

Geachte collega,

Hierbij een overzicht van de wijzigingen van de medicatiebewaking Farmacogenetica in het G-Standaardbestand van januari 2022.

Er zijn 13 updates van een gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen, waarvan er 3 tot een inhoudelijke wijziging van de adviezen leidden.

Voor CYP3A4 PM en quetiapine is het advies gewijzigd van geen aanpassing van therapie nodig naar kies een alternatief bij depressie en verlaag de dosering tot 30% van de normale dosering bij de andere indicaties. Door het iets afzwakken van de bewering dat er geen relatie is tussen de plasmaconcentratie en het klinisch effect door de NVZA en de publicatie van een therapeutisch gebied door de NVZA (met kanttekeningen) en in de literatuur, wordt het nu waarschijnlijk geacht, dat de al eerder waargenomen 3-voudige verhoging van de blootstelling in PM tot klinische effecten leidt.

Voor CYP2D6 UM en zuclopentixol wordt een dosisverhoging nu alleen in geval van ineffectiviteit geadviseerd en is het eerdere dosisadvies (1,5 maal de normale dosis) alleen als bovengrens opgenomen. Daarnaast is de optie van een alternatief verwijderd uit het advies.

Voor CYP2D6 IM en PM en pimozide is de geadviseerde maximumdosering voor kinderen van 12-18 jaar aangepast, omdat de dosering voor kinderen van 12-18 jaar is gewijzigd (van de kinderdosering in die voor volwassenen).

Er is één advies over het belang om voor start van de therapie te genotyperen opgenomen.

Voor CYP3A4 en CYP1A2 is in de namen van de contra-indicaties extensive/normal gewijzigd naar normal (en EM/NM naar NM). Tevens zijn in de verkorte namen de gebruikelijke tweeletterafkortingen gebruikt.

Naar aanleiding van een vraag uit de praktijk is de formulering van het advies voor CYP2D6 PM en UM en metoprolol aangepast.

Zie de tabellen hieronder voor meer informatie. 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.

Daarnaast zijn de algemene achtergrondinformatie over CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2 en de vertaaltabel genotype-fenotype CYP2D6 herzien en zijn voor UGT1A1 de frequenties van de *28- en *37-allelen uit een grote database in de algemene achtergrondinformatie opgenomen. Tenslotte is een nieuw document 'Onzekerheden in genotyperingsuitkomsten' op de KNMP-site gezet, waarin nader wordt ingegaan op de bij goede genotypering kleine kans, dat het gerapporteerde genotype afwijkt van het werkelijke genotype van de patiënt.

Zie voor meer informatie over de beoordeling en onderbouwing de bijbehorende risicoanalyse op de KNMP Kennisbank.

Herziene namen van contra-indicaties

Code	Naam, oud	Verkorte naam, oud	Naam, nieuw	Verkorte naam, nieuw
548	CYP3A4 EXTENSIVE/NORMAL METABOLIZER	CYP3A4 EM/NM	CYP3A4 NORMAL METABOLISER	CYP3A4 NM
549	CYP3A4 INTERMEDIATE METABOLIZER	CYP3A4 INTERMEDIATE METAB	CYP3A4 INTERMEDIATE METABOLISER	CYP3A4 IM
550	CYP3A4 POOR METABOLIZER	CYP3A4 POOR METABOLIZER	CYP3A4 POOR METABOLISER	CYP3A4 PM
1337	CYP1A2 EXTENSIVE/NORMAL METABOLIZER	CYP1A2 EM/NM	CYP1A2 NORMAL METABOLISER	CYP1A2 NM
1340	CYP1A2 INTERMEDIATE METABOLIZER	CYP1A2 INTERMEDIATE METAB	CYP1A2 INTERMEDIATE METABOLISER	CYP1A2 IM
1341	CYP1A2 POOR METABOLIZER	CYP1A2 POOR METABOLIZER	CYP1A2 POOR METABOLISER	CYP1A2 PM

