

Geachte collega,

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

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 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 \leq 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 \leq 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 weergegeven 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 weergegeven 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 weergegeven 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/mercaptopurine** 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	Abacavir/HLA-B*5701 Azathioprine/NUDT15 Capecitabine/DPYD

	before drug therapy has been initiated.	<p>Clopidogrel/CYP2C19, patients with a percutaneous coronary intervention, stroke or TIA</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>Fluorouracil,systemic/DPYD</p> <p>Mercaptopurine/NUDT15</p> <p>Tegafur + DPD-inhibitor/DPYD</p> <p>Tioguanine/NUDT15</p> <p>Irinotecan/UGT1A1</p>	
beneficial	It is advised to genotype the patient before (or directly after) drug therapy has been initiated.	<p>Acenocoumarol/VKORC1</p> <p>Lamotrigine/HLA-B, patients of Asian, not-Japanese and not-Korean descent</p> <p>Oxcarbazepine/HLA-B, patients of Asian, not-Japanese and not-Korean descent</p> <p>Phenytoin/HLA-B, patients of Asian, not-Japanese descent</p> <p>Phenprocoumon/VKORC1</p>	
potentially beneficial	Genotyping can be considered on an individual patient basis.	<p>Amitriptyline/CYP2D6</p> <p>Aripiprazole/CYP2D6</p> <p>Brexpiprazole/CYP2D6</p> <p>Citalopram/CYP2C19</p> <p>Clomipramine/CYP2C19, obsessive-compulsive or anxiety disorder</p> <p>Clomipramine/CYP2D6</p> <p>Doxepin/CYP2D6</p> <p>Escitalopram/CYP2C19</p> <p>Fluorouracil, cutaneous/DPYD</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>Sertraline/CYP2C19</p> <p>Tramadol/CYP2D6</p> <p>Venlafaxine/CYP2D6</p>