Universiteit Leiden
The Netherlands

Op zoek naar FarmacoPerfectie

Swen, J.J.

Citation
Swen, J. J. (2023). *Op zoek naar FarmacoPerfectie*. Leiden. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3759898

Version:	Publisher's Version
License:	Leiden University Non-exclusive license
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/3759898

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. Jesse J. Swen

Op zoek naar FarmacoPerfectie

Universiteit Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Op zoek naar FarmacoPerfectie

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Jesse J. Swen

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar

Klinische Farmacie, in het bijzonder translationele farmacogenetica

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 17 november 2023

Universiteit
Leiden

Op zoek naar FarmacoPerfectie

Mevrouw de rector Magnificus, geachte leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, beste collega's, lieve familie en vrienden, zeer gewaardeerde toehoorders in de zaal en online,

Het is mij een bijzonder grote eer u toe te spreken vanaf deze kansel van de wetenschap. Hierbij moet u weten dat ik vroeger op het stapelbed van mij en mijn broer klom om vanaf het bovenste bed mijn opa die predikant was na te spelen. Daar waar ik toen geen idee had van de inhoud hoop ik vandaag beter beslagen ten ijs te komen.

Stelt u zich eens voor, u bent in de tuin aan het werk of lekker aan het sporten en plotseling schiet het in uw rug. De pijn gaat helaas niet over en u bezoekt uw huisarts. Deze schrijft u 4 dd 1000 mg paracetamol voor. Opgelucht dat u de huisarts snel te pakken heeft gekregen gaat u naar huis. 's Avonds kan u echter nog steeds niet slapen van de pijn. U besluit een extra tablet in te nemen, helaas zonder het gewenste effect. Vanwege de aanhoudende pijn neemt u opnieuw contact op met de huisarts. Deze besluit tramadol, een sterker werkende pijnstiller voor te schrijven. U haalt het op bij de apotheek maar helaas….. na weer een beroerde nacht blijkt ook dit middel niet te werken en u gaat opnieuw terug naar de huisarts.

Nu kan deze huisarts 2 dingen doen; zij kan denken dat deze middelen bij de meeste mensen toch goed werken en u gaan zien als "die lastige patiënt", wat wil die van me? OF zij zou kunnen denken dat u wellicht drager bent van een genetische variant in het CYP2D6 gen. Helaas beschikken we hier niet over respons kastjes maar in een gewoon college zou dit een prachtig moment zijn om het publiek te vragen welke van deze 2 opties zij het meest waarschijnlijk achten.

Wat is er bij dit voorbeeld aan de hand? Om dat uit te leggen moet ik een flinke uitdaging aangaan; ik moet u in zeer korte tijd 3 basisbegrippen uit de farmacologie uitleggen die in het onderwijs aan farmacie en geneeskunde studenten normaliter vele college uren in beslag nemen. Maar ik doe graag een poging.

Als u een geneesmiddel inneemt begint dat aan een reis door uw lichaam totdat het aankomt op de plek waar het zijn werking uitoefent. Tijdens deze reis staat het geneesmiddel bloot aan allerlei processen in het lichaam zoals absorptie, distributie, metabolisme en excretie. Deze processen samen beschrijven het effect van het lichaam op het geneesmiddel en noemen we de **farmacokinetiek**.

Hier wil ik graag een kort zijstapje maken; veel begrippen in de farmacie beginnen met "farmaco" oftewel geneesmiddel, gevolgd door een 2e begrip in dit geval "kinetiek" oftewel beweging. Een tweede belangrijk basisbegrip is dat van de **farmacodynamiek**, opnieuw "farmaco" oftewel geneesmiddel gevolgd door dynamiek, afgeleid van het Griekse woord dynamis oftewel "kracht". De farmacodynamiek beschrijft het effect van het geneesmiddel op het lichaam. Dit is vaak door interactie tussen het geneesmiddelmolecuul en een receptor, u kunt dit vergelijken met de combinatie van een sleutel en een slot waarbij binding van de sleutel (het geneesmiddelmolecuul) aan de receptor (het slot) een proces in werking zet (openen van de deur).

In het geval van paracetamol en tramadol worden de geneesmiddelmoleculen nadat de tabletten in de maag uiteen zijn gevallen in de dunne darm opgenomen en via de poortader naar de lever getransporteerd. De lever is de chemische fabriek van het lichaam. Hier worden bijvoorbeeld lichaamsvreemde stoffen zo bewerkt dat ze via de nieren in de urine kunnen worden uitgescheiden. In het geval van tramadol gebeurt er echter iets anders. Een deel van de tramadol wordt door het leverenzym CYP2D6 omgezet in de actieve metaboliet O-desmethyltramadol dat een 300x zo hoge affiniteit voor de mu-opioïdreceptor heeft als de moederstof.