Herzien

Blijft ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving	Wijziging
1535	CYP2D6 UM: risperidon	-
1537	CYP2D6 PM: risperidon	-
1542	CYP2D6 PM: aripiprazol	-
1547	CYP2D6 PM: zuclopentixol	-
1548	CYP2D6 IM: zuclopentixol	-
1549	CYP2D6 UM: zuclopentixol	Advies gewijzigd van het gebruiken van 1,5 maal de normale dosis of de keuze van een alternatief in het proberen van een dosisverhoging tot maximaal 1,5 maal de normale dosis als de effectiviteit onvoldoende is.
1552	CYP2D6 PM: haloperidol	-
1553	CYP2D6 UM: haloperidol	-
1554	CYP2D6 IM: metoprolol	Herformulering advies (van 'verhoog de dosering in kleinere stappen en/of geef maximaal 50% van de normale dosering' naar 'neem kleinere stappen bij dosisverhoging en/of geef maximaal 50% van de normale dosering') om te voorkomen dat zorgverleners die alleen het eerste deel van het advies lezen, denken dat de dosering moet worden verhoogd voor IM.
1555	CYP2D6 PM: metoprolol	Herformulering advies (van 'verhoog de dosering in kleinere stappen en/of geef maximaal 25% van de normale dosering' naar 'neem kleinere stappen bij dosisverhoging en/of geef maximaal 25% van de normale dosering') om te voorkomen dat zorgverleners die alleen het eerste deel van het advies lezen, denken dat de dosering moet worden verhoogd voor PM.
2447	CYP2D6 PM: pimozide	Geadviseerde maximumdosering voor kinderen van 12-18 jaar aangepast, omdat de dosering voor kinderen van 12-18 jaar is gewijzigd (van de kinderdosering in die voor volwassenen).
2448	CYP2D6 IM: pimozide	Geadviseerde maximumdosering voor kinderen van 12-18 jaar aangepast, omdat de dosering voor kinderen van 12-18 jaar is gewijzigd (van de kinderdosering in die voor volwassenen).
7047	CYP2D6 PM: brexpiprazol	-

Van ja/nee naar ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving
5991	CYP3A4 PM: quetiapine

Blijft ja/nee

Bewakingscode	Omschrijving
1529	CYP2D6 PM: clozapine
1530	CYP2D6 IM: clozapine
1531	CYP2D6 UM: clozapine
1536	CYP2D6 IM: risperidon
1541	CYP2D6 IM: aripiprazol
1543	CYP2D6 UM: aripiprazol
1551	CYP2D6 IM: haloperidol
2449	CYP2D6 UM: pimozide

5992	CYP3A4 IM: quetiapine
7046	CYP2D6 IM: brexpiprazol
7048	CYP2D6 UM: brexpiprazol

Blijft nee/nee

Bewakingscode	Omschrijving
1532	CYP2D6 IM: flupentixol
1533	CYP2D6 UM: flupentixol
1534	CYP2D6 PM: flupentixol
1560	CYP2D6 IM: olanzapine
1561	CYP2D6 PM: olanzapine
1562	CYP2D6 UM: olanzapine
2393	CYP2D6 PM: quetiapine
2394	CYP2D6 IM: quetiapine
2395	CYP2D6 UM: quetiapine
4640	CYP1A2*1A/*1F: clozapine
4641	CYP1A2 NM: clozapine
4642	CYP1A2*1C-heterozygoot: clozapine
4643	CYP1A2*1C/*1C: clozapine
4644	CYP1A2 IM: clozapine
4645	CYP1A2 PM: clozapine
4646	CYP1A2*1A/*1F: olanzapine
4647	CYP1A2 NM: olanzapine
4648	CYP1A2*1C-heterozygoot: olanzapine
4649	CYP1A2*1C/*1C: olanzapine
4650	CYP1A2 IM: olanzapine
4651	CYP1A2 PM: olanzapine

Adviezen voor genotypering voorafgaand aan de start van de therapie

Nieuw

Geneesmiddel	Gen	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
Quetiapine	CYP3A4	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.

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 augustus 2021

Er zijn vijf updates van een gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen, die geen van allen tot een inhoudelijke wijziging van de adviezen leidden (in onderstaande tabel met herziene ja/ja-bewakingen weergegeven als geen wijziging). Daarnaast is de formulering van de inleidende zin van het advies voor CYP2C19 PM en UM en escitalopram aangepast.

Er is één advies over het belang om voor start van de therapie te genotyperen opgenomen. Daarnaast heeft de werkgroep besloten om de betekenis van het genotyperingsadvies 'gunstig' minder sterk te formuleren, zodat het verschil met het genotyperingsadvies 'essentieel' duidelijker is.

