economics, nursing/ (3982)</p> <p>9 exp economics, pharmaceutical/ (2759)</p> <p>10 exp "fees and charges"/ (29040)</p> <p>11 exp budgets/ (13219)</p> <p>12 ec.fs. (384749)</p> <p>13 (economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing\$ or cost\$ or budget\$).ti,ab. (669346)</p> <p>14 (value adj2 (money or monetary)).ti,ab. (1849)</p> <p>15 (expenditure not energy).ti,ab. (13840)</p> <p>16 or/4-15 (966689)</p> <p>17 ((metabolic or energy or oxygen) adj1 cost\$).ti,ab. (6015)</p> <p>18 16 not 17 (960674)</p> <p>19 3 and 18 (145)</p> <p>20 limit 19 to english language (136)</p> <p>21 remove duplicates from 20 (133)</p> <p>22 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (321886)</p> <p>23 21 and 22 (14)</p> <p>N=130 waarvan 14 mogelijke SRs</p>	230
Embase elsevier	<p>((('pharmacogenetics'/exp or 'pharmacogenetics' or ('genotype'/exp or 'genotype' and ('pharmacology'/exp or 'pharmacology')) or ('genotype'/exp or 'genotype' or 'genetic polymorphism'/exp or 'genetic polymorphism' or 'phenotype'/exp or 'phenotype' or 'allele'/exp or 'allele' or 'gene'/exp or gene or 'genetic screening'/exp or 'genetic screening' or 'genetic susceptibility'/exp or 'genetic susceptibility' or 'genetic variability'/exp or 'genetic variability' and ('cytochrome p450'/exp or 'cytochrome p450' or 'cytochrome p450 3a4'/exp or 'cytochrome p450 3a4' or 'cytochrome p450 2d6'/exp or 'cytochrome p450 2d6' or 'cytochrome p450 2c9'/exp or 'cytochrome p450 2c9' or 'cytochrome p450 2c19'/exp or 'cytochrome p450 2c19' or 'cytochrome p450 1a2'/exp or 'cytochrome p450 1a2')) or pharmacogenetic*.ab,ti or psychopharmacogenetic*.ab,ti or (genotyp* near/3 pharmac*):ab,ti or ((genetic* or polymorph* or genotyp* or phenotyp* or 'dna variation*' or gene or allele*) near/6 (p450 or 'p 450' or 'cyp 3a4' or cyp3a4 or 'cyp 2d6' or cyp2d6 or 'cyp 2c9' or cyp2c9 or 'cyp 2c19' or cyp2c19 or 'cyp 1a2' or cyp1a2)):ab,ti or ((poor* or 'ultra rapid*' or ultrarapid* or intermediate*) near/3 metaboliz*):ab,ti)</p> <p>AND</p> <p>('psychiatry'/exp/mj or 'mental disease'/mj or 'mental hospital'/mj or 'mental patient'/mj or 'mental health care'/mj or 'depression'/exp/mj or 'psychosis'/exp/mj or 'anxiety disorder'/exp/mj or 'mood disorder'/mj or 'psychopharmacology'/mj or</p>	