En nu komt het interessante onderdeel van dit voorbeeld; als we van iedereen hier in de zaal de werking van het CYP2D6 enzym zouden meten zouden we zien dat 5-10% van ons geen actief CYP2D6 heeft, de zogenaamde poor-metabolizers, 40% een verminderd actief enzym, de intermediate metabolizers, 50% een normaal werkzaam enzym, de normal metabolizers, en 3% een extreem snel werkzaam enzym, de ultrarapid metabolizers. Deze enzymactiviteit is genetisch bepaald en de oorzaak van de variatie ligt in het CYP2D6 gen. Het onderzoek naar in hoeverre verschillen in het genetisch profiel van mensen een verklaring vormen voor de verschillen in effectiviteit en bijwerkingen van geneesmiddelen noemen we, en daar is het derde begrip, de **farmacogenetica**. De Europese registratieautoriteit EMA definieert farmacogenetica als het onderzoek van variaties in het DNA gerelateerd aan de geneesmiddelenrespons. In het geval dat u onvoldoende pijnstilling van tramadol heeft zou het dus zeer goed kunnen zijn dat u behoort tot de 5-10% CYP2D6 poor metabolizers die niet goed in staat is om tramadol om te zetten in de actieve vorm en zo voor voldoende pijnstilling te zorgen. Waar poor metabolizers minder pijnstilling van tramadol hebben, kan het voor de 3% ultrarapid metabolizers een gevaarlijk middel zijn, zeker als er ook sprake is van andere aandoeningen zoals bijvoorbeeld een nierfunctiestoornis. Zo zijn er voorbeelden beschreven van patiënten die CYP2D6 ultrarapid metabolizer zijn en ten gevolge van gebruik van tramadol ademhalingsdepressie ontwikkelden of zelfs in coma raakten.[1]

Dit voorbeeld bevat 2 belangrijke lessen en aanknopingspunten; het eerste is dat mensen verschillend reageren op geneesmiddelen; het tweede is dat genetische variatie één van de factoren is die een deel van deze verschillen kan verklaren. Ik wil nu graag met u delen hoe ik denk dat we vandaag deze kennis kunnen gebruiken om de behandeling met geneesmiddelen te verbeteren en hoe ik door middel van het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek hoop te bereiken dat we dit in de toekomst nog veel beter kunnen doen. Hiervoor werk ik aan drie onderzoekslijnen. Ten eerste het onderzoek naar de bijdrage van genetische variatie aan de farmacokinetiek van geneesmiddelen. Ten tweede het onderzoek naar fenoconversie en ten derde de implementatie van al deze kennis in de dagelijkse zorg praktijk.

Hoewel de logische volgorde voor dit betoog misschien zou zijn om te beginnen met het discovery onderzoek, is er een bekende management auteur die stelt dat je moet beginnen met *het einde voor ogen*.[2] Daarom begin ik vandaag met het onderzoek gericht op de implementatie in de dagelijkse zorg praktijk.

Implementatie in de praktijk

Het idee van farmacogenetica; voor start van de behandeling met een geneesmiddel doe je éénmalig een DNA test en op basis van de uitkomst van de test pas je de keuze van het geneesmiddel en dosering aan, is eenvoudig en zeer aantrekkelijk. Ter illustratie, uit onderzoek onder artsen en apothekers waarin ze werden bevraagd over farmacogenetica blijkt dat 99.9% het eens is met de stelling dat genetische variatie van invloed is op hoe iemand op een geneesmiddel reageert.[3,4] Het concept dat de manier waarop ons lichaam vreemde stoffen afbreekt verschilt tussen mensen en dat deze eigenschap erfelijk is, is ook niet nieuw. Al direct aan het begin van de 20e eeuw wordt het idee van "chemical individuality" gepostuleerd door Sir Archibald Garrod.[5] Ongeveer 45 jaar geleden werd door Bob Smith in Engeland en Michel Eichelbaum in Duitsland met respectievelijk debrisoquine en sparteine aangetoond dat genetische variatie van invloed is op geneesmiddelmetabolisme en zij publiceerden hierover in The Lancet.[6,7] Het vertalen van kennis naar de praktijk is echter een uitdaging en duurt altijd langer dan gehoopt. In de zojuist genoemde enquête lieten de resultaten ook zien dat slechts 4% van de artsen en 15% van de apothekers wel eens een farmacogenetische test had aangevraagd of aanbevolen. Toch loopt Nederland hiermee wereldwijd voorop. De voltooiing van het humane genoom project in 2003 zorgde voor een revolutie en ongekende energie.[8] We verwachtten dat binnen enkele jaren patiënten bij arts en apothekers zouden

