

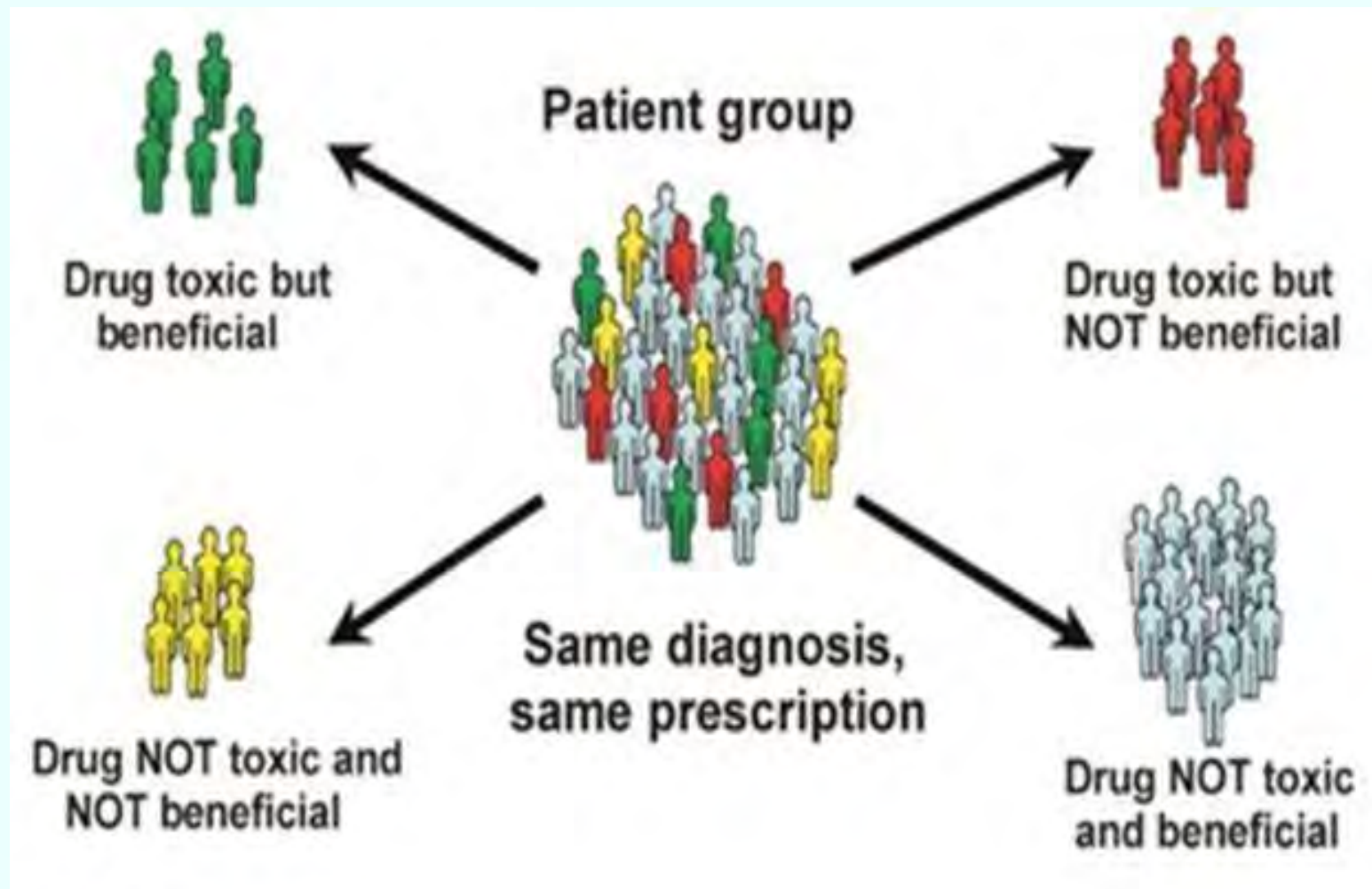
Farmacogenetica

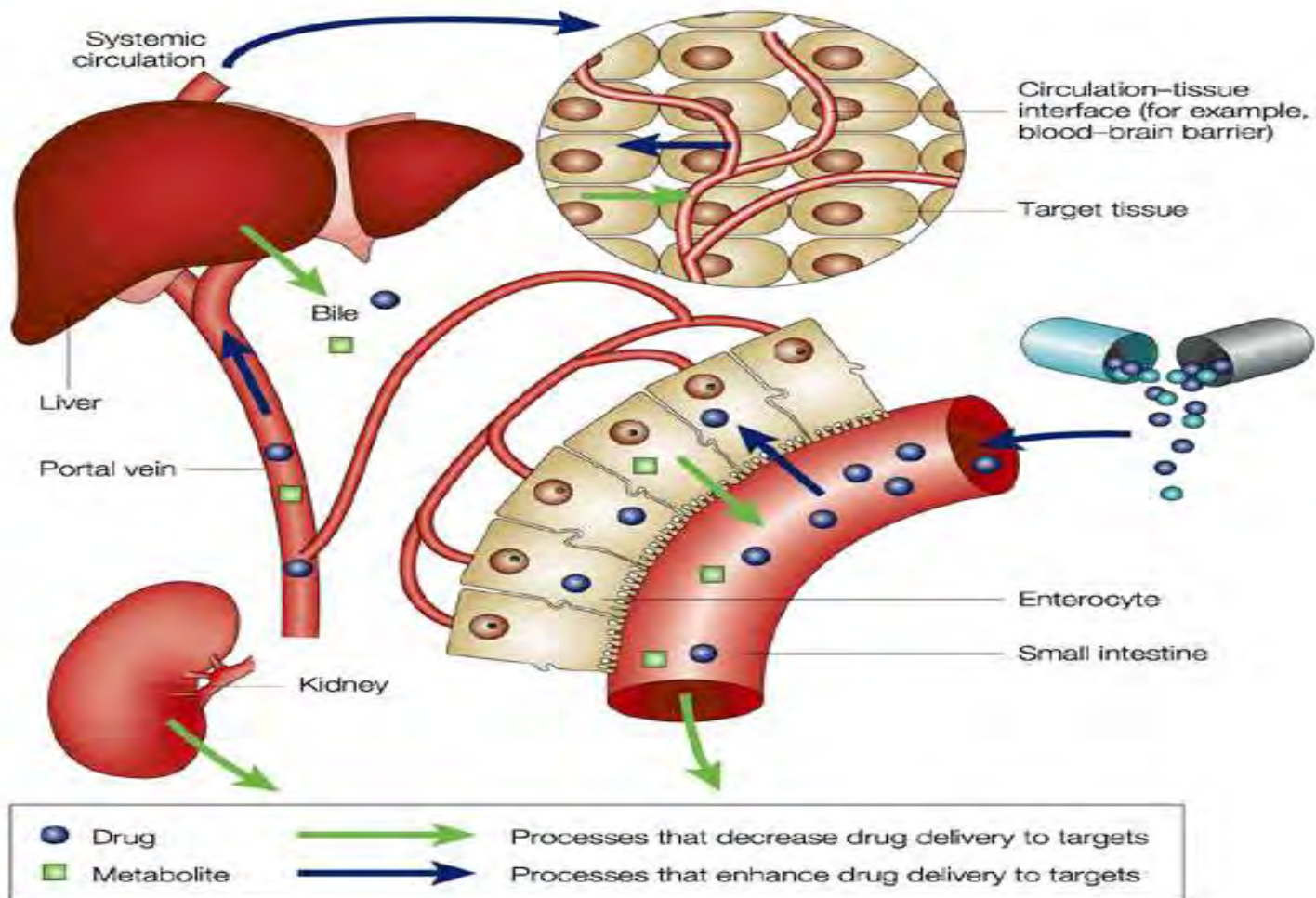


Barbara Ambachtsheer (huisarts)

Luc Derijks (ziekenhuisapothek, klinisch farmacoloog, MMC)

Birgit Deiman (klinisch moleculair bioloog, CZE)





Nature Reviews | Drug Discovery

Genetic factors:

- variations in drug receptors
- variations in drug transport proteins
- variations in drug metabolizing enzymes

Variation in
drug response

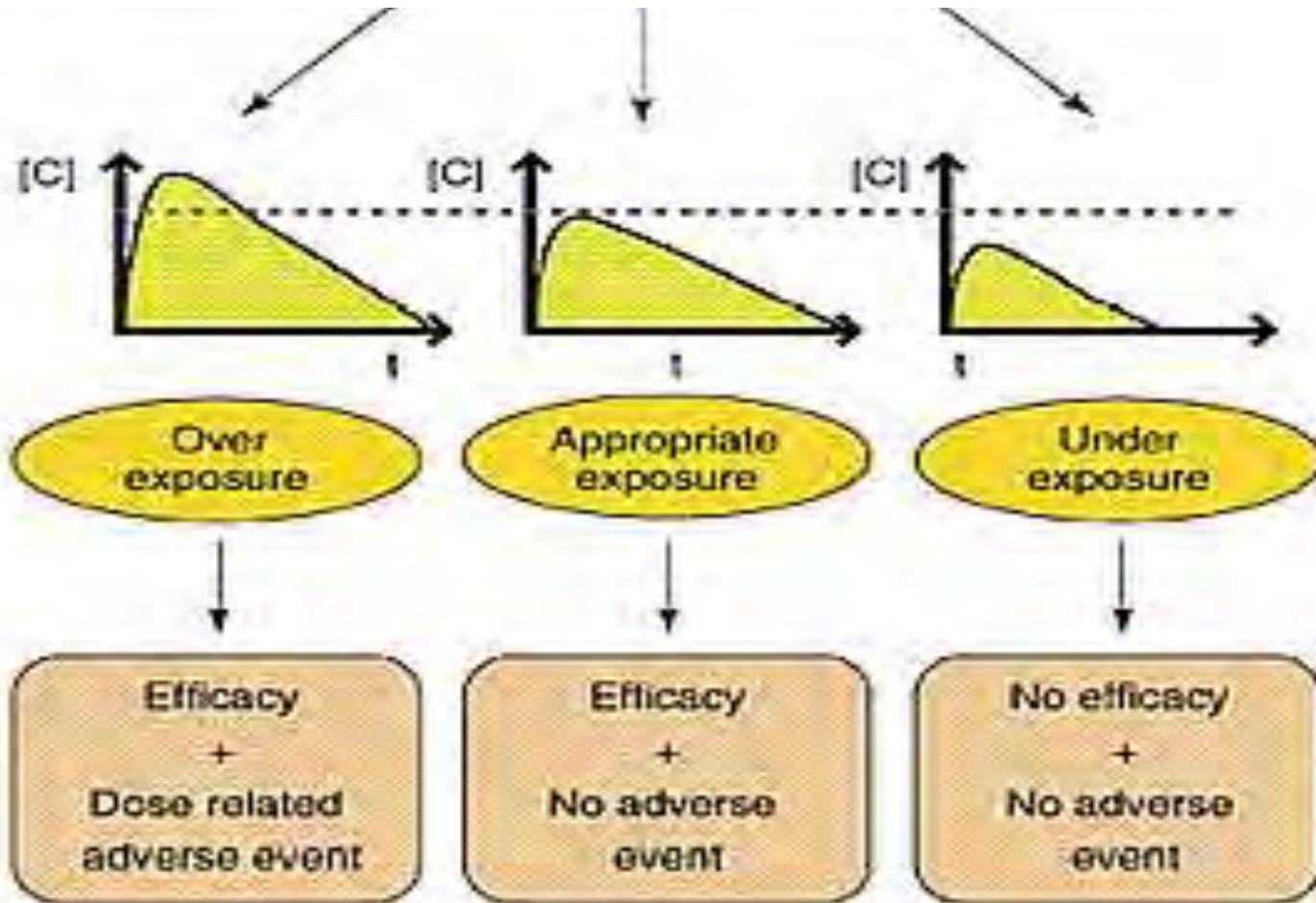
Clinical factors:

- Diabetes mellitus
- BMI
- Drug-drug interaction
- Bad drug uptake
- Dose

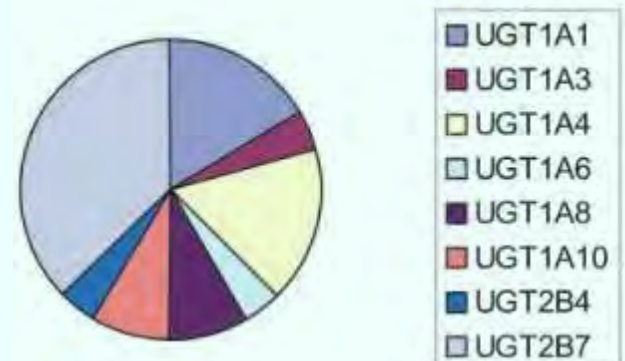
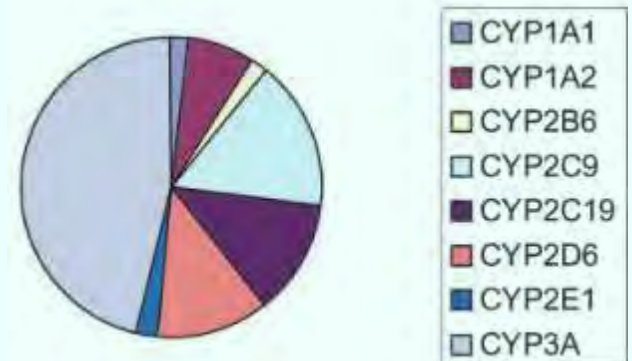
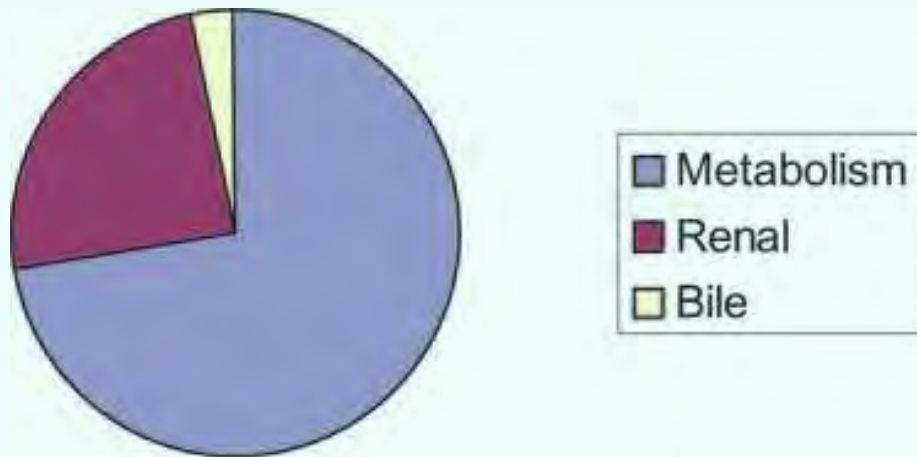
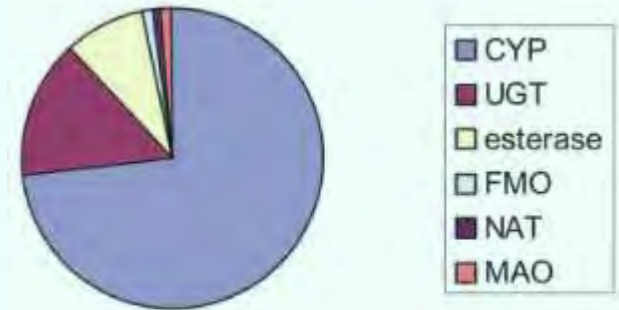
Cellular factors:

- drug specific
- number of cells
- number of receptors per cell

Genetische variabiliteit



Metaboliserende enzymen



CYP 450- enzymen



Cytochrom P450 enzym	% geneesmiddelen via dit enzym gemetaboliseerd	Referentiewaarden: % (Kaukasische) bevolking
CYP1A2	8-10%	?
CYP2C9	10-20%	2-5% PM, 15% IM
CYP2C19	8%	3-5% PM, 15% IM
CYP2D6	25%	5-10% PM, 10% IM, 3% UM
CYP3A4	50-60%	0,3% PM, 5% IM
CYP3A5	50-60%	20% expressor, 80% non-expressor

Type metabolisme (fenotype)

Type of metabolizer	Functional alleles
Ultrarapid metabolizer (UM) Drastically increase metabolic activity	Gene duplication or two functional alleles both with increased activity
Rapid metabolizer (RM) Increased metabolic activity	Two functional alleles from which one has increased activity
Extensive metabolizer (EM) Normal metabolic activity	Two functional alleles
Intermediate metabolizer (IM) Decreased metabolic activity	Just one functional allele or two partially functional alleles
Poor metabolizer (PM) No or drastically decreased metabolic activity	No functional alleles

CYP2C19

CYP2C19 allele	Critical nucleotide change (position in gene)	Effect	Incidence Caucasian population (allele frequency)
*2	19154 G>A	Poor metabolizer	15%
*3	17948 G>A	Poor metabolizer	0.42%
*4	1 A>G	Poor metabolizer	0.25%
*8	12711 T>C	Poor metabolizer	0.35%
*17	-806C>T	Ultrarapid metabolizer	23 %

CYP2D6

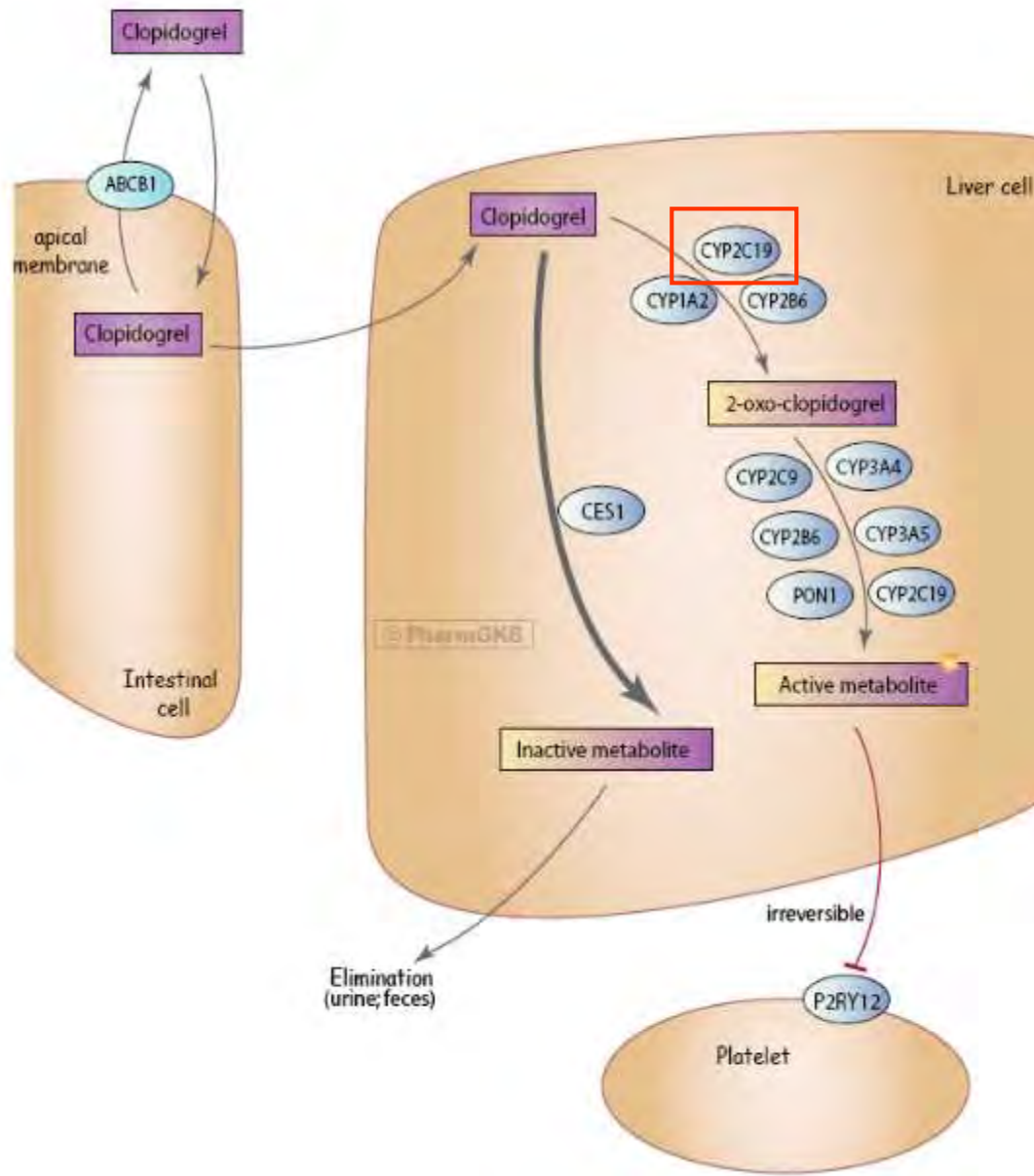
CYP2D6 allele	Critical nucleotide change (position in gene)	Effect	Incidence Caucasian population (allele frequency)
*3	2637 A>del	Poor metabolizer	1.2%
*4	1934 G>A	Poor metabolizer	19.4%
*5 (deletion)	Deletion CYP2D6 gene	Poor metabolizer	2.8%
*6	1707 delT	Poor metabolizer	0.8%
*9	2615-2617 delAAG	Intermediate metabolizer	2.1%
*10	100C >T	Intermediate metabolizer	4.8%
*41	2988 G>A	Intermediate metabolizer	14%
Duplication	Duplication CYP2D6 gene	Ultrarapid metabolizer	3.3%

Cardiologie: antistolling

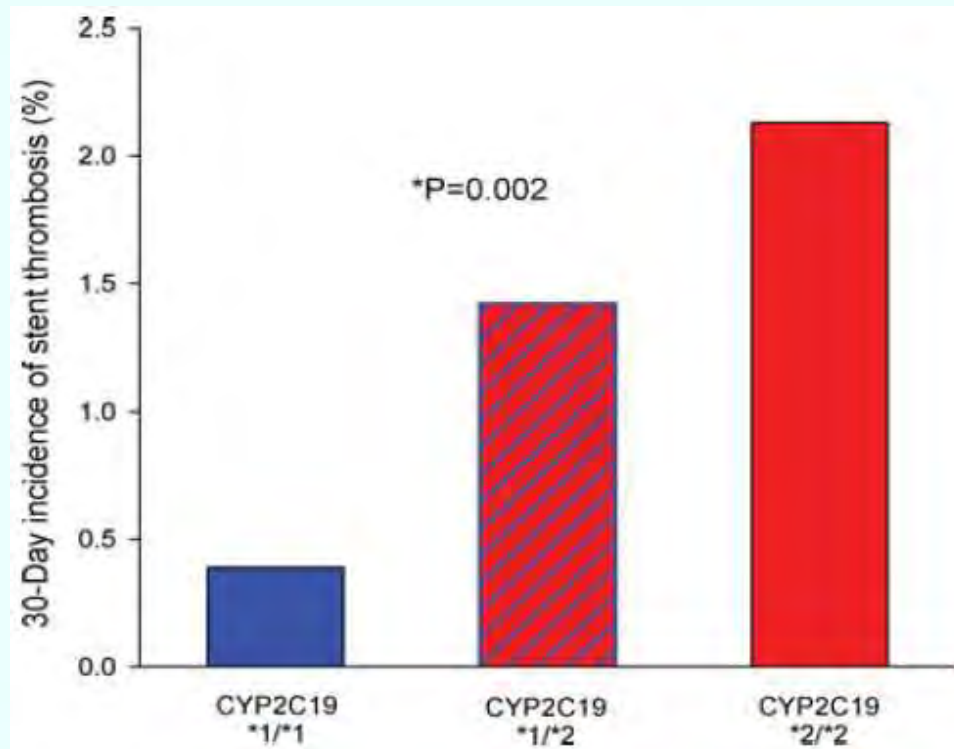
Plavix

CYP2C19





CYP2C19 and Plavix

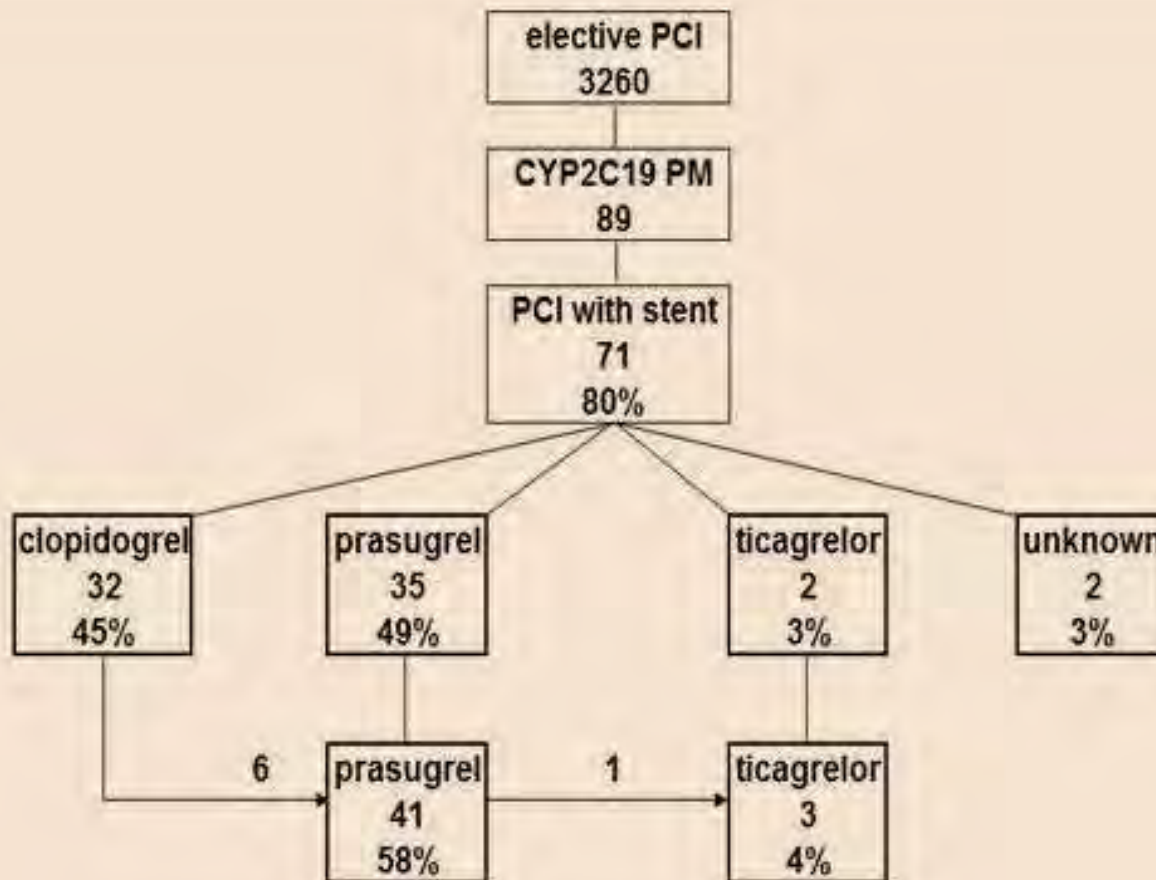


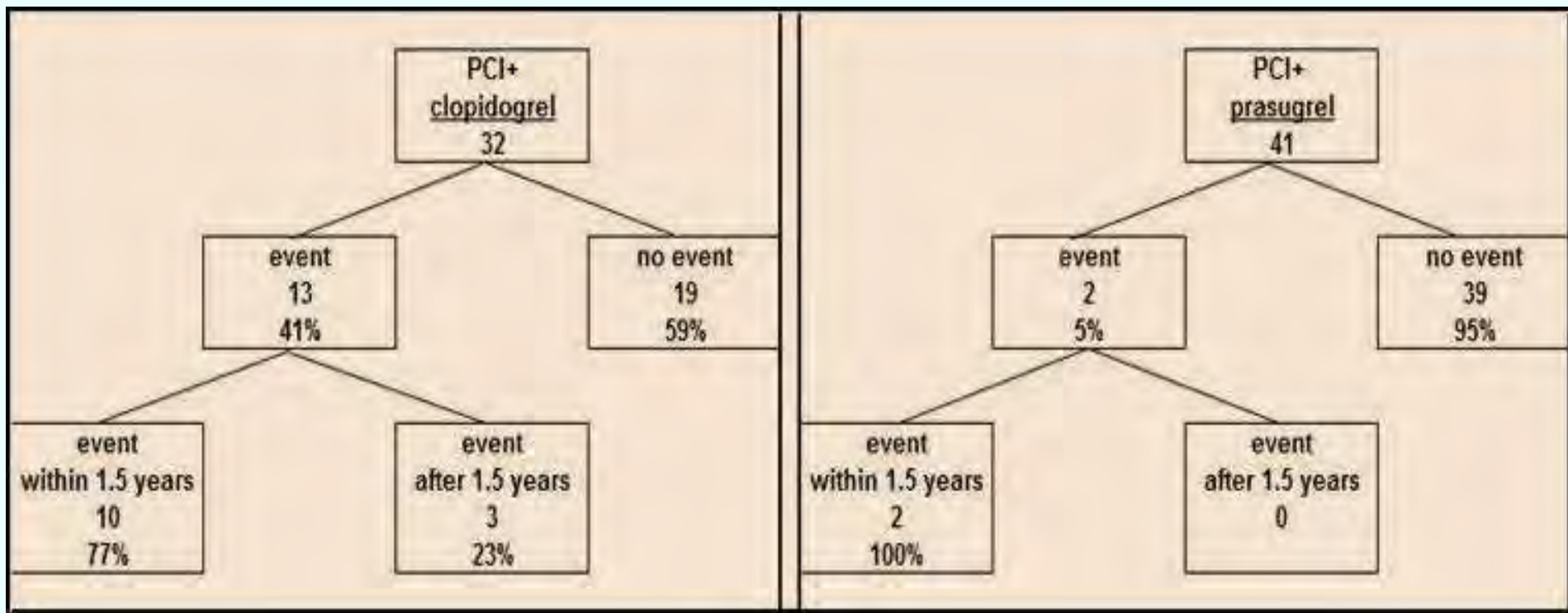
Sibbing et al.; Eur Heart J; 2009

ORIGINAL ARTICLE

Reduced number of cardiovascular events and increased cost-effectiveness by genotype-guided antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the Netherlands

