

Geachte collega,

Hierbij een overzicht van de wijzigingen van de medicatiebewaking Farmacogenetica in het G-Standaardbestand van mei 2024.

Er zijn updates gedaan van de 9 gen-geneesmiddelinteracties voor de tricyclische antidepressiva. Voor 1 gen/geneesmiddelcombinatie (amitriptyline/CYP2D6) leidde dit tot een wijziging van het dosisadvies voor twee van de voorspelde fenotypes.

Zie voor meer informatie over de beoordeling van en onderbouwing voor gen-geneesmiddelcombinaties de bijbehorende risicoanalyses op de KNMP Kennisbank.

Indien u vragen heeft naar aanleiding van dit overzicht, dan kunt u contact opnemen met de helpdesk van KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum, tel. 070 3737377 (van 10:30 tot 17:00 uur) of e-mail gic@knmp.nl.

Farmacogenetica-update van januari 2024

Er zijn 8 updates van een gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen, waarvan er 3 leiden tot een wijziging van het advies voor een of meer van de voorspelde fenotypes of genotypegroepen.

Er zijn updates opgenomen van de algemene achtergrondteksten voor twee genen.

Er zijn 3 adviezen over het belang om voor start van de therapie te genotyperen opgenomen. In twee gevallen betreft dit het advies in de SmPC, omdat er geen postregistratiestudies zijn. Zie de tabel voor meer informatie. Voor NUDT15 zijn de termen extensive en EM uit de namen van de contra-indicaties verwijderd en zijn spelling en verkorte weergaven van de contra-indicaties in overeenstemming gebracht met die van andere genen.

Zie de tabellen voor meer informatie.

Zie voor meer informatie over de beoordeling van en onderbouwing voor gen-geneesmiddelcombinaties de bijbehorende risicoanalyses op de KNMP Kennisbank.

Farmacogeneticacontra-indicaties met een gewijzigde naam

Num-mer	Huidige naam		Nieuwe naam	
	volledig	verkort	volledig	verkort
1381	NUDT15 POOR METABOLIZER	NUDT15 POOR METABOLIZER	NUDT15 POOR METABOLISER	NUDT15 PM
1382	NUDT15 INTERMEDIATE METABOLIZER	NUDT15 INTERMED METABOL.	NUDT15 INTERMEDIATE METABOLISER	NUDT15 IM
1383	NUDT15 EXTENSIVE/NORMAL METABOLIZER	NUDT15 EM/NM	NUDT15 NORMAL METABOLISER	NUDT15 NM

Adviezen voor genotypering voorafgaand aan de start van de therapie

Nieuw

Geneesmiddel	Gen/gen-variant	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
Eliglustat	CYP2D6	Advies volgens de SmPC: Genotypering van patiënten voor start van de therapie is essentieel voor de veiligheid en effectiviteit van het geneesmiddel. Genotypeer alle patiënten voor start van de therapie en kies het

		geneesmiddel en de dosering op basis van het genotype.
Mavacamten	CYP2C19	Advies volgens de SmPC: Genotypering van patiënten voor start van de therapie is essentieel voor de veiligheid van het geneesmiddel. Genotypeer alle patiënten voor start van de therapie en kies de dosering op basis van het genotype.
Tamoxifen	CYP2D6	Genotypering van patiënten voor start van de therapie is gunstig voor de effectiviteit van het geneesmiddel. Het wordt geadviseerd om te overwegen om de patiënt voor (of direct na) start van de therapie te genotypen.

Farmacogenetica-update van augustus 2023

Er zijn 4 nieuwe gen-geneesmiddelcombinaties uitgewerkt. Bij 3 gen-geneesmiddelcombinaties leidde dit tot adviezen voor aanpassing van de therapie bij patiënten met een genvariant.

Er zijn 7 updates van een gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen, waarvan er geen leidde tot een wijziging van het advies voor een van de voorspelde fenotypes of genotypegroepen.

Voor 1 gen-geneesmiddelcombinatie zijn indicaties toegevoegd aan de middelen die minder of niet worden beïnvloed door de genvarianten (en dus mogelijk als alternatief kunnen worden gebruikt).