	<p>'psychopharmacotherapy'/mj or 'psychotropic agent'/mj or 'antidepressant agent'/mj or 'neuroleptic agent'/mj or 'atypical antipsychotic agent'/mj or 'haloperidol'/mj or 'risperidone'/mj or 'aripiprazole'/mj or 'clomipramine'/mj or 'imipramine'/mj or 'nortriptyline'/mj or 'paroxetine'/mj or 'sertraline'/mj or 'duloxetine'/mj or 'venlafaxine'/mj or 'mirtazapine'/mj or 'moclobemide'/mj or 'doxepin'/mj or 'neuroleptic malignant syndrome'/mj or 'delirium'/mj or 'autism'/exp/mj or psychiatr*:ab,ti or neuropsychiatr*:ab,ti or psychotropic*:ab,ti or psychopharmacogenetic*:ab,ti or ((mental or anxiet* or mood) near/3 (disease* or disorder* or patient* or hospital* or healthcare or 'health care')):ab,ti or depression*:ab,ti or psychosis*:ab,ti or psychoses*:ab,ti or psychotic*:ab,ti or antipsychotic*:ab,ti or psychopharmac*:ab,ti or antidepress*:ab,ti or anti depress*:ab,ti or schizophreni*:ab,ti or bipolar*:ab,ti or neuroleptic*:ab,ti or delirium:ab,ti or delusion*:ab,ti or autis*:ab,ti or (obsessi* near/3 compulsi*):ab,ti or hallucinat*:ab,ti or haldol:ab,ti or haloperidol:ab,ti or risperidon*:ab,ti or aripiprazol*:ab,ti or clomipramin*:ab,ti or imipramin*:ab,ti or nortriptylin*:ab,ti or paroxetin*:ab,ti or sertralin*:ab,ti or duloxetin*:ab,ti or mirtazapin*:ab,ti or doxepin*:ab,ti or moclobemi*:ab,ti or venlafaxin*:ab,ti))</p> <p>AND</p> <p>('health economics'/de or 'economic evaluation'/exp or 'health care cost'/exp or 'pharmacoeconomics'/exp or 'fee'/exp or 'budget'/de or economic*:ab,ti or pharmaco-economic*:ab,ti or cost*:ab,ti or price*:ab,ti or pricing*:ab,ti or budget*:ab,ti or (value near/2 (money or monetary*)):ab,ti or (expenditure:ab,ti not energy:ab,ti) not ((metabolic or energy or oxygen) near/1 cost*):ab,ti))</p> <p>AND</p> <p>(english)/lim AND (embase)/lim AND ((article)/lim OR (article in press)/lim OR (review)/lim)</p> <p>AND</p> <p>'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR meta-analys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) N=30 waarvan 18 uniek</p> <p>N= 178 waarvan 100 uniek (inclusief 18 mogelijke SRs)</p>	
--	--	--

Exclusietabel

referentie	reden exclusie
Berm, 2016 NL	economische evaluatie obv besliskundig model; specifieke populatie: ouderen die zijn opgenomen
Fagemess, 2014 USA	retrospectieve studie; uitkomsten alleen relatieve kostenbesparingen in % (geen gemiddelde kosten)
Herbild, 2011 Denmark	retrospectieve studie, geen gemiddelde kosten per patient gerapporteerd
Hess, 2014 USA	retrospectieve studie, brede populatie: psychiatrische patienten
Hornberger, 2015 USA	besliskundig model
Matchar, 2007 USA	besliskundig model; gericht op klinische uitkomsten
Olson, 2017 USA	RCT; brede populatie (patienten met neuropsychiatrische aandoeningen); post hoc economische analyse obv model (schatting kosten van bijwerkingen per patient)
Perlis, 2009 USA	besliskundig model; serotonin 2A receptor (HTR2A) gene
Serreti, 2011 Italy	besliskundig model (serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism)
Winner, 2013 USA	retrospectieve analyse; uitgangsvraag: of de test voorspellend is voor kosten en gebruik medische zorg
Winner, 2015 USA	observationeel onderzoek populatie: gebruikers antidepressiva of antipsychotica; alleen kosten van medicatie

Bijlage 1 Verslag Invitational conference

Verslag Invitational conference richtlijn 'Farmacogenetica en therapeutic drug monitoring in de psychiatrie'

Datum: 14 november 2016

Tijd: 16:00-18:00 uur

Locatie: Domus Medica, Mercatorlaan 1200, Utrecht (vergadercentrum eerste verdieping)

Aanwezig: Roos van Westrhenen (voorzitter werkgroep, NVvP), Sjaak Verduijn (CZ), Greetje Tuijp (KNMP), Geurt van den Brink (KNMP), Annemarie Muller-Hansma (Lareb), Amir Ahmed (NVKG), Inge van Berlo (NVZA), Tessa Bosch (NVZA)