B. A. L. M. Delman¹ · P. A. L. Tonino² · K. Kouhestani² · C. E. M. Schrover¹ · V. Scharnhorst¹ · L. R. C. Dekker² · N. H. J. Pijls²





$p = 0.003$

Table 2 Events in poor metabolisers within 18 months of PCI

Events	Clopidogrel <i>n</i> = 32 (days after PCI)	Prasugrel <i>n</i> = 41 (days after PCI)	Death	Info
Myocardial infarction	46 days	–	No	–
	412 days	–	No	–
Stent thrombosis ^a	–	2 days	Yes	–
	4 days	–	No	–
	4 days	–	Yes	–
	7 days	–	No	–
	492 days	–	Yes	Autopsy
Stent thrombosis probable ^a	374 days	–	No	–
Angina pectoris ^b	–	451 days	No	–
	70 days	–	No	–
	158 days	–	No	–
Unknown	112 days	–	Yes	–
Total number of events	10	2	–	–

PCI percutaneous intervention

^aAccording to the American Research Consortium Statement

^bIncluding an additional intervention in same coronary artery

Table 3 Predicted number of stent thromboses

Patient		Stent thrombosis			
CYP2C19 phenotype	Number	Chance ^a	Number	CYP2C19-independent	CYP2C19-related
EM/UM	2239	0.008	18	18	–
IM	932	0.026	24	7	17
PM	89	0.043	4	1	3
Total	3260	–	46	–	20
			1.41 %		0.61 %

^aBased on the percentages of stent thrombosis for subjects carrying at least one CYP2C19*2 allele compared with non-carriers (2.7 % vs. 0.8, respectively) as described by Mega and colleagues [6], and the cumulative incidence of stent thrombosis according to the number of CYP2C19*2 alleles [8]. In case of CYP2C19 independence it is assumed that the chances for poor metabolisers (*PM*) and intermediate metabolisers (*IM*) are identical to that of extensive metabolisers (*EM*). The total number of stent thrombosis minus the CYP2C19-independent stent thrombosis is predicted to be the number of CYP2C19-related stent thrombosis

Table 4 Cost and QALY

		Patient number	Clopidogrel	Prasugrel	Prasugrel PM	Prasugrel PM + IM	Ticagrelor PM + IM	Ticagrelor
CYP2C19 phenotype	EM or UM	2239	€ 55,975	€ 1,612,080	€ 55,975	€ 55,975	€ 55,975	€ 1,938,974
	IM	932	€ 23,300	€ 671,040	€ 23,300	€ 671,040	€ 807,112	€ 807,112
	PM	89	€ 2225	€ 64,080	€ 64,080	€ 64,080	€ 77,074	€ 77,074
	Total pharmaceutical costs		€ 81,500	€ 2,347,200	€ 143,355	€ 791,095	€ 940,161	€ 2,823,160
Difference PC ^a				€ 2,265,700	€ 61,855	€ 709,595	€ 858,661	€ 2,741,660
Costs genotyping (€ 83/test)				€ 0	€ 270,580	€ 270,580	€ 270,580	€ 0
Extra costs^a				€ 2,265,700	€ 332,435	€ 980,175	€ 1,129,241	€ 2,741,660
Incremental QALY ^b				0.018	nd	0.033	0.058	0.105
Gained QALYs ^c				58.68	33.95 ^d	107.58	189.08	342.3
Extra cost/gained QALY				€ 38,611	€ 9792	€ 9111	€ 5972	€ 8010

Clopidogrel: € 25/year, prasugrel: € 720/year, ticagrelor: € 855/year

PM poor metaboliser, *IM* intermediate metaboliser, *EM* extensive metaboliser, *UM* ultra-rapid metaboliser, *nd* not determined, *PC* pharmaceutical costs, *QALY* quality-adjusted life year, *ST* stent thrombosis

^aCompared with generic clopidogrel

^bAccording to Kazi and colleagues [12]

^cGained QALY = incremental QALY × number of patients of study population (*n* = 3260)

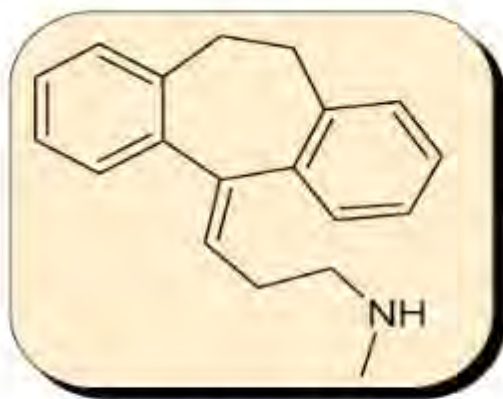
^dThis option was not determined by Kazi and colleagues; therefore, the gained QALYs were calculated based on the 8 cases of MACE reported in Table 2 and the estimation that patients aged 65 years having PCI for ACS and being treated with clopidogrel and aspirin for 12 months are projected to have a life expectancy of 9.428 QALYs over their lifetimes [12]. Three patients could have been prevented from dying, which equals 28.3 QALYs. For the 5 patients who did survive stent thrombosis or myocardial infarction a 12 % permanent quality-of-life decrement is assumed [12], which equals 5.66 QALYs. Together, it is estimated that 33.95 QALYs could have been gained

Psychiatrie: antidepressiva, antipsychotica

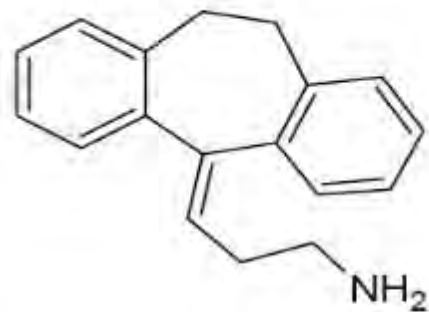
- Psychiatrie, PAAZ en GGD
- CYP2D6

CYP2D6 - Casus 1

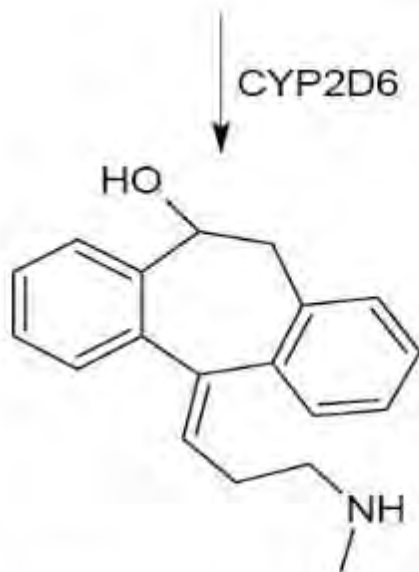
- 73-old woman
- Psychiatric history:
 - 1989 hospitalized twice - depressive episode
 - 1994 family doctor - depressive episode
 - 2005 MMC Veldhoven - depressive episode
 - 2011 CZE for electro convulsive therapy (ECT)
- Start Nortriptyline 75 mg/day
- adverse effects
- drug concentration in blood **170** µg/L (ref: 50-150 µg/L)
- dose reduction to 40 mg/day
- no adverse effects
- drug concentration in blood **119** µg/L



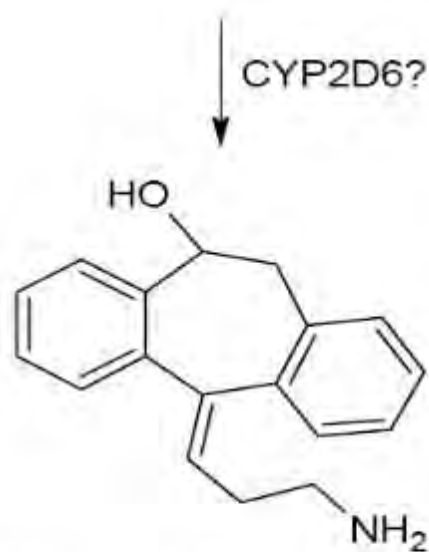
Nortriptyline



N-Desmethylnortriptyline



E-10-OH-nortriptyline



**E-10-OH-N-desmethyl
nortriptyline**

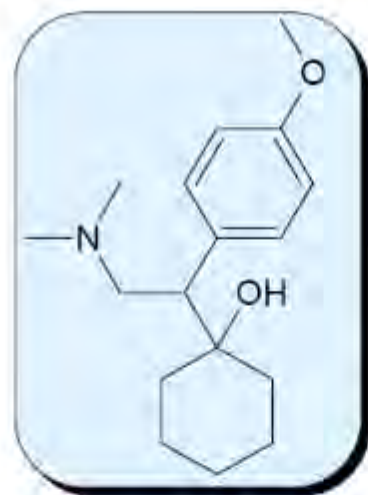
Genotyping

CYP2D6	Polymorfism							
	*3	*4	*6	*9	*10	*41	*5 (del)	2D6-dup
Genotype	-	-	-	-	-	-	HO	-

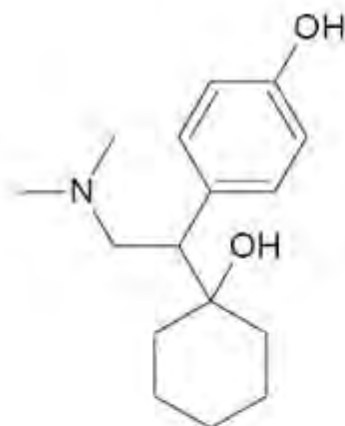
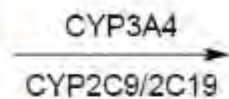
CYP2D6: PM

CYP2D6 - Casus 2

- 32-old woman
- Psychiatric history:
 - 2007 first depressive episode
 - 2008 manic decompensation
 - 2010 CZE treated for Bipolaire disorder
- Lithium 1200 mg/dag
- Venlafaxine 75mg/dag
- drug concentration in blood:
 - Venlafaxine: 220 µg/L (20-70 µg/L)
 - Venlafaxine + desmethylvenlafaxine: 307 µg/L (200-400 µg/L)



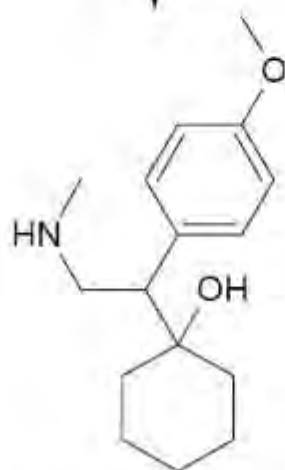
Venlafaxine



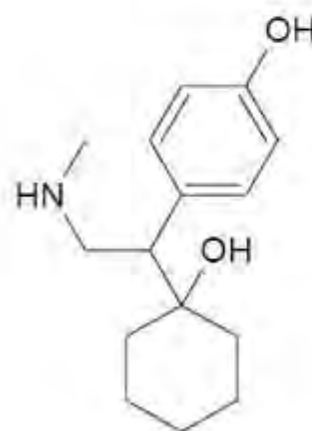
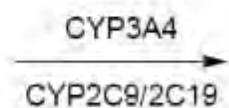
N-Desmethylvenlafaxine

O-glucuronide

CYP2D6



O-Desmethylvenlafaxine



N,O-Desmethylvenlafaxine

O-glucuronide

Genotyping

CYP2D6

Polymorfism

	*3	*4	*6	*9	*10	*41	*5 (del)	2D6-dup
Genotype	WT	HE	WT	WT	HE	HE	WT	WT

CYP2D6: IM > PM

CYP2C19

Polymorfism

	*2	*3	*17
Genotype	HE	WT	WT

CYP2C19: IM



Farmacogenetica

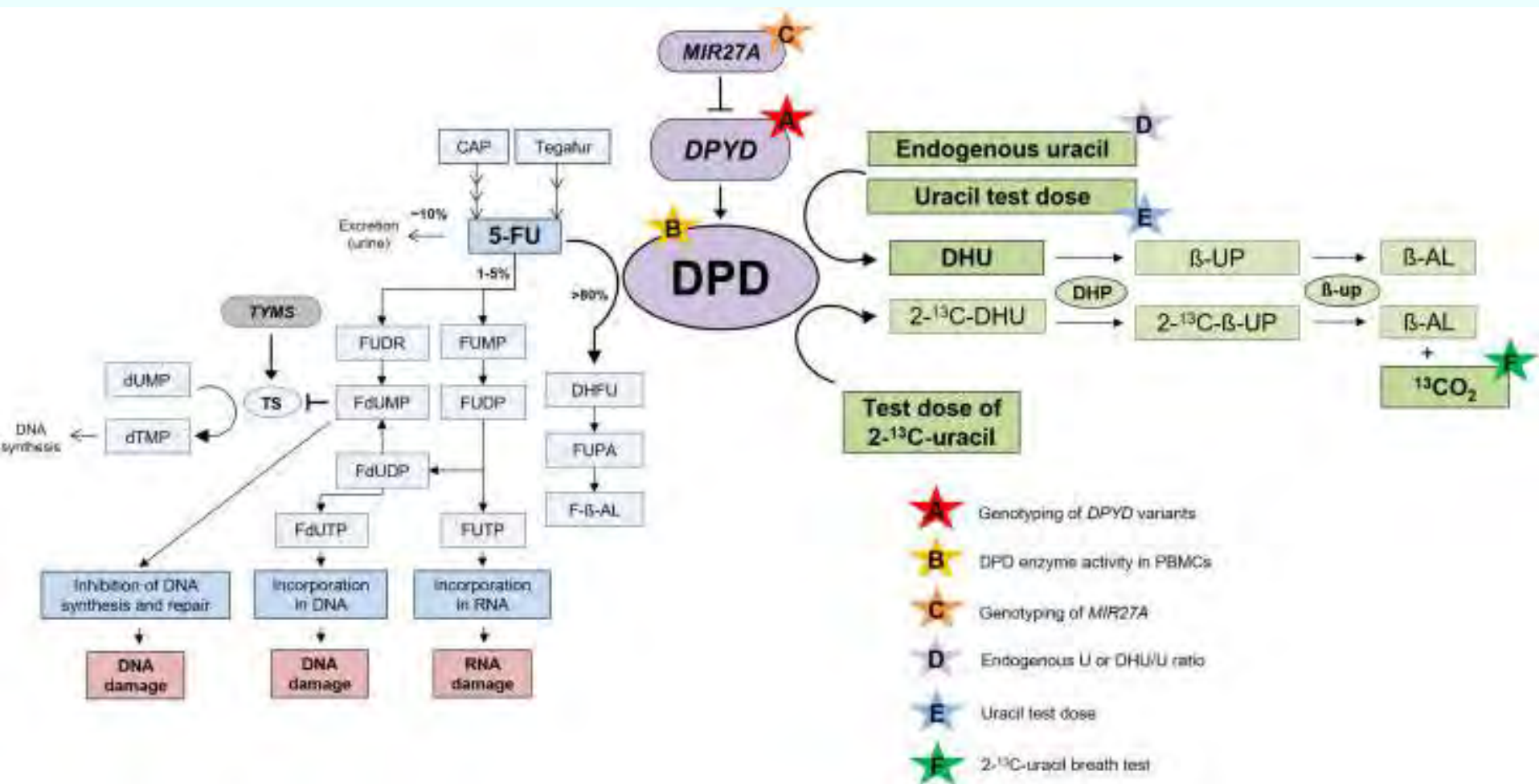
twee voorbeelden uit de praktijk

dr. L.J.J. Derijks

ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog

Pyrimidineantagonisten

- 5-fluorouacil (5FU), capecitabine, tegafur
- Meestgebruikte cytostatica bij colon/mammaca
- Kleine therapeutische breedte
- 30% ontwikkelt ernstige toxiciteit (CTC-AE grade 3)
 - hematologisch
 - gastrointestinaal
 - neurologisch