verschijnen met hun genetische testresultaat en ons zouden vragen om deze kennis te gebruiken om hun behandeling te optimaliseren. Om goed voorbereid te zijn werd onder de vlag van de KNMP de farmacogenetica werkgroep opgericht. In deze werkgroep, en zijn Amerikaanse broer de Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium[9], waarvan ik beide al meer dan 15 jaar actief lid ben, doen artsen, apothekers en klinisch chemici systematisch literatuuronderzoek om doseeradviezen op te stellen die rekening houden met de genetische code van de patiënt. Op dit moment zijn er meer dan 100 gen-geneesmiddel combinaties onderzocht en voor ongeveer de helft zijn ook daadwerkelijk dosisadviezen opgesteld. Deze adviezen zijn in Nederland point-of-care beschikbaar via bijna alle elektronische voorschrijf en medicatiebewakingssystemen, een situatie die uniek is voor de wereld.[10] De beperkende factor bij het toepassen van deze adviezen is echter dat in tegenstelling tot onze verwachting, buiten het wetenschappelijk onderzoek om nog maar een hele kleine groep mensen zijn genetische code kent en deze ook niet breed wordt gedeeld met bijvoorbeeld de huisarts en apotheek. Zonder testresultaat heb je natuurlijk weinig aan de adviezen en blijft de toepassing van farmacogenetica beperkt tot het achteraf aantonen dat een ernstige bijwerking inderdaad het gevolg was van een genetische variant. Dit is de put dempen als het kalf verdronken is.

Gelukkig zijn er de laatste jaren voor tal van geneesmiddel-gen combinaties studies uitgevoerd met een hoge bewijskracht die de toepassing van farmacogenetica hebben gestimuleerd. Voorbeelden hiervan zijn clopidogrel en CYP2C19, irinotecan en UGT1A1, en de fluoropyrimidines en DPYD. [10-15] Deze laatste 2 geneesmiddelen worden gebruikt in de oncologie, een veld dat voorop loopt in de toepassing van farmacogenetica. In het bijzonder het testen op genetische variatie in DPYD bij gebruik van fluoropyrimidines is een schoolvoorbeeld van hoe snel implementatie in de praktijk kan gaan. Laat mij u hierin meenemen.

Het DPYD gen codeert voor het enzym dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD), dat verantwoordelijk is voor afbraak van 5-FU en capecitabine, geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van dikkedarm-, maag- en borstkanker. Deze middelen veroorzaken bij 10-30% van de patiënten ernstige bijwerkingen en 0.5-1% overlijdt aan de behandeling in plaats van de tumor. De bekendste genetische variant in DPYD is de *2A variant. Deze zorgt ervoor dat een deel van het DPYD gen, het zogenaamde exon 14, wordt overgeslagen bij het aflezen van het DNA en er geen werkzaam DPD enzym wordt gemaakt. Patiënten met deze *2A variant hebben een 50% lagere dosis nodig om eenzelfde blootstelling aan het geneesmiddel te krijgen als mensen zonder de variant. Door voor start van de behandeling een farmacogenetische test op *2A uit te voeren kan het risico op ernstige toxiciteit aanzienlijk worden verlaagd.[16] 10 jaar geleden zijn we in het LUMC als een van de eerste ziekenhuizen gestart met het routinematig uitvoeren van deze test. In de jaren erna hebben we samen met het NKI en het Erasmus medisch centrum in de ALPE studiegroep, waar ik met veel plezier aan deelneem, een onderzoek onder 1.181 patiënten uit 17 Nederlandse ziekenhuizen uitgevoerd waarin we aantoonden dat een test waarbij het aantal genetische varianten in DPYD was uitgebreid van één naar vier het risico op ernstige toxiciteit nog verder omlaag kon brengen en overlijden ten gevolge van de behandeling helemaal kon voorkomen.[14] Bijzonder aan dit onderzoek was dat waar de inclusie van patiënten in medisch onderzoek vaak tegenvalt, we bij dit onderzoek constant verzoeken kregen van centra die mee wilden doen met als gevolg dat de inclusie juist sneller ging dan verwacht. De uitstraling van dit onderzoek was gigantisch, in sneltreinvaart werd de DPYD test op 4 genetische varianten standaardzorg in de Nederlandse ziekenhuizen. Met de gepubliceerde resultaten is vanuit het NKI een verzoek ingediend bij de Europese registratieautoriteit om de bijsluiter van capecitabine en 5-FU aan te passen en op 30 april 2020 maakte de EMA bekend dat een test op DPD activiteit wordt aanbevolen voorafgaand aan de behandeling met een fluoropyrimidine.[17] De test wordt nu in grote delen van Europa geïmplementeerd waarbij de meeste landen kiezen voor de farmacogenetische variant.[18]