Afwezig na afmelding: Remco Boerman (V&VN), Vera Deneer (KNMP)

Afwezig, wel reactie: NHG, ZiNL, NVZ, De Vereniging Innovatieve geneesmiddelen

Afwezig, geen reactie: IGZ, NFU, STZ, ZKN, ZN, NIV, LP GGZ, DBC onderhoud, VKGN, NVKFB

1. Opening

2. kennismakingsronde

S. Persoon opent de Invitational en heet iedereen welkom. Er wordt een kennismakingronde gehouden.

Dr. R. van Westrhenen stelt zich voor en maakt een opmerking over het feit dat ze vanmiddag de enige aanwezige psychiater is. Misschien is dat tekenend en leeft het onderwerp nog niet zo onder psychiaters. Mw. T. Bosch (NVZA) gaat daar op in en geeft aan dat psychiaters vaak onvoldoende kennis hebben ten aanzien van geneesmiddelen en de farmacogenetica, en dat apothekers niet zomaar moeten bestellen wat aangevraagd wordt. Mw. G. Tuijp (KNMP) heeft dezelfde ervaring en geeft aan dat er nu op het formulier van het Erasmus MC 'onbekend' kan wordt aangekruist als oplossing.

3. Toelichting doel van de middag en proces richtlijnontwikkeling

4. Toelichting Farmacogenetica en therapeutic drug monitoring

S. Persoon geeft een korte presentatie waarin het doel van de middag en het proces van richtlijnontwikkeling wordt besproken. Vervolgens geeft R. van Westrhenen een toelichting op het onderwerp Farmacogenetica en therapeutic drug monitoring. Hierbij komt als belangrijk knelpunt naar voren dat er nu voornamelijk de 'one size fits all' werkwijze wordt aangehouden. De meeste psychiaters maken onvoldoende gebruik van de mogelijkheden van de farmacogenetica. Ze weten vaak ook niet dat er adviezen zijn rond dit thema. De KNMP heeft een mooie kennisbank waarin er ook veel aandacht is voor psychotrope medicatie, maar deze is niet toegankelijk voor psychiaters. Daarnaast zouden sommige adviezen ook concreter kunnen. Soms staat er bijvoorbeeld 'geef alternatief' zonder dat er voorbeelden van alternatieven gegeven worden. Naast de kennisbank bestaat er ook de website farmacogenetica.nl. Er wordt echter aangegeven dat het voor psychiaters ook lastig is om op de huidige bestaande websites snel de benodigde informatie te vinden.

Er wordt gesproken over de situaties waarin een ECG gemaakt zou moeten worden. Mw. G. Tuijp (KNMP) geeft aan dat het bij hen standaard is om een ECG te maken bij aanvang van gebruik SSRI en dat het advies is voor de eerste lijn om een ECG controle te doen bij gebruik van 2 of meer QTC verlengde middelen. Dhr. A. Ahmed (NVKG) geeft aan dat het bij ouderen ook gebruikelijk is om standaard een ECG te doen bij aanvang SSRI.

R. van Westrhenen heeft in haar presentie een casus opgenomen. Dhr. Van der Brink (KNMP) geeft aan dat hij bij deze casus niet zou kiezen voor genotypering, maar blind zou gaan voor een middel dat mogelijk minder cardiale bijwerkingen zou geven. R. van Westrhenen geeft aan dat zij nu vaak in dit soort situaties gebruik maakt van genotypering.

5. Bespreken raamwerk & prioriteiten (afbakening en inhoudelijke hoofdlijnen van de richtlijn)

Voorafgaand aan de Invitational is het raamwerk rondgestuurd naar de aanwezigen. Het NHG heeft aangegeven dat zij niet in staat was om afvaardiging naar deze Invitational Conference te sturen, maar heeft wel schriftelijke inbreng geleverd:

Helaas zal er geen NHG-vertegenwoordiger aanwezig kunnen zijn op het Invitational. Graag willen wij via deze weg punten inbrengen waarvan wij vinden dat deze aandacht vragen tijdens de ontwikkeling van de richtlijn.