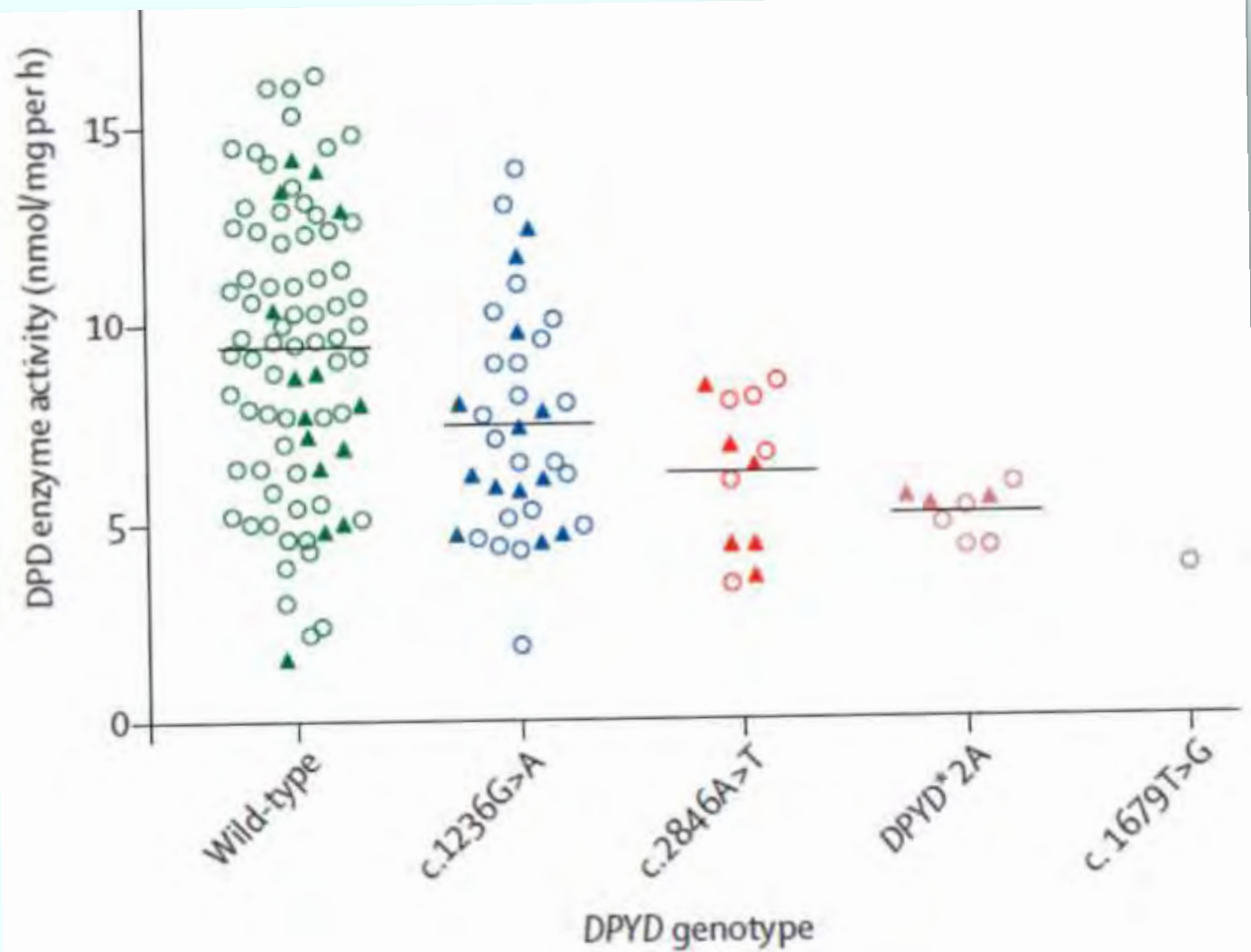
Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

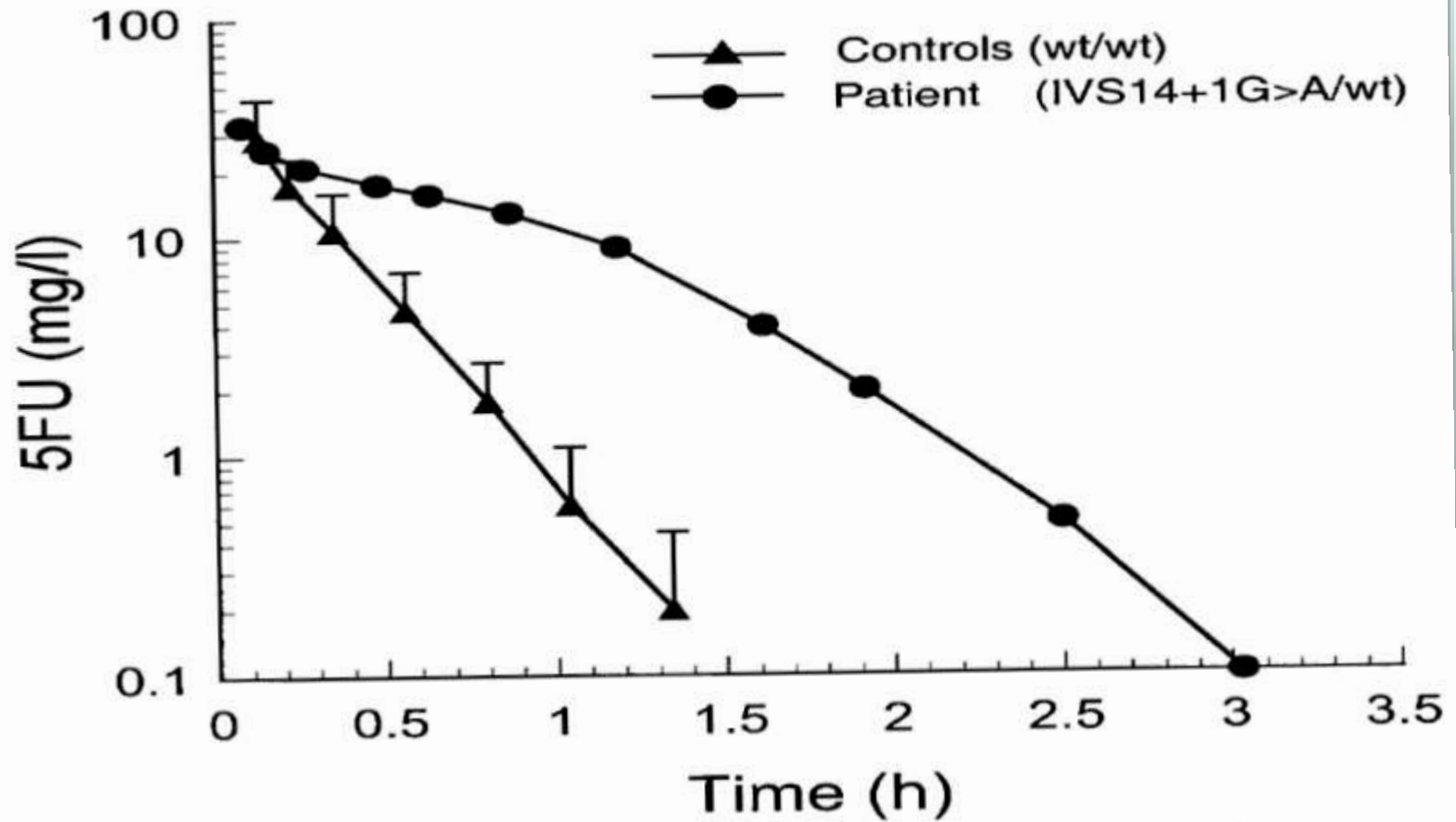
- DPD verantwoordelijk voor >80% 5FU klaring
- DPD-deficiëntie gaat gepaard met sterk verlaagde 5FU klaring
- Frequentie DPD-deficiëntie
 - volledig deficient: 0,1% populatie
 - partieel deficient: 3-5% populatie

DPYD

- DPYD is coderend gen voor DPD
- Gelokaliseerd op chromosoom 1 (1p22), 23 exonen
- >140 varianten bekend, waarvan 4 meest relevant
- verklaren 40-80% 5FU toxiciteit



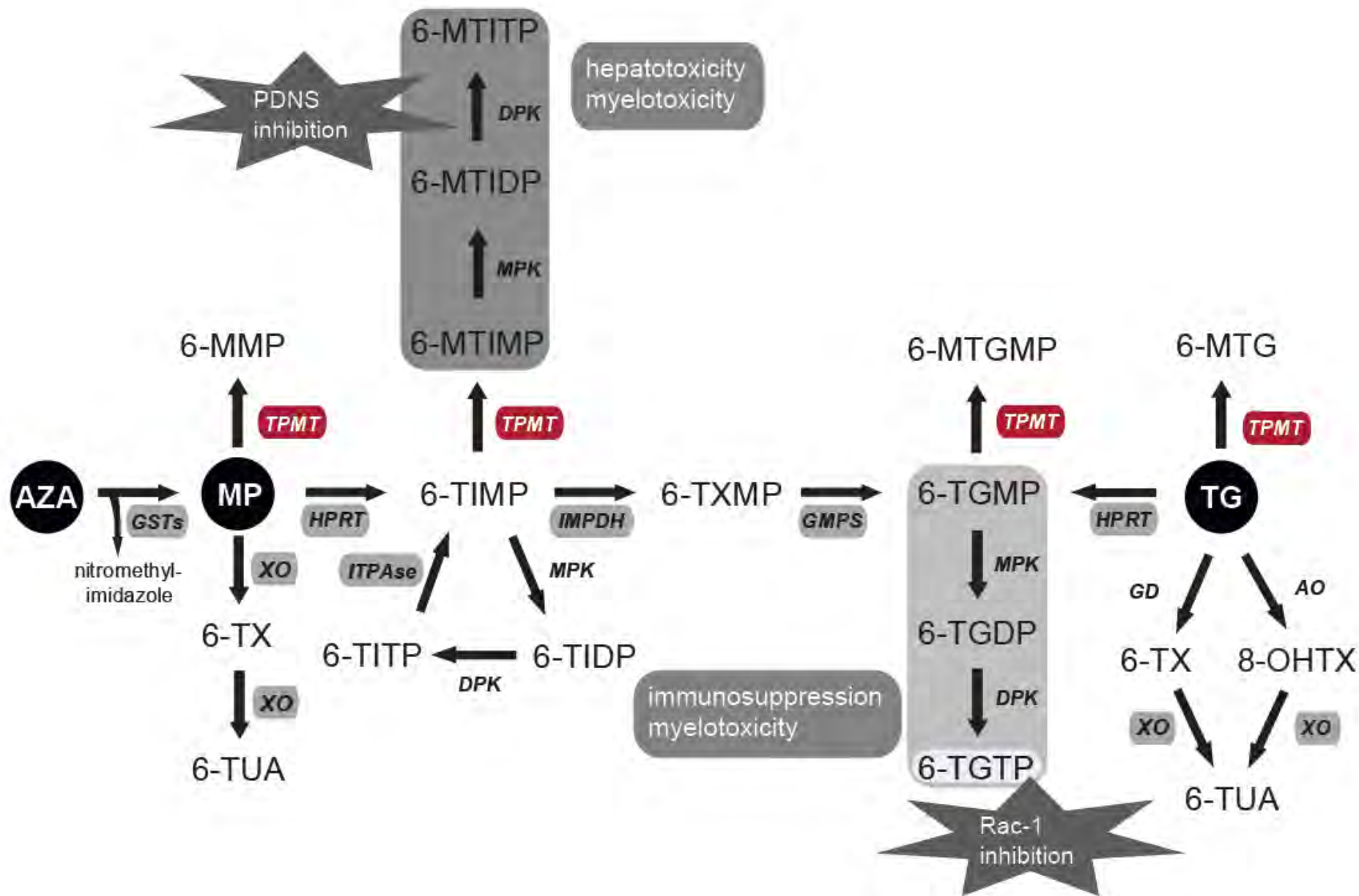




Genotype	Functionaliteit	Fenotype	Dosis
*1/*1	volledig functioneel volledig functioneel	genactiviteitsscore 2	100%
*1/2846T *1/1236A	volledig functioneel verminderd functioneel	genactiviteitsscore 1,5	75%
*1/2A *1/*13	volledig functioneel inactief	genactiviteitsscore 1	50%
2846T/2846T 1236A/1236A	verminderd functioneel verminderd functioneel	genactiviteitsscore 1	50%
*2A/*2A *13/*13	inactief inactief	genactiviteitsscore 0	-