De toepassing van veel andere farmacogenetische testen gaat echter moeizamer. Als je hierover met artsen en apothekers in gesprek gaat, kom je erachter dat dit komt doordat men genetica ingewikkeld en duur vindt, het idee heeft dat het gaat over zeldzame gevallen en dat het iets is wat misschien pas over een jaar of 10 toepasbaar is. Dit zijn voor een belangrijk deel misvattingen. Om deze misvattingen te weerleggen voerden we een implementatie onderzoek uit, het implementing pharmacogenetics in primary care project afgekort tot IP3.[19] In dit onderzoek konden arts en apotheker een DNA test aanvragen wanneer hun patiënt ging starten met een geneesmiddel waarvoor de farmacogenetica werkgroep een advies had opgesteld. Bij de patiënt werd 2 ml speeksel afgenomen en opgestuurd naar ons lab waar voor 8 genen (*CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5, DPYD, SLCO1B1, TPMT, VKORC1*). De resultaten lieten zien dat ~95% van de patiënten in tenminste één van de geteste genen een variant had waarvoor we een advies konden geven. Farmacogenetische variatie gaat in tegenstelling tot genetische ziekten dus niet over zeldzame gevallen. Nee het is eerder tegenovergesteld. Als we na afloop van dit college iedereen in de zaal zouden testen zouden we bijna bij iedereen een variant vinden waarvoor een advies beschikbaar is. Een vervolgvraag is dan natuurlijk: *Hoe vaak worden de geneesmiddelen waarvoor adviezen zijn opgesteld gebruikt*? Ook dit hebben we onderzocht waarbij we onszelf de vraag stelden "*wat zou er zijn gebeurd als we van alle Nederlanders het farmacogenetisch profiel zouden hebben?*". Hiervoor vroegen we de landelijke voorschrijfgegevens op van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) en combineerden deze met de geëxtrapoleerde genetische resultaten van de IP3 studie.[20] Hieruit bleek dat we in NL per jaar 192.000 eerste uitgiften van een geneesmiddel zouden aanpassen als we van iedere Nederlander het farmacogenetisch profiel zouden kennen, oftewel 4-5 voetbalstadia vol mensen waarvan de eerste dosis van een geneesmiddel zou kunnen worden geoptimaliseerd door rekening te houden met genetische variatie. De genetische variatie komt dus niet alleen veel voor, ook de geneesmiddelen die het betreft worden veel gebruikt. In combinatie dus een gigantische **potentiële** impact voor een zogenaamde farmacogenetische panel test waarbij niet voor één gen, maar voor alle genen waarvoor een advies beschikbaar is wordt getest. Om uit te zoeken wat de werkelijke impact van een dergelijke panel test zou zijn, zijn we het Ubiquitous pharmacogenomics consortium gestart.[21] Dit consortium heeft 15 miljoen euro EU subsidie ontvangen om samen met instituten in Spanje, Griekenland, Slovenië, Italië, Oostenrijk, Engeland en Nederland te onderzoeken of toepassing van een farmacogenetische panel test naar 50 varianten in 12 genen in combinatie met de adviezen van de farmacogenetica werkgroep in alle verschillende zorgsystemen mogelijk is en of dit zou leiden tot minder geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen. Deze implementatiestudie kreeg de naam **PREPARE**; PREemptive Pharmacogenomic Testing for Preventing Adverse Drug Reactions en startte in 2017. Een patiënt kon aan de studie deelnemen als hij of zij startte met één van de 39 geneesmiddelen die waren geselecteerd op basis van de beschikbare adviezen van de farmacogenetica werkgroep. Eindpunt van de studie was het optreden van een klinisch relevante bijwerking in de 1e 12 weken. Om ervoor te zorgen dat de adviezen in alle landen beschikbaar waren tijdens het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen kregen alle patiënten een zogenoemde DNA-medicatiepas. Dit is een soort bankpas met daarop een QR code waarin de genetische testresultaten van de patiënt versleuteld zitten. Deze versie is doorontwikkeld samen met onderzoekers van het AmsterdamUMC en het Maasstad ziekenhuis. Door de code te scannen met een smartphone worden de testresultaten van de patiënt EN de voor hem of haar geldende farmacogenetische adviezen getoond. De studie liep zes jaar en in totaal werden 6.944 patiënten geïncludeerd. Hiervan kregen 3.342 patiënten de farmacogenetische test en advies en 3.602 patiënten de standaard behandeling. De resultaten lieten zien dat toepassing in de 7 verschillende zorgsystemen mogelijk was en dat het optreden van klinisch relevante bijwerkingen afnam van 27,7% onder de patiënten met een farmacogenetische variant die de standaardbehandeling hadden gekregen naar 21% onder de patiënten met een farmacogenetische variant die een advies op maat hadden gekregen. Een

groot succes dat 45 jaar na het onderzoek van Smith en Eichelbaum opnieuw in The Lancet verscheen.[22] Resultaten die nationaal en internationaal op veel aandacht kunnen rekenen. Er zijn zelfs Kamervragen over gesteld en er is een mooi filmpje waarin minister Ernst Kuipers de resultaten van de PREPARE studie becommentarieert. De resultaten hebben ook het grote publiek bereikt. Ter illustratie, eind mei kreeg ik een filmpje toegestuurd waarin in de Duitse televisiequiz "**Wer weiß denn sowas?**", een soort weekend miljonairs uitgezonden door de ARD, een vraag voor 1500 euro wordt gesteld of je het aantal bijwerkingen van geneesmiddelen kunt reduceren door A) tabletten van een vette coating te voorzien, B) na inname 2 uur rust te nemen of C) de dosering op het genetisch profiel aan te passen (figuur 1). Ik denk dat u het antwoord wel weet.