- Veel huisartsen zijn onbekend met deze materie. Er is behoefte aan praktische aanbevelingen die ook rekening houden met de doelmatigheid.
- Uitwisseling van gegevens: 2e naar 1e lijn, (huis)arts naar apotheek.
- Dossiervorming en medicatiebewaking.
- Factoren zoals roken, voeding (vasten) en comediatie hebben invloed op de activiteit van de CYP450-enzymen.

De volgende knelpunten/vragen zijn besproken tijdens de Invitational conference:

- Uitdagende punten met betrekking tot deze richtlijn worden de beleidspunten/organisatie van zorg.
- Wat is de plaats van TDM in deze richtlijn en wat is de indicatie voor genotypering? Op dit moment zou in de richtlijn aandacht zijn voor de plaats van TDM ten opzichte van de farmacogenetica. De aanwezigen zitten niet op een lijn wat betreft de timing van het inzetten van de farmacogenetica, en bij welke patiënt en bij welk geneesmiddel er voor genotypering moet worden gekozen. Ga je bijvoorbeeld pas genotypering inzetten als er sprake is van bijwerkingen of zou je dat eigenlijk bij alle patiënten voorafgaand aan de start van de medicatie willen doen?
 - o Er is/zijn weinig evidence/richtlijnen met betrekking tot gebruik van therapeutische spiegels binnen de psychiatrie.
 - o Er wordt aangegeven dat er na genotypering soms alsnog TDM nodig is, omdat medicatie in de praktijk niet altijd het effect heeft wat je op basis van het genetisch profiel zou verwachten. Vaak spelen meerdere enzymen een rol en neemt een ander enzym de route over. Ook therapietrouw kan hier behoorlijke invloed op hebben.
 - o In plaats van vaststellen van genetisch profiel kan er ook gekozen worden om na een week een spiegel te bepalen voor sommige psychotrope medicatie. Je meet dan echt wat er in het bloed gebeurt. Echter dit gebeurt