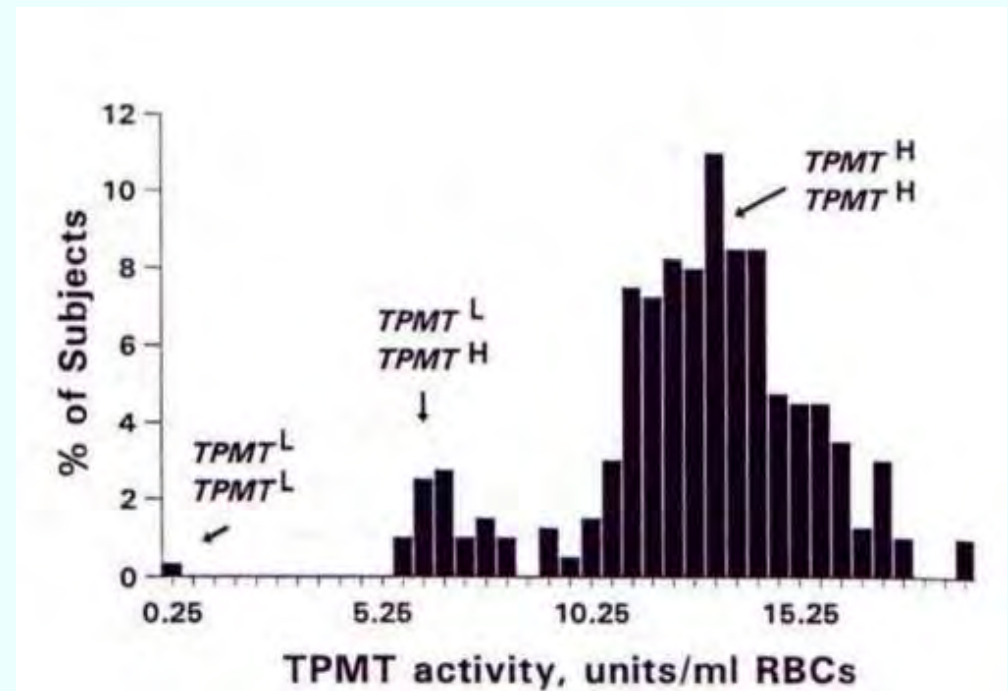
Purineantagonisten

- Azathioprine, mercaptopurine, thioguanine
- Veelgebruikte immunosuppressiva bij IBD
- Kleine therapeutische breedte
- >20% staakt therapie als gevolg van (ernstige) bijwerkingen
 - misselijkheid en braken
 - Hepatotoxiciteit
 - leukopenie



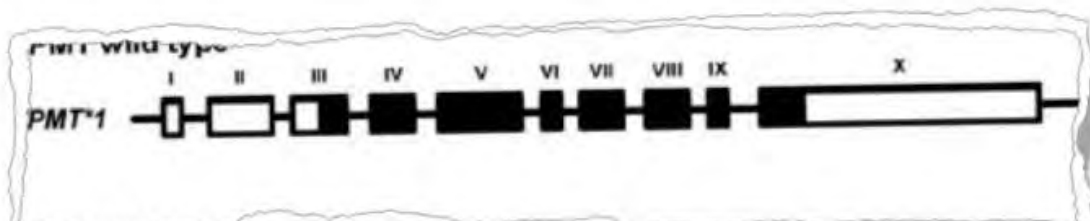
Thiopurine S-methyl transferase (TPMT)

- TPMT speelt belangrijke rol in thiopurine metabolisme, bepaalt balans tussen 2 groepen actieve metabolieten
- TPMT-deficiëntie gaat gepaard met (sterk) verhoogde 6-TGN spiegels
- Frequentieverdeling populatie



TPMT-gen

- Gelokaliseerd op chromosoom 6 (6p22.3), 10 exonen
- >27 allelen bekend, waarvan 4 allelen > 95% totaal
- *3A meestvoorkomende mutant allel bij Kaukasische populatie, *3C bij Aziaten en Afrikaanse populaties
- Zeer goede relatie tussen geno- en fenotype (0,76-0,99)



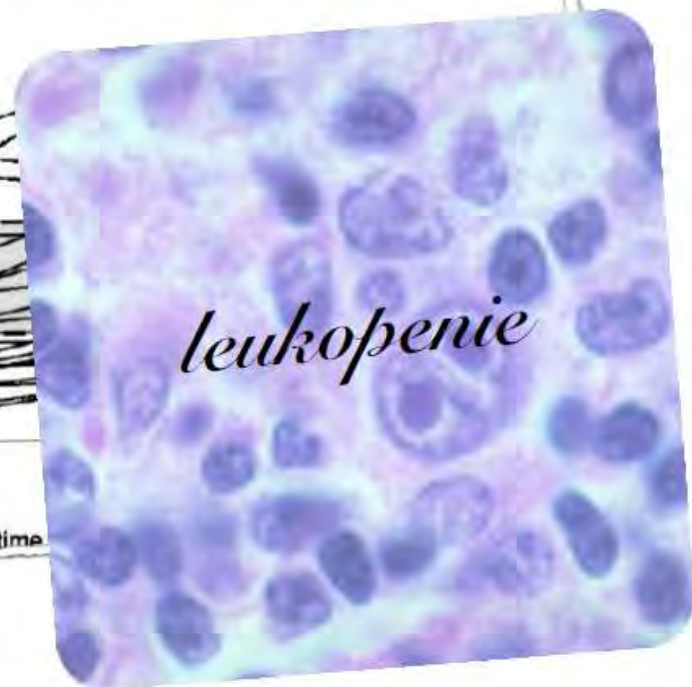
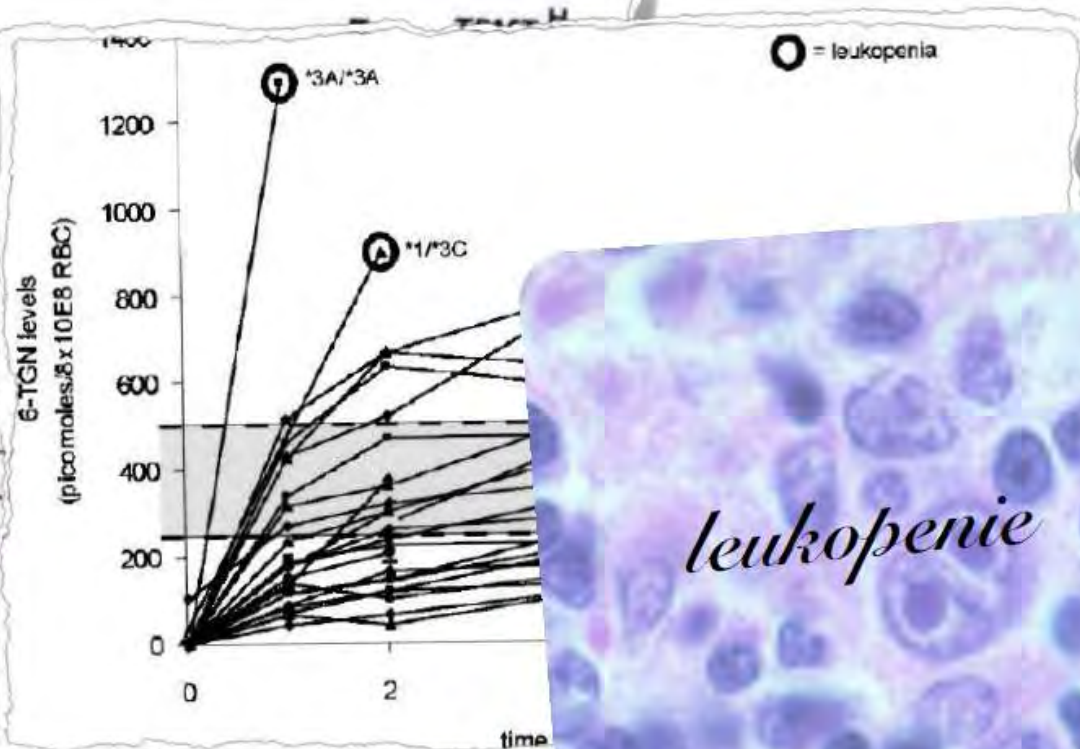
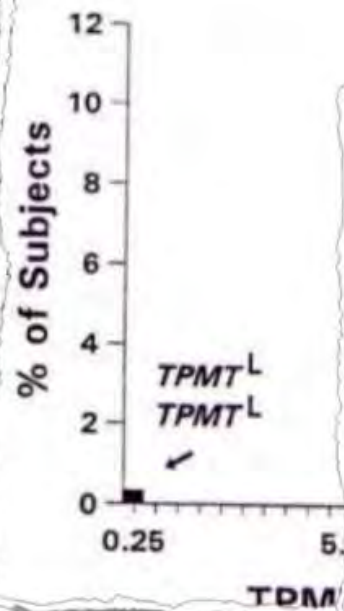
TPMT mutant alleles

TPMT*2

TPMT*3A

TPMT*3B

TPMT*3C



Genotype	Functionaliteit	Fenotype	Dosis
*1/*1	volledig functioneel volledig functioneel	extensive metaboliser	100%
*1/*2 *1/*3A,B,C	volledig functioneel inactief	intermediate metaboliser	50%
*2/*2 *3A,B,C/*3A,B,C *2/*3A,B,C	inactief inactief	poor metaboliser	0-10%

Topic

-  gesubsidieerde prospectieve multicenter studie
- 378 IBD-patiënten conventioneel behandeld versus 405 patiënten TPMT gegenotypeerd + dosis advies
- Primaire uitkomst: klinisch relevante leukopenie (leuko's $< 3,0 \times 10^9/l$)
- Tienvoudige reductie in klinisch relevante leukopenieën bij heterozygoot mutanten



2,6% vs 22,9%, RR 0,11 (0,01-0,85)



genotypering bij iedere
patiënt voorafgaand aan 5FU
en thiopurine therapie



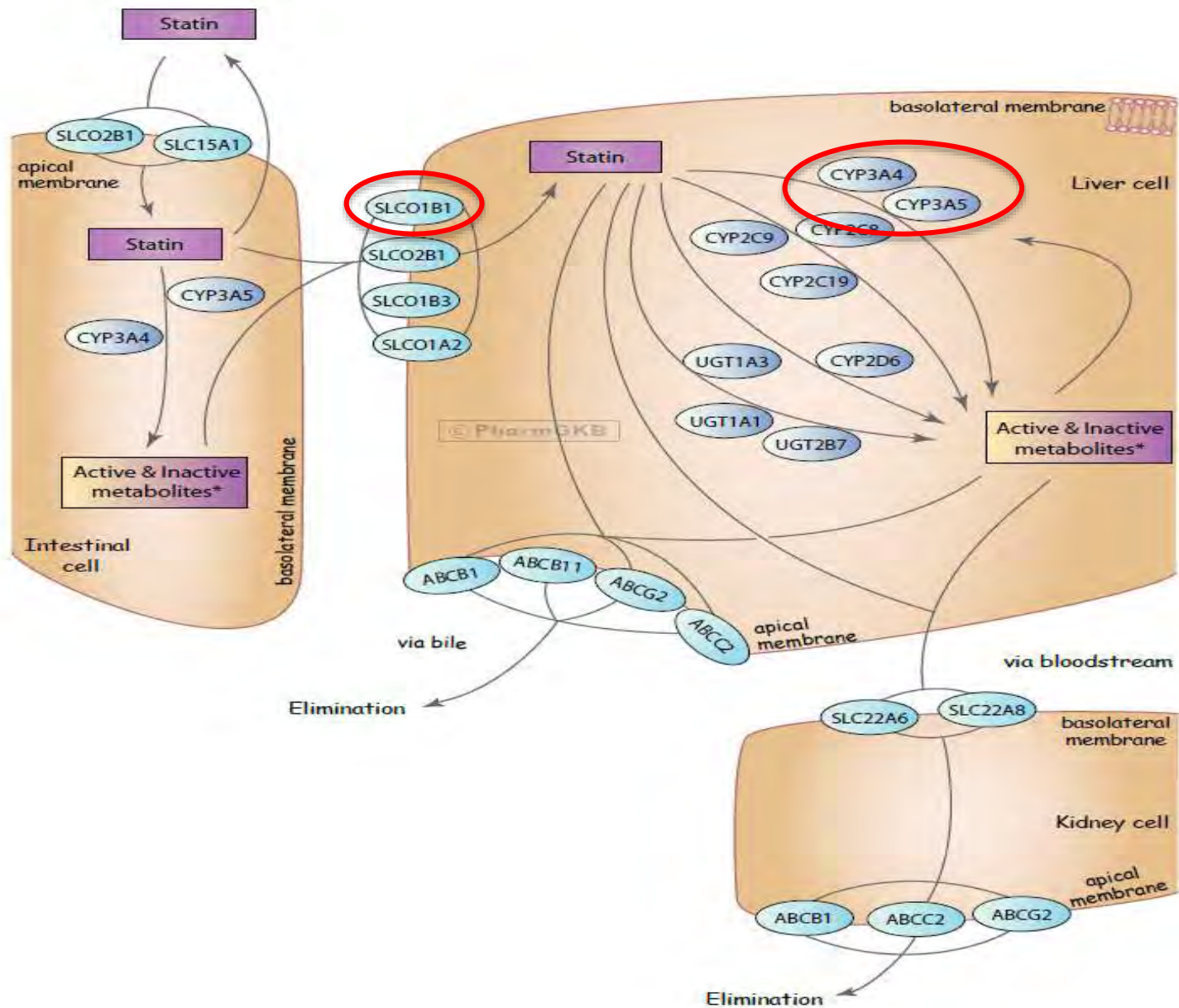


Regelmatig voorgeschreven geneesmiddelen in de huisartsenpraktijk:

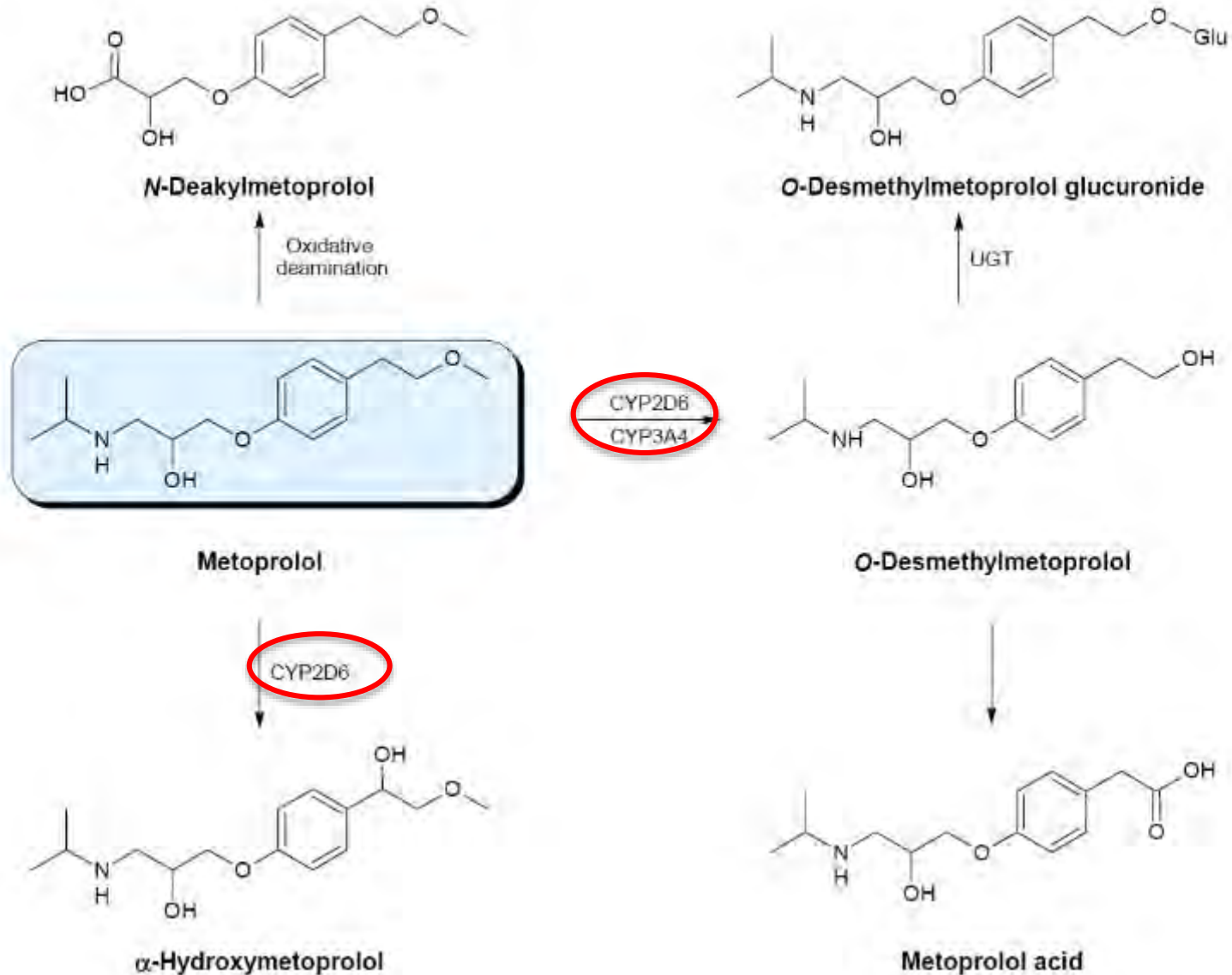
Groep	Geneesmiddelen	Psychiatrische medicatie	amitryptiline clomipramine imipramine nortriptyline haloperidol citalopram paroxetine sertraline venlafaxine
Cardiale medicatie	atorvastatine simvastatine clopidogrel metoprolol		
Maagzuurremmers	lansoprazol omeprazol pantoprazol		
		Overig	allopurinol carbamazepine flucloxacilline tramadol

Voor deze middelen is een doseringsadvies in het HIS aanwezig (NHG).

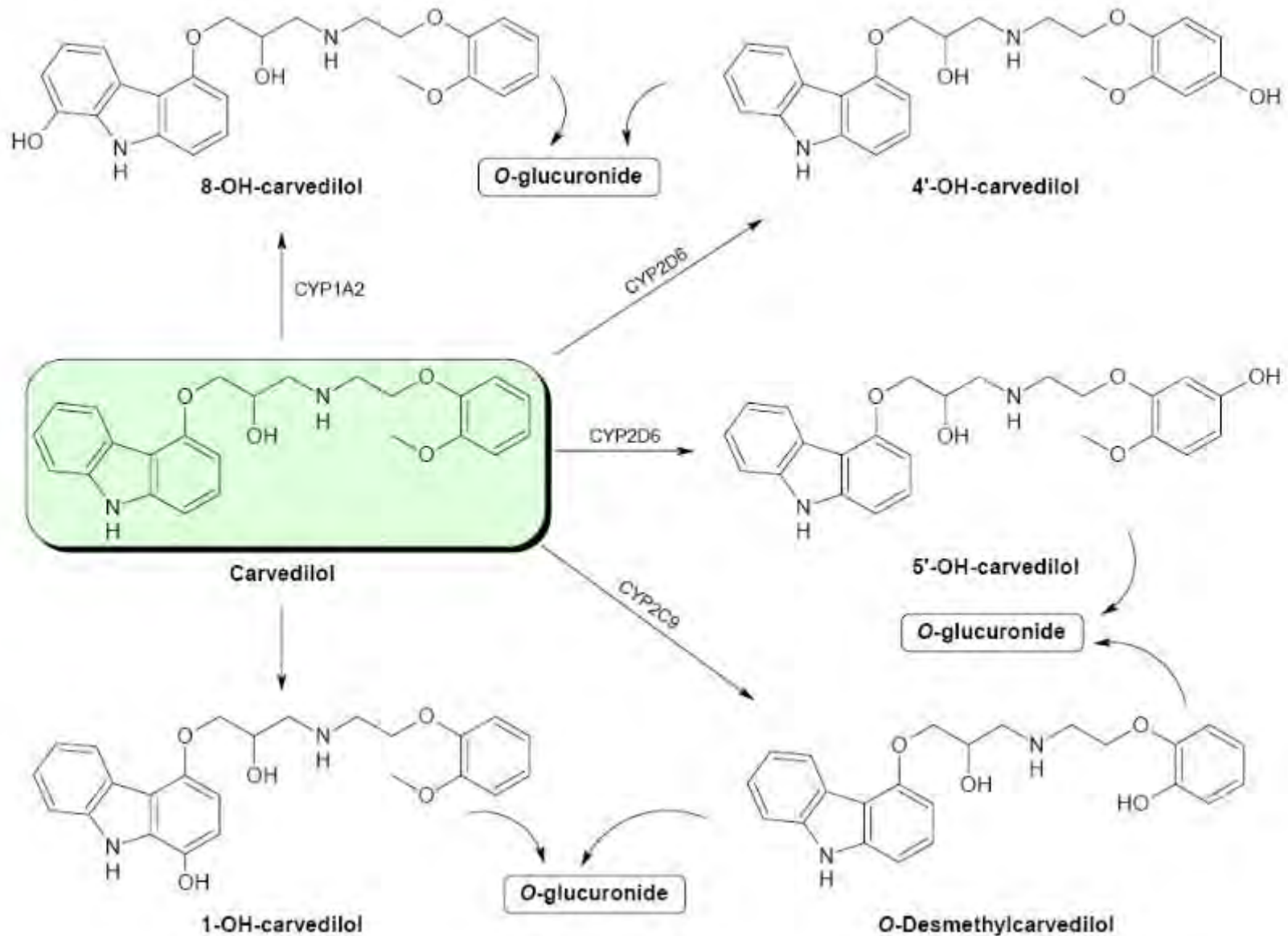
Metabolisme statines



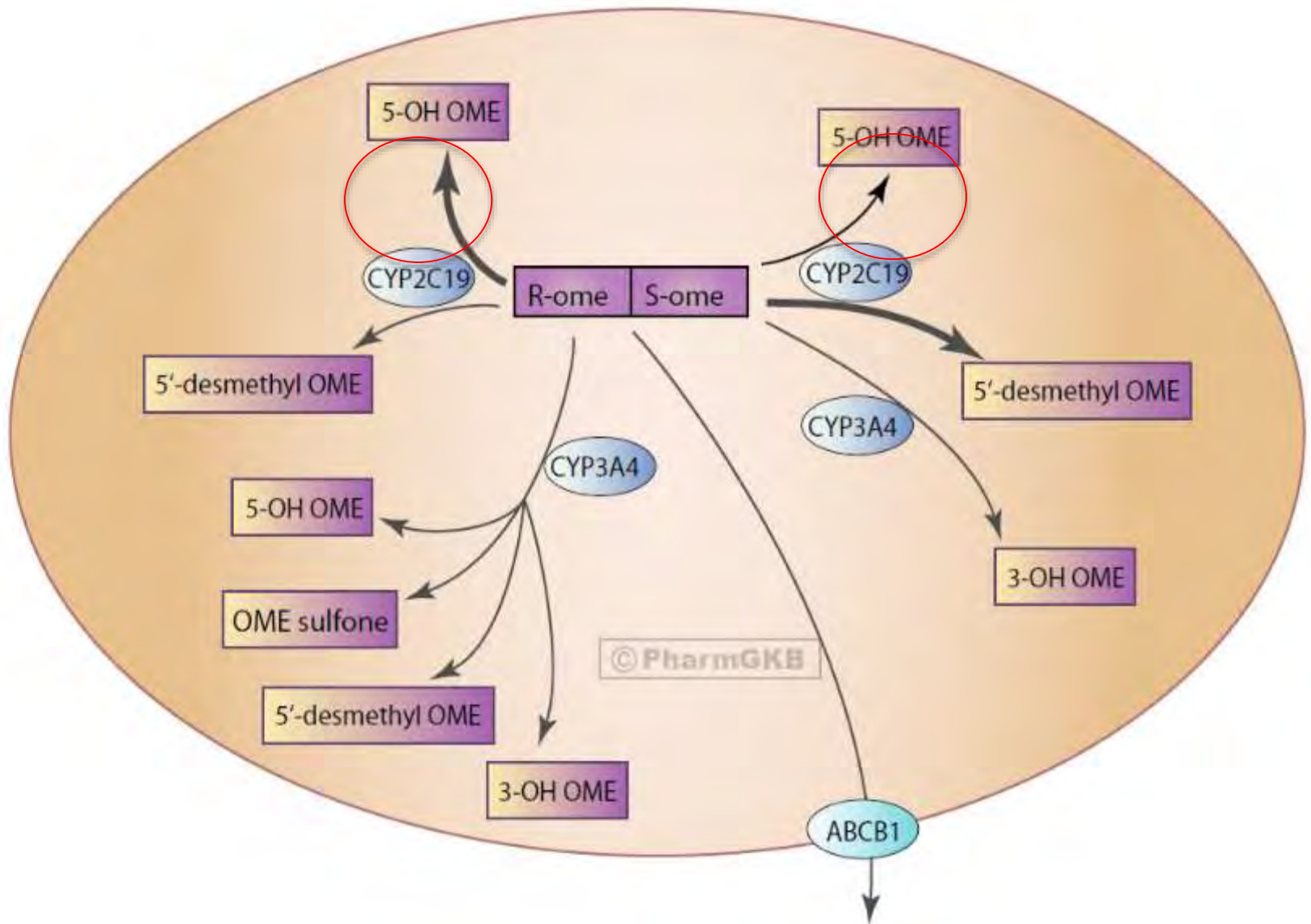
Metabolisme metoprolol



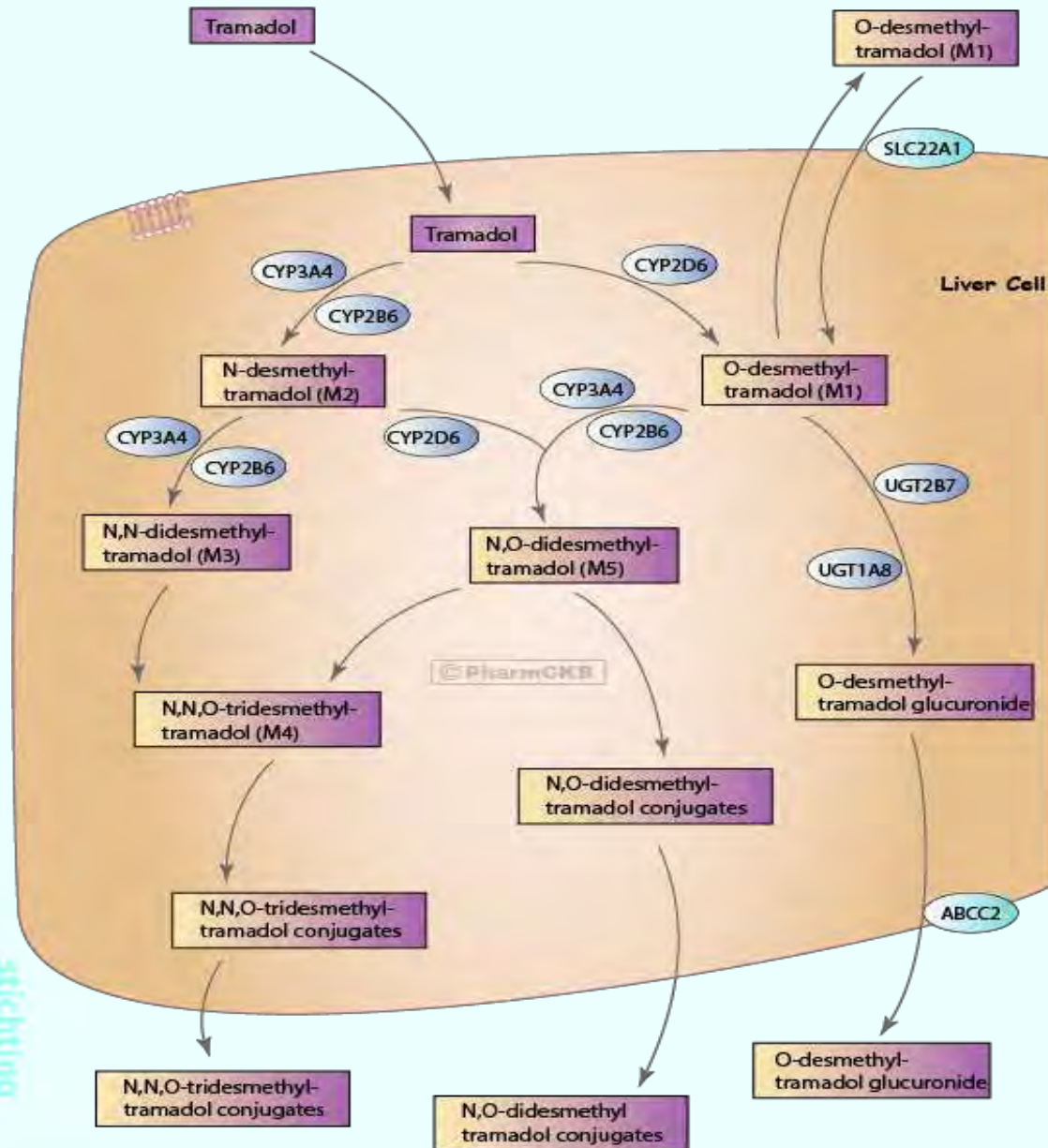
Metabolisme carvedilol



Metabolisme omeprazol



Metabolisme tramadol



Casus pt B 30/1/47

- 09/2015: TIA Linker hemisfeer, passagere woordvindstoornissen. Start secundaire preventie: Clopidogrel, Simvastatine.
- 03/2017: DD Recidief TIA Linker hemisfeer, passagere zwakte benen en woordvindstoornissen.
- 03/2018: TIA met woordvindstoornissen, krachtsverlies beide armen en benen. Bij beeldvorming: oud herseninfarct Rechts in de basale kernen.
- 07/2018: Herseninfarct Arteria Cerebri Media (ACM) Links, woordvindstoornissen. Thrombolyse. Medicatie: nog steeds Clopidogrel en Simvastatine, levenslang.