Voor CYP2C9 en UGT1A1 zijn de meest voorkomende genotypes die tot IM en PM leiden, opgenomen als aparte contra-indicaties. Voor CYP2B6 is hetzelfde gedaan voor de genotypes met minder effect op efavirenz. Om beter duidelijk te maken dat onder IM en PM genotype anderszins bij deze genen niet alle IM- en PM-

genotypes vallen, is de verkorte naam van de contra-indicaties gewijzigd naar respectievelijk IM ANDERS en PM ANDERS. De term ANDERS is ook toegevoegd aan de namen van de bijbehorende bewakingen om dit ook op de Kennisbank te verduidelijken.

Zie de tabellen hieronder voor meer informatie.

Daarnaast is de algemene achtergrondinformatie over MTHFR en UGT1A1 herzien. Voor CYP2C9 is een tabel met de genotype-fenotypevertaling (inclusief de nieuwe verkorte namen voor IM en PM, genotype anderszins) aan de algemene achtergrondtekst toegevoegd. Voor CYP2B6 zijn de nieuwe verkorte namen voor IM en PM, genotype anderszins aan de algemene achtergrondtekst toegevoegd.

Zie voor meer informatie over de beoordeling en onderbouwing de bijbehorende risicoanalyse op de KNMP Kennisbank.

Herziene verkorte namen van contra-indicaties

Code	Naam	Verkorte naam, oud	Verkorte naam, nieuw
512	CYP2C9 GENOTYPE ANDERSZINS - FENOTYPE INTERM.METAB	CYP2C9 INTERMEDIATE METAB	CYP2C9 IM ANDERS
513	CYP2C9 GENOTYPE ANDERSZINS - FENOTYPE POOR METAB	CYP2C9 POOR METABOLIZER	CYP2C9 PM ANDERS
525	UGT1A1 GENOTYPE ANDERSZINS - FENOTYPE INTERM.METAB	UGT1A1 INTERMEDIATE METAB	UGT1A1 IM ANDERS
526	UGT1A1 GENOTYPE ANDERSZINS - FENOTYPE POOR METAB	UGT1A1 POOR METABOLIZER	UGT1A1 PM ANDERS
1343	CYP2B6 GENOTYPE ANDERSZINS - FENOTYPE INTERM.METAB	CYP2B6 IM, GENO ANDERS	CYP2B6 IM ANDERS
1344	CYP2B6 GENOTYPE ANDERSZINS - FENOTYPE POOR METAB	CYP2B6 PM, GENO ANDERS	CYP2B6 PM ANDERS

Herzien

Blijft ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving	Wijziging
6391	HLA-B*5801: allopurinol	-
7255	ABCG2 141KK: allopurinol	-
7256	ABCG2 141QK: allopurinol	-
1694	UGT1A1 *28/*28: irinotecan	-
1692	UGT1A1 PM: irinotecan	-
1822	CYP2C19 PM: escitalopram	-
1820	CYP2C19 UM: escitalopram	-

Blijft ja/nee

Bewakingscode	Omschrijving
7204	MTHFR 677CT: foliumzuur
7205	MTHFR 677TT: foliumzuur
1693	UGT1A1 *1/*28: irinotecan
1691	UGT1A1 IM: irinotecan

Blijft nee/nee

Bewakingscode	Omschrijving
5599	MTHFR 677CT: methotrexaat
5600	MTHFR 677TT: methotrexaat

Adviezen voor genotypering voorafgaand aan de start van de therapie

Nieuw

Geneesmiddel	Gen	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
Allopurinol	HLA-B	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 genotypen.

Farmacogenetica-update van juni 2021

Er zijn twee updates van een gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen.

Zie de tabellen hieronder voor meer informatie.

Daarnaast is de algemene achtergrondinformatie over HLA herzien.

Zie voor meer informatie over de beoordeling en onderbouwing de bijbehorende risicoanalyse op de KNMP Kennisbank.

Herzien

Blijft nee/nee

Bewakingscode	Omschrijving
2453	CYP2D6 PM: atenolol
2454	CYP2D6 IM: atenolol
2455	CYP2D6 UM: atenolol
2456	CYP2D6 PM: bisoprolol
2457	CYP2D6 IM: bisoprolol
2458	CYP2D6 UM: bisoprolol

Farmacogenetica-update van februari 2021

Er is een nieuwe gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen (ABCG2 en allopurinol). Omdat dit ook een nieuw gen betreft, zijn nieuwe contra-indicaties opgenomen. Zoals gebruikelijk is het wildtype genotype/voorspeld fenotype ook als contra-indicatie opgenomen om het mogelijk te maken om vast te leggen, dat bij een patiënt de afwezigheid van de genvariant is vastgesteld. De ABCG2-genvariant verhoogt de benodigde allopurinol-dosis.