Er zijn 2 adviezen over het belang om voor start van de therapie te genotypen opgenomen. Zie de tabel voor meer informatie.

Zie voor meer informatie over de beoordeling van en onderbouwing voor gen-geneesmiddelcombinaties de bijbehorende risicoanalyses op de KNMP Kennisbank.

Adviezen voor genotypering voorafgaand aan de start van de therapie

Nieuw

Geneesmiddel	Gen/gen-variant	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
Atazanavir	UGT1A1	Genotypering van patiënten voor start van de therapie is mogelijk gunstig voor het voorkomen van het staken van de therapie ten gevolge van bijwerkingen. Genotypering voor of direct na start van de therapie kan worden overwogen voor individuele patiënten.
Rosuvastatine	SLCO1B1	Genotypering van patiënten met belangrijke additionele risicofactoren voor statinegeïnduceerde myopathie voor start van de therapie is mogelijk gunstig voor geneesmiddeltolerantie. Genotypering voor of direct na start van de therapie kan worden overwogen voor individuele patiënten.

Farmacogenetica-update van juni 2023

Er zijn 3 updates van een gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen, waarvan er geen leidde tot een wijziging van het advies voor een van de voorspelde fenotypes of genotypegroepen.

Voor CYP2B6 waren er ook aparte contra-indicaties voor patiënten met een of twee *5-allelen. Dit omdat was gerapporteerd dat *5 afhankelijk van het geneesmiddel verminderd of volledig functioneel is. Recentere gegevens wijzen echter op een volledige functionaliteit van *5 voor alle geneesmiddelen. Daarom is besloten om de aparte contra-indicaties voor patiënten met *5 over een half jaar te laten vervallen. Zorgverleners dienen de patiënten die nu aan CYP2B6 *1/*5 of CYP2B6 *5/*5 zijn gekoppeld daarom te koppelen aan CYP2B6 NORMAL METABOLISER (NM) en de patiënten die nu aan CYP2B6 *5/*6 OF *5/*18 zijn gekoppeld te koppelen aan CYP2B6 INTERMEDIATE METABOLISER (IM).

Er is 1 advies over het belang om voor start van de therapie te genotypen opgenomen. Zie de tabel voor meer informatie.

Zie voor meer informatie over de beoordeling van en onderbouwing voor gen-geneesmiddelcombinaties de bijbehorende risicoanalyses op de KNMP Kennisbank.

Farmacogeneticacontra-indicaties die over een half jaar gaan vervallen

Num-mer	Huidige naam		Nieuwe naam	
	volledig	verkort	volledig	verkort
1371	CYP2B6 *1/*5	CYP2B6 *1/*5	(VERVALT PER 1-12-2023_IS NM) CYP2B6 *1/*5	(VERVALT_=NM)CYP2B6 *1/*5
1372	CYP2B6 *5/*5	CYP2B6 *5/*5	(VERVALT PER 1-12-2023_IS NM) CYP2B6 *5/*5	(VERVALT_=NM)CYP2B6 *5/*5
1373	CYP2B6 *5/*6 OF *5/*18	CYP2B6 *5/*6 of *5/*18	(VERVALT PER 1-12-2023_IS IM) CYP2B6 *5/*6OF*5/*18	(VERVALT_=IM)CYP2B6* 5/*6O

Farmacogeneticacontra-indicaties met een gewijzigde naam

Num-mer	Huidige naam		Nieuwe naam	
	volledig	verkort	volledig	verkort
1342	CYP2B6 EXTENSIVE/NORMAL METABOLISER	CYP2B6 EM/NM	CYP2B6 NORMAL METABOLISER	CYP2B6 NM
1343	CYP2B6 GENOTYPE ANDERSZINS - FENOTYPE INTERM.METAB	CYP2B6 IM, GENO ANDERS	CYP2B6 INTERMEDIATE METABOLISER	CYP2B6 IM
1344	CYP2B6 GENOTYPE ANDERSZINS - FENOTYPE POOR METAB	CYP2B6 PM, GENO ANDERS	CYP2B6 POOR METABOLISER	CYP2B6 PM

Adviezen voor genotypering voorafgaand aan de start van de therapie

Nieuw

Geneesmiddel	Gen/gen-variant	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
Efavirenz	CYP2B6	Genotypering voor start van de therapie van patiënten met body mass index ≤ 25 bij wie efavirenz in een monopreparaat zal worden voorgeschreven, is mogelijk gunstig voor het voorkomen van staken van de therapie ten gevolge van bijwerkingen. Genotypering voor of direct na start van de therapie kan worden overwogen voor individuele patiënten.