Figuur 1: Screenshot "*Wer weiß denn sowas?*" 22-05-2023

Al deze aandacht heeft ervoor gezorgd dat de farmacogenetica niet langer een onderwerp is dat besproken wordt door gespecialiseerde apothekers, artsen en klinisch farmacologen, maar onderwerp is geworden van een brede maatschappelijke discussie. Na het presenteren van deze studieresultaten op congressen krijg ik vaak dezelfde vragen. De eerste is of het aanpassen van de dosis, meestal is het een verlaging, niet leidt tot een verminderde werking. Het antwoord hierop is een overtuigende NEE. De dosisadviezen zijn gebaseerd op systematisch literatuuronderzoek van duizenden gepubliceerde studies door de Nederlandse farmacogenetica werkgroep.[23] Het aanpassen van de dosis in een patiënt met een genetische variant leidt tot een blootstelling die gelijk is aan de blootstelling in een patiënt zonder genetische variant met de normale dosis. De tweede vraag gaat vaak over de kosten; is de farmacogenetische paneltest kosteneffectief? Voor meerdere enkelvoudige geneesmiddel-gen combinaties zoals capecitabine-DPYD en clopidogrel-CYP2C19 is aangetoond dat de farmacogenetische test strategie kosteneffectief is.[24,25] Helaas is de farmacoeconomische analyse van PREPARE nog niet afgerond. Met de aanzienlijk afname in het aantal bijwerkingen durf ik echter wel de verwachting uit te spreken dat de uitkomst positief zal zijn. De derde vraag is hoe we onze exact voorspelde dosis in de praktijk gaan brengen? Heel mooi dat we met een genetische test kunnen voorspellen dat iemand 23% van de normale dosis nodig heeft maar een tablet kun je met een beetje geluk halveren en dan houdt het wel op. Hier denk ik dat de snelle ontwikkelingen in het 3D printen ons gaat helpen en ik ben dan ook heel blij dat het 3D printen van geneesmiddelen in onze afdeling en binnen het onderzoeksthema Academic Pharma onderwerp is van onderzoek en mijn lab hier op vele manieren bij betrokken is.[26] De vierde vraag is, *betekenen de PREPARE resultaten nu het einde van het onderzoek, is het nu af*? Ook deze vraag kan ik vol overtuiging met NEE beantwoorden. Afgelopen jaar is in Nature gepubliceerd dat om de erfelijke component van lichaamslengte te verklaren je een test nodig hebt die kijkt naar iets meer dan 12.000 genetische varianten.[27] Vergelijk dit met de 50 varianten die we in de PREPARE studie hebben getest……. Ook hebben we in PREPARE vooral patiënten uit de eerstelijnszorg geïncludeerd. Om te onderzoeken wat het effect is voor LUMC patiënten hebben we de Personalized Therapeutics at LUMC (PT@LUMC) studie opgezet waarbij we in patiënten die voor een geplande opname naar het LUMC komen het effect van een farmacogenetisch profiel onderzoeken. Er is kortom nog veel ruimte voor verbetering en dat brengt me naar het tweede onderzoeksgebied dat ik graag wil bespreken. De bijdrage van genetische variatie aan de farmacokinetiek van geneesmiddelen.

De bijdrage van genetische variatie aan de farmacokinetiek van geneesmiddelen.

Uit onderzoek met tweelingen weten we dat de activiteit van de leverenzymen CYP3A4 en CYP2C19 voor 60-70% erfelijk bepaald is en die van CYP2D6 zelf voor 91%.[28] Toch kunnen we met onze huidige farmacogenetische testen deze erfelijke component nog niet volledig verklaren. Nee, door naar 0.01% van de variatie in het genoom te kijken kunnen we ongeveer 30-40% van de variatie in de **farmacokinetiek** van geneesmiddelen verklaren.

U kunt zich dan misschien ook voorstellen dat onze teleurstelling groot was toen we in een onderzoek naar het metabolisme door CYP2D6 van het anti-oestrogeen tamoxifen dat wordt gebruikt bij de behandeling van hormoon gevoelige borstkanker, tot de conclusie kwamen dat we met onze op dat moment beste CYP2D6 test slechts 42% van de variatie in CYP2D6 activiteit konden verklaren. Gelukkig gaan de technologische ontwikkelingen binnen de genetica zeer snel. Waar het 20 jaar geleden tientallen miljoenen kostte om een compleet genoom in kaart te brengen kan dat nu voor ruim onder de 1000 euro. Nadeel is dat de hiervoor benodigde apparatuur zeer kostbaar is. Het is dan ook geweldig dat binnen het LUMC via het Leiden Genome Technology Center en het Medical Genomics onderzoeksthema veel state-of-the-art technologie en kennis voorhanden is voor alle onderzoeksgroepen. Via deze route kregen we als een van de eerste onderzoeksgroepen in de farmacogenetica toegang tot een nieuwe techniek genaamd long-read-sequencing. U kunt zich dit als volgt voorstellen. Bij short-read-sequencing wordt het DNA in een heleboel kleine stukjes van 50-300 baseparen geknipt die vervolgens in kaart worden gebracht en aan de hand van een referentiegenoom weer in elkaar worden gepuzzeld. Het probleem hierbij is dat sommige genen die voor de reactie op geneesmiddelen van belang zijn in hoge mate overeenkomen. Dit is bijvoorbeeld het geval voor CYP2D6, 7 en 8. Het in elkaar puzzelen hiervan is te vergelijken met het oplossen van 3 puzzels die voor meer dan 99 procent gelijk zijn, elk uit miljoenen stukjes bestaan en door elkaar liggen. Door het toepassen van long-read-sequencing worden de stukjes veel groter, tot wel 20.000 baseparen, en past het hele CYP2D6 gen ineens in één puzzelstukje. Samen met LGTC ontwikkelden we een long-read-sequencing methode voor CYP2D6 en pasten deze toe op de data van de eerder genoemde borstkankerstudie.[29] Ik vertelde u zojuist al even dat onze teleurstelling groot was toen bleek dat we met onze huidige CYP2D6 test slechts 42% van de variatie konden verklaren. Na maanden van hard werk aan het long-read sequencing project verbeterde dit van 42% naar 54%. U kunt zich wellicht voorstellen dat dit niet de sprong voorwaarts was waar we op hoopten.