Daarnaast is een update van een gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen en hebben we de combinatie CYP2D6: flufenazine laten vervallen. Flufenazine is niet meer geregistreerd in Nederland en Europa en er zijn geen handelsproducten meer met flufenazine. Om deze reden is flufenazine ook verwijderd als mogelijk alternatief uit de adviestekst voor CYP2D6: haloperidol.

Er is één advies over het belang om voor start van de therapie te genotypen opgenomen.

Zie de tabellen hieronder voor meer informatie.

Zie voor meer informatie over de beoordeling en onderbouwing de bijbehorende risicoanalyse op de KNMP Kennisbank.

Nieuwe contra-indicaties

Contra-indicatienummer	Omschrijving
1385	ABCG2 141QQ (WILD TYPE)
1386	ABCG2 141QK
1387	ABCG2 141KK

Nieuw

Ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving
7255	ABCG2 141KK: allopurinol
7256	ABCG2 141QK: allopurinol

Herzien

Blijft ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving	Wijziging
1553	CYP2D6 UM: haloperidol	Flufenazine is als mogelijk alternatief vervangen door penfluridol.

Blijft nee/nee

Bewakingscode	Omschrijving
1560	CYP2D6 IM: olanzapine
1561	CYP2D6 PM: olanzapine
1562	CYP2D6 UM: olanzapine

Vervallen

Nee/nee

Bewakingscode	Omschrijving
2450	CYP2D6 PM: flufenazine
2451	CYP2D6 IM: flufenazine
2452	CYP2D6 UM: flufenazine

Adviezen voor genotypering voorafgaand aan de start van de therapie

Nieuw

Geneesmiddel	Gen	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
Allopurinol	ABCG2	Genotypering van patiënten voor start van de therapie is mogelijk gunstig voor de effectiviteit van het geneesmiddel. Genotypering voor of direct na start van de therapie kan worden overwogen voor individuele patiënten.

Farmacogenetica-update van december 2020

Eén gen-geneesmiddelcombinatie die voorafgaand aan de vergadering van de KNMP Werkgroep Farmacogenetica was opgenomen, is geaccordeerd door de werkgroep (DPD en flicytosine). Daarnaast zijn vijf updates van gen-geneesmiddelcombinaties ingevoerd.

Er zijn twee adviezen over het belang om voor start van de therapie te genotyperen ingevoerd. Zie de tabellen hieronder voor meer informatie.

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.

Zie voor meer informatie over de beoordeling en onderbouwing de bijbehorende risicoanalyse op de KNMP Kennisbank.

Herzien of geaccordeerd door de werkgroep

Blijft ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving	Wijziging
1547	CYP2D6 PM: zuclopentixol	Er wordt een dosisverlaging geadviseerd in plaats van een dosisverlaging of alternatief.
1548	CYP2D6 IM: zuclopentixol	Er wordt een dosisverlaging geadviseerd in plaats van een dosisverlaging of alternatief.
1549	CYP2D6 UM: zuclopentixol	Er is een dosisadvies (1,5 maal de normale dosis) toegevoegd.
1552	CYP2D6 PM: haloperidol	Er wordt 60% van de normale dosis geadviseerd in plaats van 50% van de normale dosis of een alternatief.
1553	CYP2D6 UM: haloperidol	Er is een dosisadvies (1,5 maal de normale dosis) toegevoegd.
7208	DPD FENO: flucytosine	-
7209	DPD AS 0: flucytosine	-
7210	DPD AS 1,5: flucytosine	-
7211	DPD AS 1: flucytosine	-

Blijft ja/nee

Bewakingscode	Omschrijving
1551	CYP2D6 IM: haloperidol

Van nee/nee naar ja/nee

Bewakingscode	Omschrijving
1529	CYP2D6 PM: clozapine
1530	CYP2D6 IM: clozapine
1531	CYP2D6 UM: clozapine

Blijft nee/nee

Bewakingscode	Omschrijving
1532	CYP2D6 IM: flupentixol
1533	CYP2D6 UM: flupentixol
1534	CYP2D6 PM: flupentixol
2393	CYP2D6 PM: quetiapine
2394	CYP2D6 IM: quetiapine
2395	CYP2D6 UM: quetiapine

Adviezen voor genotypering voorafgaand aan de start van de therapie

Nieuw

Geneesmiddel	Gen	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
Haloperidol	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.
Zuclopentixol	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.

