

Besliskaart beoordeling gen-geneesmiddelinteracties

Kwaliteit van de onderbouwing

- 4 Gecontroleerde, gepubliceerde studies van goede kwaliteit¹ met genotypering en/of fenotypering bij patiënten/gezonde proefpersonen met klinische eindpunten (effectiviteit, bijwerkingen) of relevante kinetische eindpunten (verandering in plasmaspiegel, AUC, halfwaardetijd etc.) of goed uitgevoerde meta-analyses
- 3 Gecontroleerde, gepubliceerde studies van matige kwaliteit² met genotypering en/of fenotypering bij patiënten/gezonde proefpersonen met klinische eindpunten (effectiviteit, bijwerkingen) of relevante kinetische eindpunten (verandering in plasmaspiegel, AUC, halfwaardetijd etc.) of slecht uitgevoerde³ meta-analyses
- 2 Goed gedocumenteerde, gepubliceerde case-reports met relevante kinetische of klinische eindpunten.
Goed gedocumenteerde case-series van gen-geneesmiddelinteracties.
- 1 Incomplete, gepubliceerde case-reports
- 0 Data on file
- Geen onderbouwing

Geen vaste indeling, per keer te beoordelen:

- 0-1 Poster of abstract van wetenschappelijke bijeenkomsten.
- 0-2 SPC of EPAR.
- 0-2 Expert opinion of consensusrapport.

¹ Goede kwaliteit betekent dat:

- het bekend is of comedatie met invloed op het fenotype is gebruikt;
- het bekend is of andere confounders aanwezig zijn (afhankelijk van de stof, bijvoorbeeld wel/niet roken);
- de data gebaseerd zijn op steady-state kinetiek;
- bij variabele dosis hiervoor gecorrigeerd is.

² Matige kwaliteit betekent dat één of meer van bovenstaande items ontbreken.

³ Bijvoorbeeld geen goede statistiek, studies met verschillend gemeten eindpunten, heterogeniteit, publicatiebias.

Besliskaart beoordeling gen-geneesmiddelinteracties

Ernst van het klinisch effect van een polymorfisme

AA#:

Positief klinisch effect.

AA:

Geen kinetisch effect: geen verandering of niet-significante verandering van kinetische parameters.
Geen klinisch effect: geen verandering of niet-significante verandering van klinische parameters.

A:

Kinetisch effect: significante verandering van kinetische parameters.
Klinisch onbeduidend effect: toename QTc-interval niet hoger dan 470 ms voor vrouwen of 450 ms voor mannen of een absolute toename van de QTc-tijd van niet meer dan 60 ms; toename INR tot 4.5; verwachte asymptomatische bradycardie.

B:

Klinisch effect, kortdurend ongemak (< 48 uur) zonder restverschijnselen:
verminderde afname rusthartslag; afname inspanningstachycardie; kortdurende symptomatische bradycardie; onvoldoende pijnstilling met oxycodon; bijwerkingen door verhoogde biologische beschikbaarheid van: atomoxetine (verminderde eetlust, slapeloosheid, doorslaapproblemen, depressieve stemming, vroegtijdig ontwaken); neutropenie > $1.5 \times 10^9/l$; leukopenie > $3.0 \times 10^9/l$; trombocytopenie > $75 \times 10^9/l$; matige diarree zonder invloed op dagelijkse activiteiten; verminderde stijging van glucosespiegel bij glucosetolerantietest; spierklachten met creatinekinase < 3 maal de bovenlimiet van normaal.

C:

Klinisch effect, langdurend ongemak (48-168 uur) zonder restverschijnselen:
falen therapie voor een niet-ernstige aandoening: tricyclische antidepressiva, atypische antipsychotica; extrapiramidale bijwerkingen, parkinsonisme (trillerig/beverig); bijwerkingen door verhoogde plasmaconcentratie van: tricyclische antidepressiva, metoprolol, propafenon (centrale bijwerkingen zoals duizeligheid); langdurende symptomatische bradycardie; toename INR tot 4.5-6.0; neutropenie $1.0-1.5 \times 10^9/l$; leukopenie $2.0-3.0 \times 10^9/l$; trombocytopenie $50-75 \times 10^9/l$; spierklachten met creatinekinase 3-10 maal de bovenlimiet van normaal.

D:

Klinisch effect, langdurig ongemak (> 168 uur) of restverschijnselen of invaliditeit:
falen van profylaxe bij atriumfibrilleren; veneuze trombo-embolie; vermindering van remming van trombocytanaggregatie door clopidogrel; bijwerkingen door verhoogde plasmaconcentratie van: fenytoïne; toename INR > 6.0; neutropenie $0.5-1.0 \times 10^9/l$; leukopenie $1.0-2.0 \times 10^9/l$; trombocytopenie $25-50 \times 10^9/l$; ernstige diarree; myopathie (spierklachten met creatinekinase ≥ 10 maal de bovenlimiet van normaal); ziekenhuisopname door bradycardie.

E:

Falen van (op korte of lange termijn) levensreddende therapie: preventie van recidief van borstkanker; ritmestoornissen; verwachte beenmergdepressie; neutropenie < $0.5 \times 10^9/l$; leukopenie < $1.0 \times 10^9/l$; trombocytopenie < $25 \times 10^9/l$; levensbedreigende gevolgen van diarree; levensbedreigende bijwerkingen (als SJS, TEN of DRESS); rhabdomyolyse.

F:

Overlijden; ritmestoornissen; onverwachte beenmergdepressie.