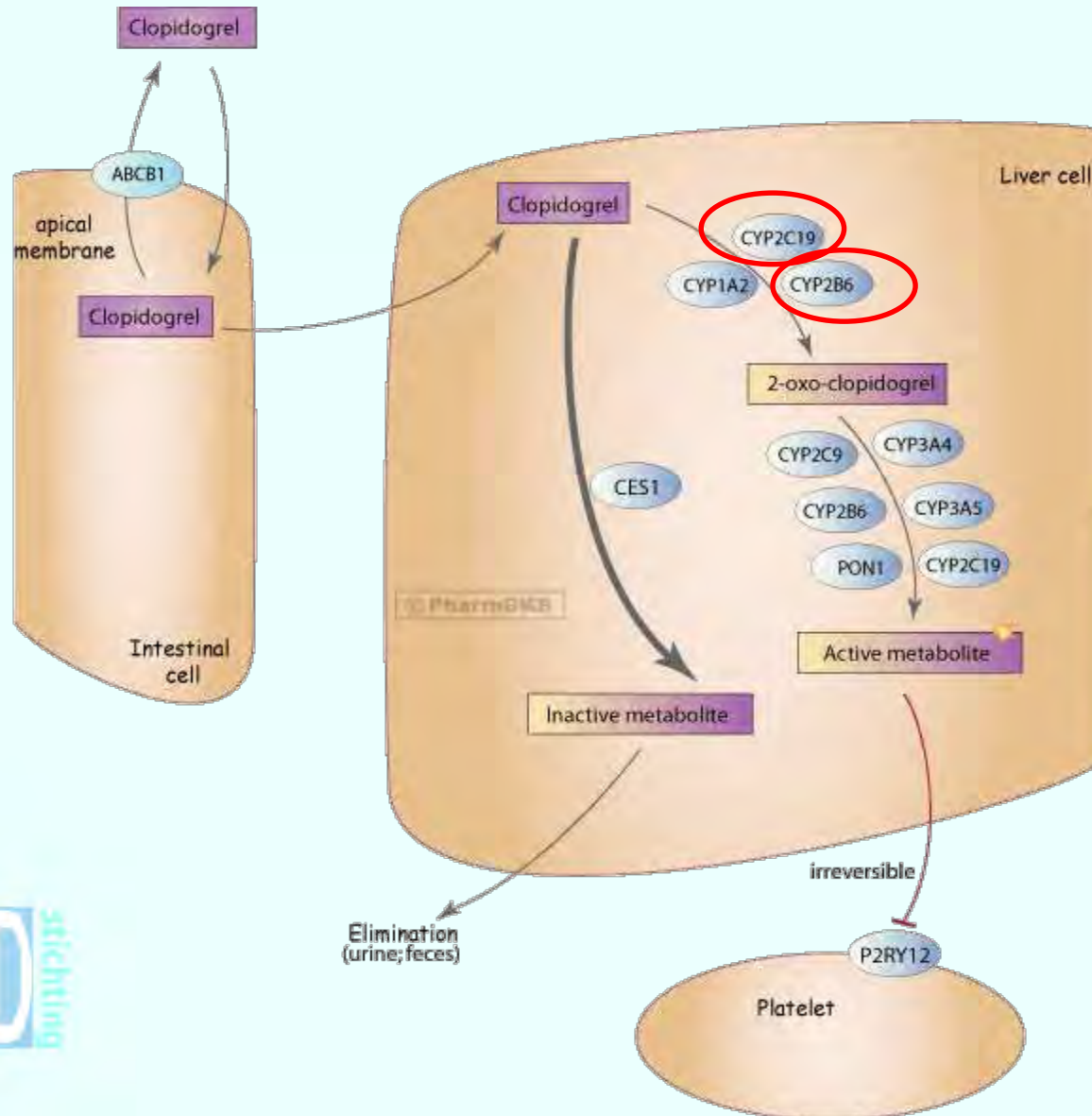
Uitslag farmacogenetica -casus

Aangevraagd onderzoek: (fenotype ogv genotype)	CYP2B6 fenotype:					
		EM	IM	PM	0	0
	CYP2C19 fenotype:					
		EM	IM	PM	RM	UM
	CYP2D6 fenotype:					
		EM	IM	PM	UM	0
	CYP3A4 fenotype:					
		EM	IM	PM	0	0
	CYP3A5 fenotype *:					
		EM	IM	PM	0	0
	SLCO1B1 fenotype:					
		EA	IA	PA	0	0

EM=extensive metabolism (normaal), IM=intermediate metabolism, PM=poor metabolism (traag), RM=rapid metabolism (verhoogd), UM=ultrapid metabolism (sterk verhoogd), VI=verhoogd induceerbaar bij roken, EA=extensive activity (normaal), IA=intermediate activity, PA=poor activity (traag)

* Ongeveer 80% van de kaukasische bevolking heeft geen CYP3A5 activiteit (nonexpressor).

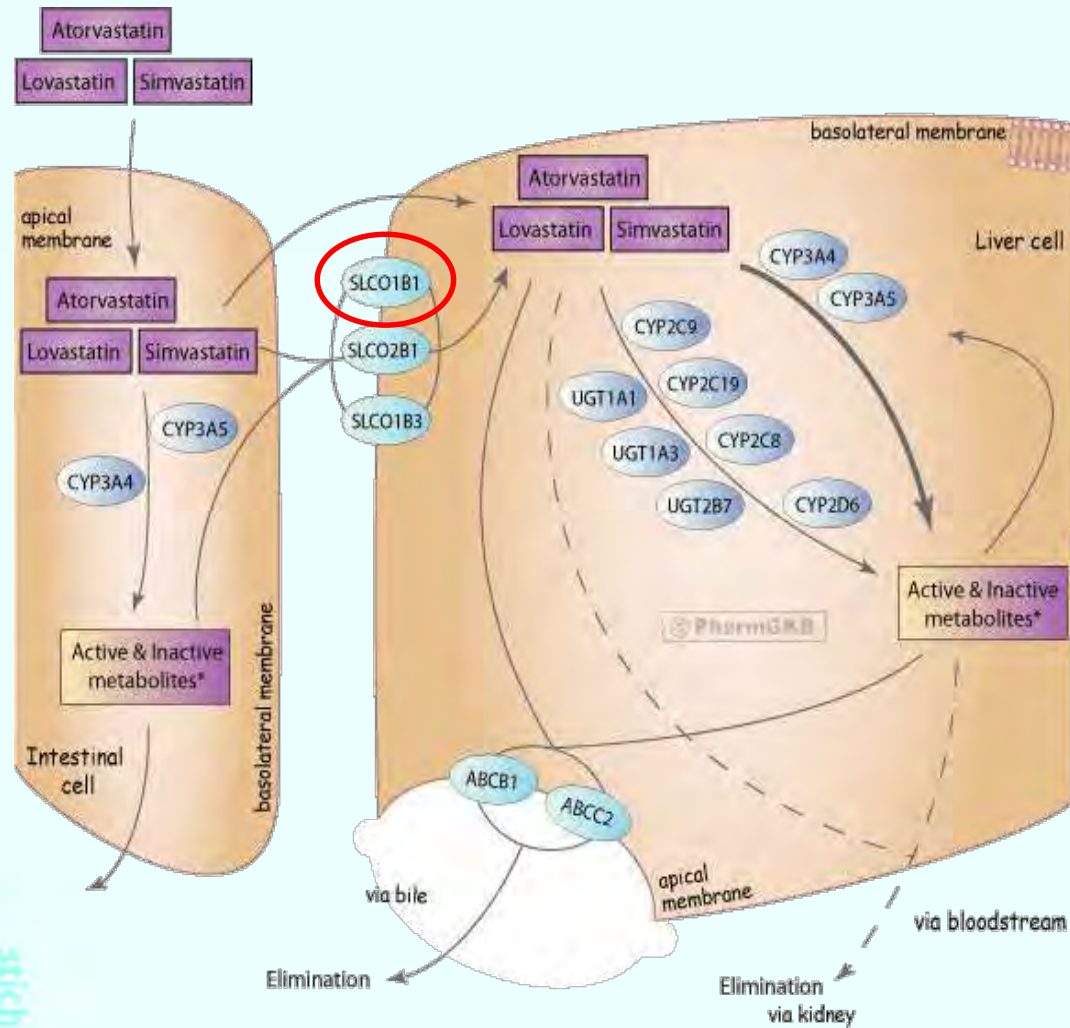
Clopidogrel



PharmGKB – CYP2C19

Likely phenotype	Examples of diplotypes	Implications for clopidogrel	Therapeutic recommendations	Classification
Intermediate metabolizer (IM) (~18-45% of patients)	*1/*2, *1/*3, *2/*17	Reduced platelet inhibition; increased residual platelet aggregation; increased risk for adverse cardiovascular events	Alternative antiplatelet therapy (if no contraindication); e.g., prasugrel, ticagrelor	moderate

Simvastatin



PharmGKB – SLCO1B1

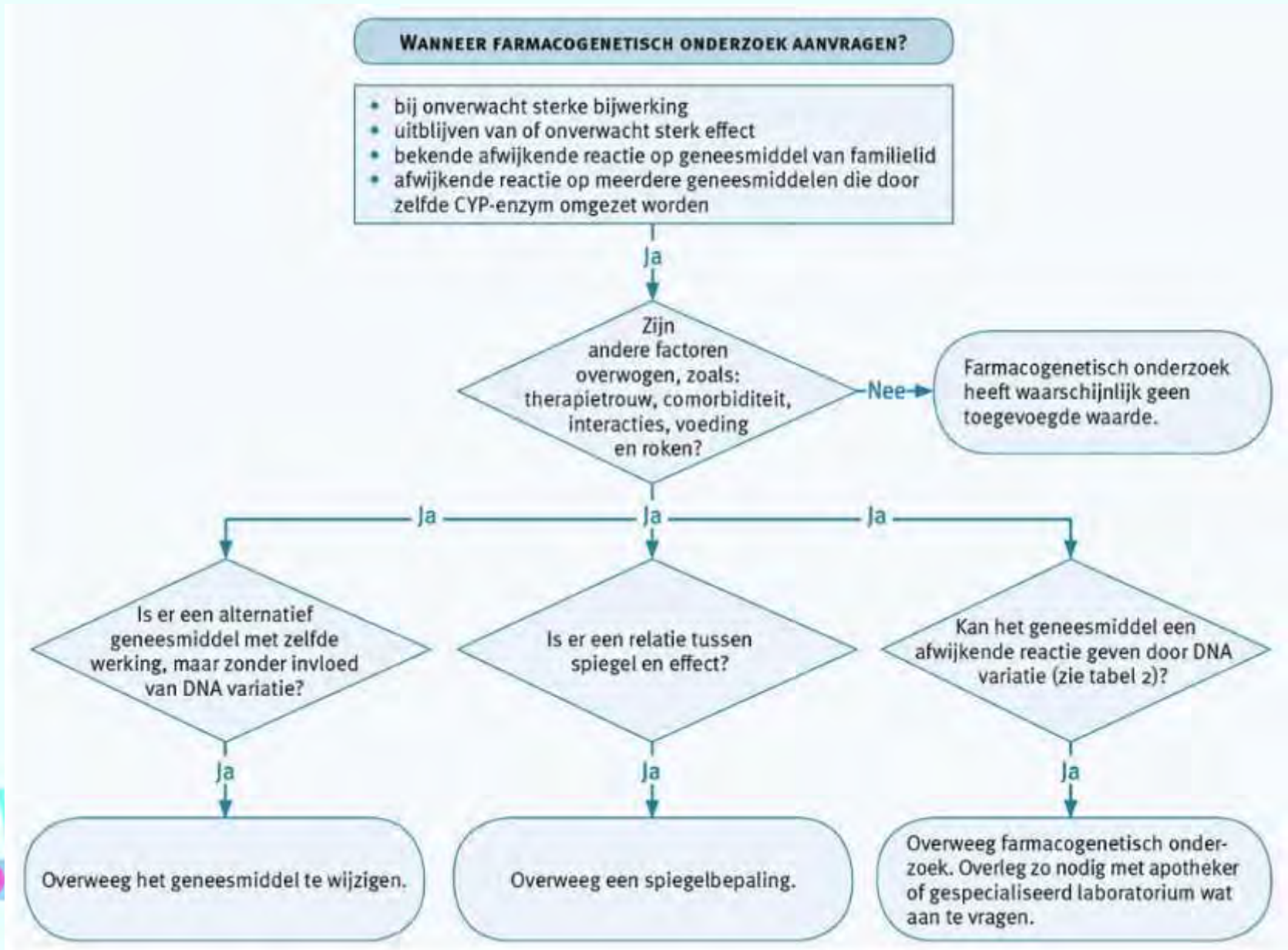
Likely phenotype	Examples of diplotypes	Implications for simvastatin	Therapeutic recommendations	Classification
Intermediate function, Heterozygous (one normal function allele plus one decreased function allele)	*1a/*5, *1a/*15, *1a/*17, *1b/*5, *1b/*15 , *1b/*17	Intermediate myopathy risk	Prescribe a lower dose or consider an alternative statin (e.g. pravastatin or rosuvastatin); consider routine CK surveillance.	strong

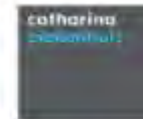


Casus pt B 30/1/47

- Advies CZE: Clopidogrel vervangen door Prasugrel of Ticagrelor [Brilique]
- Overleg HA met Dr. Stalpers, neuroloog: geen evidence voor Prasugrel of Ticagrelor in Neurologienland.
- Advies Neuroloog: Switch naar Acetylsalicylzuur 80 mg en Dipyridamol 150 mg 2d1t.
- Overleg Apotheker de Bolzen, Laura Sloeser: Dipyridamol 150 mg niet leverbaar, 110 mg wel...