- echter in de praktijk niet (patiënten worden niet na een week teruggezien). Daarnaast zijn bijwerkingen niet altijd gerelateerd aan de therapeutische spiegel en zegt een spiegel bij bijv. SRI's en SSRI's niet veel (er is geen consensus over therapeutische range bij SSRI's).
- o Nu doet men vaak eerst TDM, en alleen in afwijkende gevallen farmacogenotypering. Echter worden patiënten vaak pas weken na het eerste consult teruggezien, dus problemen worden vaak niet tijdig opgemerkt. Daarnaast laat je bijwerkingen ontstaan terwijl deze misschien wel voorkomen kunnen worden (je weet welk middel je niet moet geven).
 - o Er zijn geen nadelen aan typering, maar de testen zijn nu nog best duur (300 euro voor 5 CYP enzymen). Er is weinig evidence voor de kosteneffectiviteit van de testen, en de eerste resultaten uit studies zijn niet veel belovend. Dit komt vooral omdat je bij 85% van de mensen geen afwijkingen vindt. De testen worden echter steeds goedkoper, en het gaat om een uitgave voor het leven. Nu wordt genotypering niet standaard vergoed, eerst moet er bijv. antidepressiva geprobeerd zijn. Richtlijn kan helpen om beleid zorgverzekeraars aan te passen. CZ is samen met Ron van Schaik aan het kijken in een pilot of genotypering kosteneffectief is.
 - o Er is discussie binnen de beroepsgroep van ziekenhuisapothekers of het farmacotherapeutisch profiel al bij de hiehprik bepaald zou moeten worden. Nu is dit nog een brug te ver.
 - o Er wordt aangegeven dat er nu in onder andere Edam een pilot loopt waarbij er standaard genotypering wordt gedaan bij bepaalde medicatie. De patiënt start dan wel met de medicatie voordat de genotypering bekend is en wisselt eventueel als daar aanleiding voor is.
 - o De doorlooptijd van de labs is nu nog wel lang (2 weken). Dat zou korter moeten. Idealiter zou je wachten met starten van de medicatie totdat het testresultaat bekend is.
- Men geeft aan dat de kennis van de psychiaters omhoog moet of ze moeten vooraf een (ziekenhuis)apotheker/farmacoloog raadplegen. Er worden nu veel aanvragen gedaan zonder goede reden. R. van Westrhenen geeft aan dat er nu wel in de opleiding van psychiaters een module Psychofarmacologie opgenomen is en dat er ook wel wat meer aandacht voor komt. Dit is echter een belangrijk punt voor de implementatie van de richtlijn. Doseeradviezen zouden nu bij voorkeur door een klinisch farmacoloog met verstand van psychofarmacologie of een dito ziekenhuisapotheker gegeven moeten worden, maar de bedoeling is dat ook de richtlijn handvaten gaat bieden. Echter, huisartsen die SSRIs voorschrijven hebben vaak geen contact met klinisch farmacoloog of ziekenhuisapotheker.
 - De overdracht naar de 1e lijn is ook erg belangrijk en gaat nu vaak niet goed. Op dit moment kunnen de ziekenhuisapothekers wel in de LSP kijken, maar geen informatie uploaden. Verder is het ook belangrijk om privacy mee te nemen. Juist deze patiëntengroep geeft vaak geen toestemming voor opslaan van de gegevens in het LSP.
 - Er wordt opgemerkt dat de kennisbank nu al adviezen heeft opgesteld, het op twee plaatsen bijhouden van adviezen is niet nodig. Mogelijk kan er verwezen worden naar de kennisbank? Er wordt aangegeven dat het echter om een beperkt aantal middelen gaat in de psychiatrie, het is dan misschien ook wel mogelijk om het concreet te maken. Het zou het mooiste zijn als er uiteindelijk een behandelalgoritme opgesteld kan worden. Echter hangt keuze voor

middel/dosering ook voor een groot gedeelte af van de comediatie, co-morbiditeit en medicatiegeschiedenis. Men geeft aan dat het erg belangrijk is dat de psychiater een actueel overzicht heeft van alle medicatie, en dat is vaak niet het geval.

- Er moet rekening worden gehouden dat er geen persoonsverwisseling optreedt (2 monsters afnemen). Er moet ook aandacht zijn voor uniformiteit in testen en afnamen.
- Er wordt gevraagd of er ook een module psychofarmaca wordt opgenomen in de zorgstandaard van de GGZ? Dit is niet het geval, het zou dan een aparte zorgstandaard moeten worden. Meer specifieke adviezen zouden ook later in de afzonderlijke richtlijnen (stoornisspecifiek) moeten komen. Nu focussen op depressies en psychotische stoornissen.
- Het is belangrijk dat de richtlijn zo concreet mogelijk wordt.

6. Vervolprocedure

Het verslag van deze middag zal worden verspreid, en er is gelegenheid tot commentaar of aanvullingen hierop. De werkgroep zal alle besproken knelpunten bespreken, en een definitief raamwerk opstellen. Alle aanwezigen ontvangen de overwegingen voor prioritering en het raamwerk.

Als de conceptrichtlijn gereed is zal deze ter commentaar aan alle genodigden worden verstuurd, er is dan gelegenheid commentaar/suggesties te leveren. Dit commentaar wordt verwerkt in een voor autorisatie geschikte richtlijn. Autorisatie van de wetenschappelijke verenigingen in de kerngroep is nodig. Andere partijen krijgen de richtlijn ook ter informatie of autorisatie vastgesteld (procedures hiervoor verschillen per partij/vereniging).

7. Sluiting

Iedereen bedankt voor de komst en actieve participatie.