Er is een correctie doorgevoerd in de tabel onderaan de farmacogenetica-updates met beschikbare genotyperingsadviezen op 1 november 2019. Codeïne/CYP2D6 bij hogere doseringen of additionele risicofactoren was ten onrechte in deze tabel opgenomen onder genotyperingsadvies essentieel (essential) in plaats van onder genotyperingsadvies gunstig (beneficial). Het genotyperingsadvies gunstig (beneficial) heeft in februari 2018 wel correct in de G-Update en dus de GIC-update gestaan.

Farmacogenetica-update van augustus 2020

Er is één nieuwe gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen. Bij patiënten zonder of met verwaarloosbare DPD-activiteit (DPD genactiviteitsscore 0 (DPD AS 0)) is het risico op levensbedreigende toxiciteit van flucytosine verhoogd door de genvariaties. Flucytosine wordt voor een klein deel omgezet in fluorouracil en patiënten met deze DPD-genvariaties zijn intolerant voor kleine hoeveelheden fluorouracil. Flucytosine dient te worden vermeden bij deze patiënten. Bij patiënten met een verlaagde DPD-activiteit (DPD genactiviteitsscore 1,5 (DPD AS 1,5), DPD genactiviteitsscore 1 (DPD AS 1) en DPD fenotypering (DPD FENO)) is het zeer kleine risico op ernstige toxiciteit verhoogd door de genvariatie(s). Patiënten met deze DPD-genvariaties zijn gevoeliger voor fluorouracil, maar in de regel tolerant voor lage doses (15-75% van de normale fluorouracildosering). Bij deze patiënten is het advies om alert te zijn op het optreden van ernstige bijwerkingen van flucytosine, zoals leukopenie, neutropenie, trombocytopenie en diarree.

Er is één advies over het belang om voor start van de therapie te genotyperen ingevoerd (voor flucytosine). Zie de tabellen hieronder voor meer informatie.

Zie voor meer informatie over de beoordeling en onderbouwing de bijbehorende risicoanalyse op de KNMP Kennisbank.

Nieuw

Ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving
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	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
Flucytosine	DPYD	Genotypering van patiënten voor start van de therapie is gunstig voor de veiligheid van het geneesmiddel. Het wordt geadviseerd om patiënten voor (of direct na) start van de therapie te genotyperen.

Farmacogenetica-update van juli 2020

Er is één nieuwe gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen en vijf updates van bewakingen. Bij personen met een MTHFR-variant was er ofwel geen ofwel een positief effect op behandeling met foliumzuur. Behandeling met foliumzuur verminderde de door de genvariatie veroorzaakte verlaagde folaatconcentraties. Er was onvoldoende bewijs voor een klinisch effect om een aanpassing van therapie te adviseren. Een van de vijf updates betrof de beoordeling door de KNMP Werkgroep Farmacogenetica van een bewaking die verleden maand was opgenomen op basis van een beoordeling door de KNMP (siponimod bij patiënten met een CYP2C9-variant).

Er zijn drie adviezen over het belang om voor start van de therapie te genotyperen ingevoerd (voor simvastatine 80 mg/dag, simvastatine ≤ 40 mg/dag en atorvastatine).

Zie de tabellen hieronder voor meer informatie.

Daarnaast zijn updates gedaan van de algemene achtergrondteksten van CYP2D6, SLCO1B1 en CYP2C9.

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.

Zie voor meer informatie over de beoordeling en onderbouwing de bijbehorende risicoanalyses op de KNMP Kennisbank.