Beslisboom farmacogenetica NHG





Aanvraagformulier

Algemeen Klinisch Laboratorium

Aanvraagformulier Farmacogenetica

PATIENT	AANVRAGEND ARTS
Naam patiënt: _____	Arts: _____
Geboorte datum: _____ Geslacht: _____	Instelling: _____
Adres: _____	Afdeling: _____
Postcode: _____ Woonplaats: _____	Adres: _____
BSN: _____	Postcode: _____ Plaats: _____
Uw patiëntennummer: _____	Telefoon: _____ sein: _____
Verzekeraar: _____	email: _____
Polisnummer: _____	Afname datum: _____
Huisarts: _____ Plaats: _____	cc uitslag: _____

Anamnese

Geneesmiddel: _____ Co-medicatie: _____
Dosering: _____ Bloedspiegel: _____ top/dal
Vraagstelling: _____

Wilt u dat wij voor u de juiste bepalingen selecteren bij uw vraagstelling? ja / nee

Bepaling

- | | |
|--|---|
| ☐ CYP1A2 | ☐ SLCO1B1 |
| ☐ CYP2B6 | ☐ TPMT |
| ☐ CYP2C9 | ☐ VKORC1 coumarinegevoeligheid |
| ☐ CYP2C19 | ☐ DPyD |
| ☐ CYP2D6 | ☐ CES1A1 |
| ☐ CYP3A4 | ☐ UGT1A1 |
| ☐ CYP3A5 | ☐ HLA B57 |
| ☐ Pakket 1: CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 | |
| ☐ Pakket 2: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 | |

Afnams- en verzendcondities

Afname: 1 buis EDTA volbloed of 1 Oragene speekselafname (op aanvraag)
Bewaren: maximaal 5 dagen bij 4 °C kamertemperatuur
verzenden: kamertemperatuur kamertemperatuur

Verzendadres: Catharina Ziekenhuis, Algemeen Klinisch Laboratorium, Postbus 1350, 5602 ZA, Eindhoven.
Contact: 040-2398621/040-2398639, birgit.deiman@catharinaziekenhuis.nl



Adres aanvrager

Algemeen Klinisch Laboratorium
 Uitslagformulier Farmacogenetica

Patient:

Aanvragend arts:

Geboortedatum:

Afdeling:

Pat.nr CZE:

Afname datum:

Pat.nr aanvrager:

BSN:

Aangevraagd onderzoek:
 (fenotype ogv genotype)

CYP2D6 fenotype:



CYP2C19 fenotype:



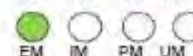
CYP3A4 fenotype:



CYP3A5 fenotype:



CYP2C9 fenotype:



SLCO1B1 fenotype:



EM=extensive metaboliser (normaal), IM=intermediate metaboliser, PM=poor metaboliser (traag),
 UM=ultra-rap (verhoogd) metaboliser, U=verhoogd induceerbaar bij roken, EA=extensive activity (normaal),
 IA=intermediate activity, PA=poor activity (traag)

Vraagstelling:

Bijwerkingen prasugrel, clopidogrel, atorvastatine, acetylsalicylzuur, valsartan

Materiaal:

EDTA volbloed

Onderzoek op:

CYP2D6 *3, *4, *8, *9, *10, *19, *41, gen-deletie (*5), gen-duplicatie
 CYP2C19 *2, *3, *4, *8, *17
 CYP3A4 *1B, *22
 CYP3A5 *3
 CYP2C9 *2, *3
 SLCO1B1 *1C, *1F, *1K

Adres: Catharina Ziekenhuis, Algemeen Klinisch Laboratorium, Postbus 1350, 5600 ZA, Eindhoven.
 Contact: 040-2399621/040-2399639, birgit.doiman@catharinaziekenhuis.nl

Resultaten:	CYP2D6	geen mutatie / *19	(2 actieve allelen)
	CYP2C19	geen mutatie / *17	(1 actief allel / 1 nonactief allel)
	CYP3A4	geen mutaties	(2 actieve allelen)
	CYP3A5	*3 / *3	(geen actieve allelen)
	CYP2C9	geen mutaties	(2 actieve allelen)
	SLCO1B1	geen mutatie / *1B	(2 actieve allelen)
Conclusie:	CYP2D6:	intermediair metabolisme (IM)	
	CYP2C19:	verhoogd metabolisme (UM)	
	CYP3A4:	normaal metabolisme	
	CYP3A5:	geen metabolisme	
	CYP2C9:	normaal metabolisme	
	SLCO1B1:	normale activiteit	
Advies:	Er is een verlaagde metabole activiteit gevonden voor CYP2D6 en een verhoogde activiteit voor het CYP2C19 enzym. Voor medicijnen die door CYP2D6 gemetaboliseerd worden, kan een verlaagde metabole activiteit leiden tot een verhoogde concentratie in het bloed wat kan resulteren in bijwerkingen of, in geval van een prodrug, juist een verlaagde effectiviteit. Voor medicijnen die door CYP2C19 worden omgezet kan een verhoogde metabole activiteit leiden tot een verlaagde effectiviteit of, in geval van een prodrug, een verhoogde kans op bijwerkingen (zie bijgevoegde tabel).		
	CYP2C19 is betrokken bij de omzetting van zowel clopidogrel als prasugrel in een actief metaboliet. Een verhoogde omzetting zou kunnen resulteren in een verhoogde concentratie actief metaboliet en daarmee in het risico op bijwerkingen voor deze middelen verhoogd. Op grond van de gevonden genotypen kan echter geen verklaring gevonden worden voor de slechte reguleerbaarheid van de hypertensie bij gebruik van bovenstaande medicijnen.		

Achtergrond interpretatie: CYP2D6 metaboliseert ~25% van de geneesmiddelen o.a. antidepressiva, antipsychotica, beta-blokkers en pijnmedicatie. CYP2C19 metaboliseert ~6% van de geneesmiddelen waaronder amitriptyline, clobazam (omzetting van desmethyloclobazam), clomipramine, clopidogrel (activering), diazepam, temazepam, fenytoïne, imipramine, omeprazol, pantoprazol. CYP3A4 is betrokken bij het metabolisme van ~50% van de geneesmiddelen waaronder tacrolimus, cyclosporine, erythromycine, statines en midazolam. De uitkomst is gebaseerd op het resultaat van de CYP3A4*22 variant. CYP3A5 activiteit is bij ~80% van de kaukasische bevolking afwezig als gevolg van de *3 variant. CYP1A2 is o.a. betrokken bij de afbraak van clozapine, clomipramine. Alleen wanneer de *1F variant in beide allelen aanwezig is, resulteert dit in een verhoogde induceerbaarheid bij roken.

Achtergrond van de test: Real-time PCR met smeltpunt analyse in duplo. Er is getest op de meest voorkomende polymorfismen resulterend in een verlaagde of verhoogde enzymactiviteit.

Mit vriendelijke groet,

Dr. B. Deiman
Moleculair Bioloog
040-2398638

Dr. V. Schamhorst
Klinisch Chemicus
040-2398638

Dr. M. Deenen
Ziekenhuisapotheker
040-2398686

bijlage: farmacogenetisch paspoort, ondersteunende tabel

CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19
acetaminophen	bupropion	amodiaquine	NSAIDs:	PPIs:
amitriptyline	cyclofosfamide (A)	cerivastatine	diclofenac	lansoprazol
caffeine	efavirenz	paclitaxel	ibuprofen	omeprazol
clomipramine	ifosfamide	repaglinide	indometacine	pantoprazol
clozapine	methadon	rosiglitazon	lornoxicam	rabeprazol
cyclobenzaprine	prasugrel (A)	sorafenib	meloxicam	
doxepine	sertaline (m)		naproxen (S-)	Antiepileptica:
estradiol			piroxicam	diazepam
fenacetine			suprofen	fenobarbital
fluvoxamine				fenytoine
haloperidol			Antidiabetica:	mefenytioine (S-)
imipramine			glibenclamide	
mexiletine			glimepiride	Antidepressiva:
naproxen			glipizide	amitriptyline
olanzapine			glyburide	citalopram
ondansetron			nateglinide	clomipramine
propafenon			rosiglitazon	doxepine
propranolol			tolbutamide	imipramine
riluzole				moclobemide
ropivacaine			Angioten. II blok	sertraline
tacrine			irbesartan	
tizanidine			losartan	atomoxetine
verapamil				carisoprodol
warfarine (R-)			acenocoumarol	chloramphenicol
zolmitriptan			amitriptyline	clopidogrel **
			celecoxib	cyclofosfamide (A)
			fenprocoumon	esomeprazol
			fenytoine	hexobarbital
			fluoxetine	nelfinavir
			fluvastatin	prasugrel (A)
			prasugrel (A)	primidon
			voriconazol	proguanil
			warfarine (S-)	propranolol
				teniposide
				voriconazol
				warfarine (R-)

rood = Alternatieve dosis voor genotype in KNMP-Kennisbank/apotheek

groen = wel effect op spiegel, geen aangepaste dosis nodig vgl. KNMP Kennisbank

zwart= (nog) niet beoordeeld (01-08-2017) - check: www.kennisbank.knmp.nl

Gebaseerd op Flockhart en KNMP Kennisbank. Aan deze tabel kunnen geen rechten worden ontleend.

Contact: Catharina Ziekenhuis Eindhoven:

birgit.delman@catharinaziekenhuis.nl	040-2398638	Algemeen Klinische Laboratorium
maarten.deenen@catharinaziekenhuis.nl	040-2398795	Ziekenhuisapotheek
nynke.troelstra@catharinaziekenhuis.nl	040-2398795	Ziekenhuisapotheek

SUBSTRATEN

CYP2D6	CYP2D6	CYP3A4 / CYP3A5		OVERIG
Beta-blokkers:	oxycodon	alfentanil	midazolam	BCHE
alprenolol	perhexiline	alprazolam	mirtazapine	mivacurium
carvedilol	promethazine	amiodipine	nateglinide	succinylcholine
metoprolol (S-)	sparteine	aprepitant	nelfinavir	
propafenon	tamoxifen (A)	aripiprazol	nifedipine	DPYD
propranolol	tramadol (A)	astemizol	nisoldipine	5-FU **
timolol		atorvastatine	nitrendipine	capecetabine**
		buspiron	omeprazol	tegafur
Antidepressiva:		caffeine	ondansetron	
amitriptyline		cerivastatine	oxycodon	HLA-A*3101
clomipramine		chlorfeniramine	paclitaxel	carbamazapine
desipramine		cilostazol	pantoprazol	
doxepine		cisapride	pimozide	HLA-B*44
duloxetine	CYP2E1	clarithromycine	prasugrel (A)	ribavirine
fluoxetine	Anesthetica:	cocaine	progesteron	
fluvoxamine	enfluraan	codeine	proguanil	HLA-B*1502
imipramine (m)	halothaan	cydofosamide	propafenon	carbamazapine
mirtazapine	isofluraan	cyclosporine	propranolol	fenytoine
moclobemide	methoxyfluraan	dapson	quinidine	
nortriptyline	sevofluraan	dexamethason	quetiapine	HLA-B*5701
paroxetine		dextromethorfan	rabeprazol	abacavir **
venlafaxine	acetaminophen	diazepam	repaglinide	flucloxacilline
	aniline	docetaxel	risperidon	
Antipsychotica:	benzeen	domperidon	ritonavir	HLA-B*5801
aripiprazol	chlorzoxazone	donepezil	roplivacaine	allopurinol
haloperidol	dimethylformamide	doxepine	salmeterol	
olanzapine	ethanol	epioren	saquinavir	IL2BB
perfenazine	halothaan	erytromycine	sertraline (m)	PEG-INFo/Ribavirine
risperidon	theofylline	felodipine	sildenafil	
thioridazine		fentanyl	simvastatine	MTHFR
zuclopenthixol		finasteride	sirolimus	methotexaat
		haloperidol	sorafenib	
amfetamine		ifosfamide (A)	sunitinib	TPMT
atomoxetine		imatinib	tacrolimus	azathioprine **
codeine (A) **		indinavir	tamoxifen	mercaptopurine **
debrisoquine		irinotecan	terfenadine	thioguanine **
dextromethorfan		kinine	tramadol	
donepezil		lansoprazol	triazolam	UGT1A1
eliglustat **		lercanidipine	venlafaxine (m)	irinotecan
encainide		lidocaine	verapamil	nirilotinib
fenformine		losartan	vincristine	VKORC1
flecainide		lovastatine	voriconazol	acenocoumarol
metoclopramide		meloxicam	ziprasidone	fenprocoumon
ondansetron		methadon	zolpidem	warfarine

m=metaboliet; A= activatie

**** bepalen vóór start therapie**

31/1/2017

Farmacogenetica

Algemeen Klinisch Laboratorium

afgifte: 6-3-2018



catharina
ziekenhuis

Naam

Aa van, AA (M), 01/01/1901

Bijzonderheden

CYP1A2: Verhoogde induceerbaarheid

CYP2C19: Verhoogd metabolisme

CYP2D6: Traag metabolisme

CYP3A5: Expressor

Varianten Getest :

CYP1A2*1F*1C*1K

CYP2C9*2*3

CYP2C19*2*3*4*8*17

CYP2D6*3*4*5*6*9*10*19*41 dup

CYP3A4*1B*22

CYP3A5*3

Gevonden (allel 1/ allel 2):

***1F / *1F**

Geen / Geen

Geen / *17

***4 / *4**

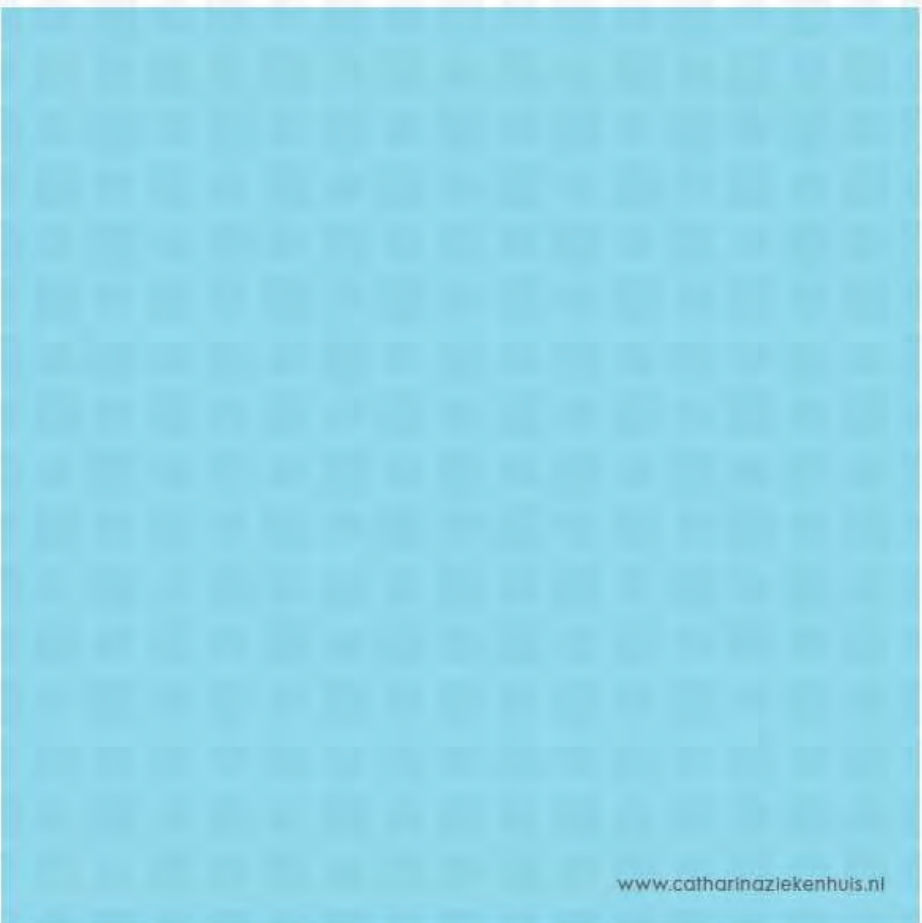
Geen / Geen

Geen / *3

Patiënten informatie folder

Laboratorium, Algemeen Klinisch

Farmacogenetica



www.catharinaziekenhuis.nl



- <https://www.thuisarts.nl/dna-onderzoek-bij-medicijnen>
- <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
- <https://www.pharmgkb.org>
- <https://farmacogenetica.nl/>