Het mooie van wetenschap is dat het vaak juist dit soort onverwachte resultaten zijn die je verder kunnen brengen. Het daagt uit om op een nieuwe manier naar je gegevens te kijken en soms om een paar stappen terug te doen. Bij het vertalen van genetische testresultaten naar klinische acties verdelen we de populatie zoals gezegd in 4 groepen poor, intermediate, normal en ultrarapid metabolizers. Enzymactiviteit is echter geen categorische variabele maar een continue, en binnen elke categorie is dan ook flinke variatie. Door het gebruik van deze 4 categorieën is het simpelweg niet mogelijk om een perfecte voorspelling te krijgen.

Om een voorspelling op een continue schaal te krijgen ontwikkelden we een zogenaamd neuraal-netwerk. Dit is een vorm van machine-learning die uitermate geschikt is om verbanden te leren tussen genetische variatie en een uitkomst zoals CYP2D6 enzymactiviteit. Door toepassing van dit model verbeterde onze voorspelling van 54% naar 79%.[30] Nog steeds niet perfect maar een flinke stap in de goede richting. Dit resultaat bleek ook nog eens goed reproduceerbaar in een onafhankelijke dataset waarin de verklaarde variatie toenam van 35% naar 66%. Hoewel deze techniek vanwege de hogere kosten nog niet direct geschikt is voor toepassing in de patiëntenzorg laat het wel mooi zien dat we de komende jaren nog flinke vooruitgang kunnen boeken in onze voorspellingen van de farmacokinetiek.

Het gebruik van nieuwe sequencing technologie is dus reden voor optimisme. Het brengt ons echter ook nieuwe uitdagingen. Waar we op dit moment in de diagnostiek gericht zoeken naar bepaalde genetische varianten WAARVAN we weten dat ze bijvoorbeeld de enzymactiviteit beïnvloeden, breng je met sequensen alle varianten in kaart. Deze aanpak wordt al op grote schaal toegepast in de klinische genetica waarbij niet het hele DNA maar het coderende deel, het exoom, in kaart wordt gebracht. Door het exoom van de patiënt te vergelijken met dat van de beide ouders kan een nieuwe ziekmakende mutatie worden opgespoord. Dit zouden we ook voor farmacogenetisch onderzoek kunnen toepassen maar tegen de tijd dat patiënten veel geneesmiddelen gaan gebruiken zijn de ouders vaak niet meer in leven. Ook de vele bio informatica tools die ontwikkeld zijn om het effect van een genetische variant te voorspellen zijn nog niet geschikt om het effect van een variant op geneesmiddelmetabolisme te voorspellen.[31] Dit komt omdat ze ontwikkeld zijn voor het doen van voorspellingen over ziekmakende varianten waartegen natuurlijke selectie bestaat.