Nieuw

Ja/nee

Bewakingscode	Omschrijving
7204	MTHFR 677CT: foliumzuur
7205	MTHFR 677TT: foliumzuur

Herzien

Blijft ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving	Wijziging
4055	SLCO1B1 521TC: simvastatine	-
4056	SLCO1B1 521CC: simvastatine	-
4057	SLCO1B1 521TC: atorvastatine	-
4058	SLCO1B1 521CC: atorvastatine	-
7161	CYP2C9 *1/*3: siponimod	-
7163	CYP2C9 *2/*3: siponimod	-
7164	CYP2C9 *3/*3: siponimod	-
7165	CYP2C9 IM: siponimod	-
7166	CYP2C9 PM: siponimod	-

Blijft ja/nee

Bewakingscode	Omschrijving
2001	CYP2D6 PM: mirtazapine
2002	CYP2D6 IM: mirtazapine
2003	CYP2D6 UM: mirtazapine
7160	CYP2C9 *1/*2: siponimod
7162	CYP2C9 *2/*2: siponimod

Van nee/nee naar ja/nee

Bewakingscode	Omschrijving
4059	SLCO1B1 521TC: fluvastatine
4060	SLCO1B1 521CC: fluvastatine

Adviezen voor genotypering voorafgaand aan de start van de therapie

Nieuw

Geneesmiddel	Gen	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
Simvastatine 80 mg/dag	SLCO1B1	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 het geneesmiddel op basis van het genotype.
Simvastatine ≤ 40 mg/dag	SLCO1B1	Genotypering van patiënten voor start van de therapie is gunstig voor de veiligheid van het geneesmiddel. Het wordt geadviseerd om patiënten voor (of direct na) start van de therapie te genotyperen.

Atorvastatine	SLCO1B1	Genotypering van patiënten voor start van de therapie is mogelijk gunstig voor het voorkomen van bijwerkingen van het geneesmiddel. Genotypering voor of direct na start van de therapie kan worden overwogen voor patiënten met belangrijke additionele risicofactoren voor statinegeïnduceerde myopathie.
---------------	---------	--

Farmacogenetica-update van mei 2020

Er is één nieuwe gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen en één update van een bewaking. Siponimod is gecontraïndiceerd bij patiënten met het genotype CYP2C9 *3/*3 of een genotype met een vergelijkbaar effect op de CYP2C9-activiteit (CYP2C9 PM, genotype anderszins). Bij patiënten met het genotype CYP2C9 *1/*3, CYP2C9 *2/*3 of een genotype met een vergelijkbaar effect op de CYP2C9-activiteit (CYP2C9 IM, genotype anderszins) dient de dosering van siponimod te worden gehalveerd.

Er is één advies over het belang om voor start van de therapie te genotyperen ingevoerd (voor siponimod). Omdat er geen klinische data zijn voor siponimod bij patiënten met een CYP2C9-variant, scoorde de gen-geneesmiddelinteractie onvoldoende om een genotyperingsadvies essentieel te krijgen volgens de methodiek van de KNMP Werkgroep Farmacogenetica. Omdat de SmPC wel aangeeft, dat genotyperen essentieel is, is voor siponimod het genotyperingsadvies van de SmPC aangehouden.

Zie de tabellen hieronder voor meer informatie.

Daarnaast is een update gedaan van de algemene achtergrondtekst van CYP3A5 en zijn de namen van de bijbehorende contra-indicaties gewijzigd van de Amerikaanse naar de Britse spelling (expresser in plaats van expressor).

Als de update van een farmacogeneticabewaking, dat wil zeggen de nieuwe literatuursearch, niet tot een inhoudelijke wijziging van het advies leidde, is dat in onderstaande tabel met herziene bewakingen weer-gegeven als geen wijziging.

Nieuw

Ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving
7161	CYP2C9 *1/*3: siponimod
7163	CYP2C9 *2/*3: siponimod
7164	CYP2C9 *3/*3: siponimod
7165	CYP2C9 IM: siponimod
7166	CYP2C9 PM: siponimod

Ja/nee

Bewakingscode	Omschrijving
7160	CYP2C9 *1/*2: siponimod
7162	CYP2C9 *2/*2: siponimod

Herzien

Blijft ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving	Wijziging
2357	CYP3A5 homozygote expresser: tacrolimus	-
2358	CYP3A5 heterozygote expresser: tacrolimus	-

Adviezen voor genotypering voorafgaand aan de start van de therapie

Nieuw

Geneesmiddel	Gen	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
--------------	-----	--

Siponimod	CYP2C9	Volgens de SmPC is genotypering van patiënten voor start van de therapie essentieel voor de veiligheid van het geneesmiddel. Genotypeer alle patiënten voor start van de therapie en kies het geneesmiddel op basis van het genotype.
-----------	--------	---

Farmacogenetica-update van februari 2020

Er is één update van een bewaking opgenomen. Zie de tabellen hieronder voor meer informatie.