Farmacogenetica-update van februari 2023

Er zijn 1 updates van een gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen, waarvan er 0 leidde tot een wijziging van het advies voor een van de voorspelde fenotypes (van actie nodig tot geen actie nodig).

Daarnaast is naar aanleiding van een 6^e update besloten om de bewaking voor een gen-geneesmiddelcombinatie te laten vervallen. Voor Factor V Leiden en oestrogeenbevattende anticonceptie was er te weinig consistentie tussen groepen zorgverleners over wat het advies zou moeten zijn. Omdat de KNMP Werkgroep Farmacogenetica geen specifieke expertise heeft op dit gebied en andere groepen deze expertise wel hebben, heeft de werkgroep besloten om geen adviezen voor factor V Leiden meer te geven. De bewakingen op factor V Leiden en oestrogeenbevattende anticonceptie vervallen hierdoor, terwijl ook de farmacogeneticacontra-indicaties Factor V Leiden heterozygoot en Factor V Leiden homozygoot over een half jaar zullen vervallen. Zorgverleners dienen de genotyperingsinformatie van patiënten die nu aan deze farmacogeneticacontra-indicaties zijn gekoppeld daarom elders in het patiëntendossier op te nemen.

Zie voor meer informatie over de beoordeling van en onderbouwing voor gen-geneesmiddelcombinaties de

bijbehorende risicoanalyses op de KNMP Kennisbank.

Farmacogeneticacontra-indicaties die over een half jaar gaan vervallen

Nummer	Huidige naam		Nieuwe naam	
	volledig	verkort	volledig	verkort
503	FACTOR V LEIDEN HOMOZYGOOT	25 posities: F. V LEIDEN HOMOZYGOOT	(VERVALT PER 1-8- 2023) FACTOR V LEIDEN HOMOZYGOOT	25 posities: (VERVALT) F V LEIDEN HOMO
504	FACTOR V LEIDEN HETEROZYGOOT	25 posities: F. V LEIDEN HETEROZYGOOT	(VERVALT PER 1-8- 2023) FACTOR V LEIDEN HETEROZYG	25 posities: (VERVALT) F V LEIDEN HETE
533	FACTOR V LEIDEN AFWEZIG	25 posities: FACTOR V LEIDEN AFWEZIG	(VERVALT PER 1-8- 2023) FACTOR V LEIDEN AFWEZIG	25 posities: (VERVALT) F V LEIDEN AFWE

Farmacogenetica-update van december 2022

Er zijn 10 updates van een gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen, waarvan er geen tot een inhoudelijke wijziging van de adviezen leidde.

Er zijn 3 adviezen over het belang om voor start van de therapie te genotyperen opgenomen. Zie de tabel voor meer informatie.

Zie voor meer informatie over de beoordeling van en onderbouwing voor gen-geneesmiddelcombinaties de bijbehorende risicoanalyses op de KNMP Kennisbank.

Adviezen voor genotypering voorafgaand aan de start van de therapie

Nieuw

Geneesmiddel	Gen/gen-variant	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
Flecaïnide	CYP2D6	Genotypering van patiënten voor start van de therapie is mogelijk gunstig voor het voorkomen van bijwerkingen en voor de effectiviteit van het geneesmiddel. Genotypering voor of direct na start van de therapie kan worden overwogen voor individuele patiënten.
Propafenon	CYP2D6	Genotypering van patiënten voor start van de therapie is mogelijk gunstig voor het voorkomen van bijwerkingen en voor de effectiviteit van het geneesmiddel. Genotypering voor of direct na start van de therapie kan worden overwogen voor individuele patiënten.
Metoprolol	CYP2D6	Genotypering van patiënten voor start van de therapie is mogelijk gunstig voor het voorkomen van bijwerkingen en voor de effectiviteit van het geneesmiddel. Genotypering voor of direct na start van de therapie kan worden overwogen voor individuele patiënten.