Eerder noemde ik al dat om de genetische component in lichaamslengte te verklaren het nodig is om naar meer dan 12.000 plekken in het DNA te kijken. Ik denk dat het niet moeilijk is u voor te stellen dat het om het complexe samenspel van farmacokinetiek en farmacodynamiek van een geneesmiddel te verklaren, dan weinig realistisch is te verwachten dat je met 50 varianten zoals in de PREPARE studie klaar bent. Om de farmacogenetica verder te brengen zullen we dus naar veel meer plekken in het DNA moeten kijken. Dit betekent dat we daar waar we nu vooral kijken naar genetische varianten die in tenminste 1% van de bevolking voorkomen, we ook rekening zullen moeten houden met zeldzame varianten en dat brengt de volgende uitdaging: om deze op te kunnen sporen hebben we grote studies nodig. Waar een farmacogenetische studie met 5.000 personen nu al een van de grootste is, zijn studies nodig met 100.000 of meer patiënten. Dit soort studies zijn voor verschillende erfelijke eigenschappen en ziektes uitgevoerd. Ook zijn er initiatieven zoals het Europese more than one million genomes initiative (1+ Million Genomes) project.[32] Dit soort studies en projecten is gebruikt om voor ziektes zoals borstkanker, hart en vaatziekten en macula degeneratie zogenaamde polygenetische risicoscores te ontwikkelen. Voor de werking van geneesmiddelen zijn dergelijke grote studies en scores er nog niet en de reden hiervoor is eenvoudig. Daar waar van iedereen op termijn de genetische gegevens beschikbaar zullen zijn, is dat van zijn of haar reactie op geneesmiddelen niet het geval. De meeste mensen weten bijvoorbeeld of hun ouders diabetes hadden of dat ze heel lang of juist klein waren. Maar hoe reageerde uw moeder op tramadol? Of gebruikte ze juist liever een ander middel omdat tramadol voor haar niet werkte? U zult het nergens kunnen vinden. Geneesmiddelrespons wordt niet of onvoldoende vastgelegd. Gek genoeg krijg je na elke vakantie of restaurantbezoek een lijst met vragen over hoe je het vond maar als je start met een geneesmiddel wordt je niets gevraagd, nee alleen het recept of de aflevering wordt vastgelegd. Natuurlijk zijn er allerlei oplossingen bedacht om hier omheen te werken. Zo kun je switchgedrag, het moment dat iemand van het ene op het andere geneesmiddel overstapt, gebruiken als een marker voor een bijwerking of non-response maar zeker weten doe je het niet. Wat hier nodig is, is een veel betere en systematische registratie van de reactie op een geneesmiddel. Misschien wel via de DNAmedicatiepas, een app of door gebruik van gegevens die uw smartphone toch al over u verzamelt.

Een andere mogelijke oplossing voor de beperkt beschikbare registratie van geneesmiddelrespons zit verstopt in ons dieet en wel een specifiek Nederlands onderdeel daarvan: de aardappel. Recent is beschreven dat CYP2D6 niet alleen betrokken is bij de afbraak van circa 25% van alle geneesmiddelen, maar dat het ook een rol speelt in het metabolisme van solanidine een stofje dat in aardappels voorkomt. [33] Het blijkt dat de verhouding tussen solanidine en zijn metaboliet M444 een goede maat is voor de CYP2D6 activiteit. Dit biedt de mogelijkheid om de grote hoeveelheid materialen die in biobanken opgeslagen ligt te gebruiken voor onderzoek naar het effect

van genetische variatie op CYP2D6 activiteit. De ontdekking geeft u daarnaast de mogelijkheid om als u naar het van Gogh museum gaat op een heel nieuwe manier naar zijn beroemde schilderij de aardappeleters te kijken (figuur 2).

Figuur 2: De aardappeleters, Vincent van Gogh (1853 - 1890), Nuenen, april-mei 1885, olieverf op doek, 82 cm x 114 cm, Van Gogh Museum, Amsterdam (Vincent van Gogh Stichting).

Nee, het gaat hier niet alleen om een moeilijke compositie van een typisch Hollands tafereel waarmee Vincent van Gogh wilde bewijzen dat hij een goede figuurschilder was, u bent getuige van een vroege farmacologische studie met een CYP2D6 poor metabolizer en mogelijk zelfs een farmacokinetische interactiestudie naar het effect van het drinken van koffie op de CYP2D6 activiteit.

De ontdekking van Solanidine als marker voor CYP2D6 activiteit is gedaan door farmacogenetica te combineren met metabolomics – het gelijktijdig meten van honderdduizenden stofwisselingsproducten in het bloed. De combinatie van deze twee methoden is zeer veelbelovend en zou kunnen leiden tot een soort *molecular phenotypes* voor geneesmiddel respons. Het is dan ook geweldig dat deze technieken in ruime mate beschikbaar zijn in Leiden zowel bij het LUMC in het Center for Proteomics en Metabolomics als bij het LACDR als bij de hogeschool Leiden en ik hoop dat we de samenwerking zoals binnen het recent toegekende *RAAK-PRO* project verder kunnen uitbouwen.

Fenoconversie

Dan wil ik graag naar de derde en laatste onderzoekslijn waarvan de naam nu eens niet begint met “farmaco” maar met “feno”: **fenoconversie**. Fenoconversie beschrijft de mismatch die we soms zien tussen de genetische bepaalde activiteit van een enzym en de daadwerkelijk gemeten activiteit.[34] Een mismatch die extreem belangrijk is voor de praktijk, maar nog niet altijd goed begrepen wordt en we al helemaal nog niet kunnen voorspellen. Ik zal u 2 voorbeelden geven.