Als de update van een farmacogeneticabewaking, dat wil zeggen de nieuwe literatuursearch, niet tot een inhoudelijke wijziging van het advies leidde, is dat in onderstaande tabel met herziene bewakingen weer-gegeven als geen wijziging.

Herzien

Blijft ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving	Wijziging
2549	CYP2C19 IM: clopidogrel	-
2548	CYP2C19 PM: clopidogrel	-

Blijft ja/nee

Bewakingscode	Omschrijving
2550	CYP2C19 UM: clopidogrel

Farmacogenetica-update van januari 2020

In verband met de overgang van extensive metaboliser (EM) naar normal metaboliser (NM), zijn de namen van een aantal 'contra-indicaties' aangepast. Omdat in de regel niet wordt bewaakt op de extensive of normal metaboliser zijn deze 'contra-indicaties' in de regel alleen opgenomen om vast te kunnen leggen dat een patiënt is gengenotypeerd en dat deze geen van de onderzochte genvarianten had. Omdat voor TPMT de overgang van extensive naar normal metaboliser volledig is doorgevoerd (in de algemene achtergrondtekst en alle risicoanalyses en adviesteksten), zijn extensive en EM hier uit de contra-indicatiename verwijderd. In de tabellen hieronder is aangegeven welke contra-indicatiename zijn gewijzigd.

Er is één nieuwe gen-geneesmiddelcombinatie opgenomen en één update van een bewaking. De aanwezigheid van CYP3A4-genvarianten bleek geen klinische gevolgen te hebben bij behandeling met paclitaxel (ja/nee-bewakingen).

Zie de tabellen hieronder voor meer informatie.

Daarnaast is een update gedaan van de algemene achtergrondtekst van CYP3A4 en TPMT.

Als de update van een farmacogeneticabewaking, dat wil zeggen de nieuwe literatuursearch, niet tot een inhoudelijke wijziging van het advies leidde, is dat in onderstaande tabel met herziene bewakingen weer-gegeven als geen wijziging.

Herziene namen 'contra-indicaties'

Code	Naam, huidig	Verkorte naam, huidig	Naam, nieuw	Verkorte naam, nieuw
534	TPMT extensive metabolizer	TPMP extensive metaboliz.	TPMT normal metaboliser	TPMT NM
505	CYP2D6 extensive metabolizer	CYP2D6 extensive metabol	CYP2D6 extensive/normal metabolizer	CYP2D6 EM/NM
514	CYP2C19 extensive metabolizer	CYP2C19 extensive metabol	CYP2C19 extensive/normal metabolizer	CYP2C19 EM/NM

548	CYP3A4 extensive metabolizer	CYP3A4 extensive metaboli	CYP3A4 extensive/normal metabolizer	CYP3A4 EM/NM
1337	CYP1A2 extensive metabolizer	CYP1A2 extensive metaboli	CYP1A2 extensive/normal metabolizer	CYP1A2 EM/NM
1342	CYP2B6 extensive metabolizer	CYP2B6 EM	CYP2B6 extensive/normal metabolizer	CYP2B6 EM/NM
1383	NUDT15 extensive (normal) metabolizer	NUDT15 exten(normal) meta	NUDT15 extensive/normal metabolizer	NUDT15 EM/NM

Nieuw

Ja/nee

Bewakingscode	Omschrijving
7107	CYP3A4 IM: paclitaxel
7113	CYP3A4 PM: paclitaxel

Herzien

Blijft ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving	Wijziging
1907	TPMT IM: tioguanine	Verhoging van de frequentie van monitoring is uit het advies verwijderd. Naast NUDT15 IM is NUDT15 PM toegevoegd als reden voor een sterkere dosisverlaging.
1908	TPMT PM: tioguanine	Verhoging van de frequentie van monitoring is uit het advies verwijderd.

Adviezen voor genotypering voorafgaand aan de start van de therapie

Nieuw

Geneesmiddel	Gen	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
Tioguanine	TPMT	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 het geneesmiddel op basis van het genotype.