Farmacogenetica-update van augustus 2022

Er zijn 6 updates van een gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen, waarvan er 3 tot een inhoudelijke wijziging (van een deel) van de adviezen leidde.

Er zijn 4 adviezen over het belang om voor start van de therapie te genotyperen opgenomen en 2 adviezen

zijn licht gewijzigd. Zie de tabellen voor meer informatie.
Daarnaast is de algemene achtergrondtekst over CYP2C9 herzien.

Zie voor meer informatie over de beoordeling van en onderbouwing voor gen-geneesmiddelcombinaties de bijbehorende risicoanalyses op de KNMP Kennisbank.

Adviezen voor genotypering voorafgaand aan de start van de therapie

Nieuw

Geneesmiddel	Gen/gen-variant	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
Fenytoïne	CYP2C9	Genotypering van patiënten voor start van de onderhouds-therapie is essentieel voor de veiligheid van het geneesmiddel. Genotypeer alle patiënten voor start van de onderhouds-therapie en kies de dosering op basis van het genotype.
Carbamazepine	HLA-A*3101	Genotypering van patiënten voor start van de therapie is gunstig voor de veiligheid van het geneesmiddel. Het wordt geadviseerd om te overwegen om de patiënt voor (of direct na) start van de therapie te genotyperen.
Carbamazepine	HLA-B*1502	Genotypering van patiënten van Aziatische, anders dan Japanse afkomst, voor start van de therapie is gunstig voor de veiligheid van het geneesmiddel. Het wordt geadviseerd om te overwegen om de patiënt voor (of direct na) start van de therapie te genotyperen.
Carbamazepine	HLA-B*1511	Genotypering van patiënten van Han-Chinese, Koreaanse, Thaise of Japanse afkomst voor start van de therapie is gunstig voor de veiligheid van het geneesmiddel. Het wordt geadviseerd om te overwegen om de patiënt voor (of direct na) start van de therapie te genotyperen.

Herzien

Geneesmiddel	Gen/gen-variant	Wijziging in genotyperingsadvies
Lamotrigine	HLA-B*1502	Patiënten van Koreaanse afkomst zijn niet meer uitgezonderd van het genotyperingsadvies gunstig.
Oxcarbazepine	HLA-B*1502	Patiënten van Koreaanse afkomst zijn niet meer uitgezonderd van het genotyperingsadvies gunstig.

Farmacogenetica-update van april 2022

Er zijn 7 updates van een gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen. Van de updates voor de antibiotica leidde er geen tot een inhoudelijke wijziging van de adviezen. Zie de tabel hieronder. Als de update van een farmacogeneticabewaking, dat wil zeggen de nieuwe literatuursearch of nieuwe beoordeling, niet tot een inhoudelijke wijziging van het advies leidde, is dat in onderstaande tabel met herziene bewakingen weergegeven als geen wijziging.

Er zijn 3 adviezen over het belang om voor start van de therapie te genotyperen opgenomen. Zie de onderste tabel voor meer informatie.

Daarnaast zijn de algemene achtergrondteksten over CYP2C19, DPD en COMT herzien.

Zie voor meer informatie over de beoordeling van en onderbouwing voor gen-geneesmiddelcombinaties de bijbehorende risicoanalyses op de KNMP Kennisbank.

Herzien

Blijft ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving	Wijziging
1683	CYP2C19 IM: voriconazol	-
1684	CYP2C19 PM: voriconazol	-
1685	CYP2C19 UM: voriconazol	-
4652	HLA-B*5701: flucloxacilline	-
7208	DPD FENO: flucytosine	-
7209	DPD AS 0: flucytosine	-
7210	DPD AS 1,5: flucytosine	-
7211	DPD AS 1: flucytosine	-

Adviezen voor genotypering voorafgaand aan de start van de therapie

Nieuw

Geneesmiddel	Gen/gen-variant	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
Flucloxacilline	HLA-B*5701	Genotypering van patiënten voor start van de therapie is gunstig voor de veiligheid van het geneesmiddel. Het wordt geadviseerd om te overwegen om de patiënt voor (of direct na) start van de therapie te genotyperen.
Atomoxetine	CYP2D6	Genotypering van patiënten voor start van de therapie is mogelijk gunstig voor het voorkomen van bijwerkingen en voor de effectiviteit van het geneesmiddel. Genotypering voor of direct na start van de therapie kan worden overwogen voor individuele patiënten.
Voriconazol	CYP2C19	Genotypering van patiënten voor start van de therapie is mogelijk gunstig voor het vinden van de juiste dosering. Genotypering voor of direct na start van de therapie kan worden overwogen voor individuele patiënten.

Beschikbare genotyperingsadviezen op 1 januari 2022 (47 gen-geneesmiddelcombinaties waarbij actie nodig is voor ten minste één genotype of genotypegroep geanalyseerd):

Genotyping recommendation	Meaning	Gene-drug interactions with this recommendation
essential	Genotyping must be performed before drug therapy has been initiated.	Abacavir/HLA-B*5701 Azathioprine/NUDT15 Azathioprine/TPMT Capecitabine/DPYD Clopidogrel/CYP2C19, patients with a percutaneous coronary intervention, stroke or TIA Fluorouracil, systemic/DPYD Irinotecan/UGT1A1 Mercaptopurine/NUDT15 Mercaptopurine/TPMT Simvastatin 80 mg/day/SLCO1B1 Tegafur + DPD-inhibitor/DPYD Thioguanine/NUDT15

		Thioguanine/TPMT	
essential according to the SmPC	Genotyping must be performed before drug therapy has been initiated.	Siponimod/CYP2C9	
beneficial	It is advised to consider genotyping the patient before (or directly after) drug therapy has been initiated.	<p>Acenocoumarol/VKORC1</p> <p>Allopurinol/HLA-B*5801</p> <p>Codeine/CYP2D6, planned doses > 20 mg every 6 hours for adults and > 10 mg every 6 hours for children aged ≥ 12 years or additional risk factors, such as comedication with CYP3A4-inhibitors and/or reduced kidney function</p> <p>Flucytosine/DPYD</p> <p>Lamotrigine/HLA-B*1502, patients of Asian, not-Japanese and not-Korean descent</p> <p>Oxcarbazepine/HLA-B*1502, patients of Asian, not-Japanese and not-Korean descent</p> <p>Phenytoin/HLA-B*1502, patients of Asian, not-Japanese descent</p> <p>Phenprocoumon/VKORC1</p> <p>Simvastatin ≤ 40 mg/day/SLCO1B1</p>	
potentially beneficial	Genotyping can be considered on an individual patient basis.	<p>Allopurinol/ABCG2</p> <p>Amitriptyline/CYP2D6</p> <p>Aripiprazole/CYP2D6</p> <p>Atorvastatin/SLCO1B1, patients with important additional risk factors for statin induced myopathy</p> <p>Brexpiprazole/CYP2D6</p> <p>Citalopram/CYP2C19</p> <p>Clomipramine/CYP2C19, obsessive-compulsive or anxiety disorder</p> <p>Clomipramine/CYP2D6</p> <p>Doxepine/CYP2D6</p> <p>Escitalopram/CYP2C19</p> <p>Fluorouracil, cutaneous/DPYD</p> <p>Haloperidol/CYP2D6</p>	<p>Imipramine/CYP2C19</p> <p>Imipramine/CYP2D6</p> <p>Lansoprazole/CYP2C19</p> <p>Nortriptyline/CYP2D6</p> <p>Omeprazole/CYP2C19</p> <p>Pantoprazole/CYP2C19</p> <p>Paroxetine/CYP2D6</p> <p>Pimozide/CYP2D6</p> <p>Quetiapine/CYP3A4</p> <p>Risperidone/CYP2D6</p> <p>Sertraline/CYP2C19</p> <p>Tramadol/CYP2D6</p> <p>Venlafaxine/CYP2D6</p> <p>Zuclopenthixol/CYP2D6</p>