Farmacogenetica-update van december 2019

Er zijn twee updates van bewakingen opgenomen. Voor **risperidon** is de bewaking voor patiënten met CYP-2D6-genvarianten die ofwel leiden tot een afwezige CYP2D6-activiteit (CYP2D6 PM) ofwel tot een verhoogde CYP2D6-activiteit (CYP2D6 UM) gewijzigd van geen aanpassing van therapie nodig naar wel aanpassing van therapie nodig. Voor **azathioprine/mercaptipurine** is verhoging van de frequentie van monitoring verwijderd uit het advies voor patiënten met een TPMT-genvariant (TPMT IM en TPMT UM). Er is geen onderbouwing dat dit nodig of zinvol is als het advies voor dosisverlaging wordt gevolgd. Bij TPMT IM is naast NUDT15 IM ook NUDT15 PM toegevoegd als reden voor een sterkere dosisverlaging. Omdat het effect van NUDT15-genvarianten vergelijkbaar is met dat van TPMT-genvarianten, zijn de adviezen voor patiënten met een NUDT15-genvariant (NUDT15 IM en NUDT15 PM) overeenkomstig gewijzigd.

Er zijn 2 adviezen over het belang om voor start van de therapie te genotyperen ingevoerd. In de tabellen hieronder is aangegeven om welke gen-geneesmiddelcombinaties het gaat.

Herzien

Blijft ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving (nieuwe namen voor DPD)	Wijziging
7035	NUDT15 IM: azathioprine/mercaptopurine	Verhoging van de frequentie van monitoring is uit het advies verwijderd. Naast TPMT IM is TPMT PM toegevoegd als reden voor een sterkere dosisverlaging.
7036	NUDT15 PM: azathioprine/mercaptopurine	Verhoging van de frequentie van monitoring is uit het advies verwijderd.
1905	TPMT IM: azathioprine/mercaptopurine	Verhoging van de frequentie van monitoring is uit het advies verwijderd. Naast NUDT15 IM is NUDT15 PM toegevoegd als reden voor een sterkere dosisverlaging.
1906	TPMT PM: azathioprine/mercaptopurine	Verhoging van de frequentie van monitoring is uit het advies verwijderd.

Van ja/nee naar ja/ja

Bewakingscode	Omschrijving
1535	CYP2D6 UM: risperidon
1537	CYP2D6 PM: risperidon

Blijft ja/nee

Bewakingscode	Omschrijving
1536	CYP2D6 IM: risperidon

Adviezen voor genotypering voorafgaand aan de start van de therapie

Nieuw

Geneesmiddel	Gen	Advies voor genotypering voorafgaand aan start van de therapie
Azathioprine/mercaptopurine	TPMT	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 het geneesmiddel op basis van het genotype.
Risperidon	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.

Beschikbare genotyperingsadviezen op 1 november 2019 (35 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	Abacavir/HLA-B*5701 Azathioprine/NUDT15 Capecitabine/DPYD Clopidogrel/CYP2C19, patients with a percutaneous coronary intervention, stroke or TIA

FARMACOGENETICA UPDATE

	has been initiated.	Fluorouracil,systemic/DPYD Mercaptopurine/NUDT15 Tegafur + DPD-inhibitor/DPYD Tioguanine/NUDT15 Irinotecan/UGT1A1	
beneficial	It is advised to genotype the patient before (or directly after) drug therapy has been initiated.	Acenocoumarol/VKORC1 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 Lamotrigine/HLA-B, patients of Asian, not-Japanese and not-Korean descent Oxcarbazepine/HLA-B, patients of Asian, not-Japanese and not-Korean descent Phenytoin/HLA-B, patients of Asian, not-Japanese descent Phenprocoumon/VKORC1	
potentially beneficial	Genotyping can be considered on an individual patient basis.	Amitriptyline/CYP2D6 Aripiprazole/CYP2D6 Brexipiprazole/CYP2D6 Citalopram/CYP2C19 Clomipramine/CYP2C19, obsessive-compulsive or anxiety disorder Clomipramine/CYP2D6 Doxepin/CYP2D6 Escitalopram/CYP2C19 Fluorouracil, cutaneous/DPYD Imipramine/CYP2C19	Imipramine/CYP2D6 Lansoprazole/CYP2C19 Nortriptyline/CYP2D6 Omeprazole/CYP2C19 Pantoprazole/CYP2C19 Paroxetine/CYP2D6 Pimozide/CYP2D6 Sertraline/CYP2C19 Tramadol/CYP2D6 Venlafaxine/CYP2D6