Het eerste betreft het effect van co-medicatie. Al eerder beschreef ik u de studie met borstkanker patiënten waarin we long-read sequencing toepasten. Toen we het neurale netwerk dat we in deze studie hadden ontwikkeld wilden valideren in een onafhankelijke dataset bleek dat ons model voor een deel van deze patiënten een hogere CYP2D6 enzymactiviteit voorspelde dan werd gemeten. Bij nadere bestudering bleek dit vooral te worden verklaard door het gebruik van comedicatie waarvan bekend was dat deze de CYP2D6 activiteit remde. Kortom, het was belangrijk om het gebruik van deze comedicatie mee te nemen in de analyse, iets wat we bij het ontwikkelen van het model niet hadden gedaan omdat we niet over deze gegevens beschikten. Gek genoeg zijn geneesmiddelinteracties en gen-geneesmiddelinteractie in de dagelijkse praktijk van het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen twee aparte werelden met elk hun eigen afhandeling. Dit terwijl de interactie tussen een geneesmiddel dat CYP2D6 remt en een geneesmiddel dat door CYP2D6 wordt afgebroken heel anders zal verlopen in een patiënt met een genetisch bepaalde verlaagde CYP2D6 activiteit dan in een patiënt met een genetisch bepaalde hoge CYP2D6 activiteit. In de praktijk wordt de

oplossing van dit probleem nu overgelaten aan de interpretatie van arts en apotheker en blijft tot op zekere hoogte trial-en-error. De uitdaging die hier voor ons ligt is dat om adviezen op te stellen die hier rekening mee houden meer wetenschappelijk bewijs nodig is en voor dit bewijs wederom grote datasets nodig zijn om aan voldoende patiënten met een bepaald genotype en medicatiegebruik te komen. Datasets zoals verzameld in onze PREPARE studie, maar ook samenwerking met andere consortia die grote hoeveelheden data verzameld hebben in biobanken zoals we binnen het Europese **SAFEPOLYMED** project doen met de universiteit van Saarbrücken, FinnGen en de Estonian en UK Biobanken.[35] Ook projecten zoals Health-RI, die gericht zijn op het delen van data zijn hiervoor essentieel.

Een tweede oorzaak van fenoconversie ligt niet in de co-medicatie maar in de co-morbiditeit. Zo is bekend dat de reactie van het immuunsysteem bij een ontsteking aanzienlijke gevolgen kan hebben voor de afbraak van geneesmiddelen. Een dramatisch voorbeeld van deze impact is het effect van een infectie met het coronavirus op de afbraak van het middel tacrolimus. Dit middel wordt gebruikt om afstoting van een getransplanteerd orgaan te voorkomen. Het LUMC is een groot nier transplantatiecentrum en op ons lab meten we jaarlijks 15.000 - 20.000 keer de concentratie van tacrolimus in het bloed van patiënten. Een te lage concentratie brengt het gevaar van afstoting, een te hoge concentratie kan juist schade aan het transplantaat veroorzaken. Tijdens de corona uitbraak zagen we dat transplantatie patiënten die met corona in het ziekenhuis werden opgenomen soms torenhoge tacrolimus spiegels hadden terwijl de dosering ongewijzigd was. Door gebruik te maken van gegevens van patiënten die deelname aan de controlegroep van een studie naar het middel voclosporine, konden we aantonen dat inderdaad de tacrolimus concentraties in het bloed stegen naarmate de covid infectie, uitgedrukt als CRP, in hevigheid toenam.[36]

Een ander middel waar we veelvuldig concentraties voor meten op ons lab en waarbij **fenoconversie** een rol speelt is het antischimmel middel voriconazol. Dit middel wordt afgebroken door de leverenzymen CYP3A4 en CYP2C19. In gezonde proefpersonen zien we een goede correlatie tussen het CYP2C19 genotype en de blootstelling aan voriconazol.[37,38] Wanneer er echter sprake is van een schimmelinfectie is deze relatie weg.[39] Meerdere studies laten zien dat dit voor een aanzienlijk deel veroorzaakt wordt door pro-inflammatoire cytokines zoals IL-6 en TNF alfa. De impact van het effect van de ontsteking lijkt mede te worden bepaald door het CYP2C19 genotype van de patiënt. Waar we nu voor elke patiënt standaard periodiek spiegels van het geneesmiddel in het bloed bepalen is het wellicht ook hier efficiënter deze one-size-fits-all strategie te vervangen en de inzet van spiegelbepalingen af te laten hangen van het genetisch profiel van de patiënt: genotype gestuurde therapeutic drug monitoring. Voor het onderzoek naar fenoconversie is het van essentieel belang klinisch onderzoek te combineren met preklinisch onderzoek en ik ben dan ook heel erg blij met de goede samenwerking met het LACDR op dit gebied.

FarmacoPerfectie

Terug naar de titel van mijn oratie: **FarmacoPerfectie**. Hoe staat het daarmee? Het moge duidelijk zijn dat de heilige graal van de klinische farmacologie, het juiste medicijn, in de juiste dosis nog geen realiteit is en helemaal perfect zal het ook nooit worden. Zoals Johan Cruijff hierover zou zeggen, "*dat is **farmacoLOGISCH***". In de natuur bestaat perfectie ook niet, er zit altijd wat marge in. Gelukkig is de reis ernaartoe minstens zo interessant als het behalen van het einddoel. Tijdens de reis zijn optimisme, samenwerking en doorzettingsvermogen nodig. Drie componenten die in ruime mate aanwezig zijn in Leiden en we maken dan ook gestaag vorderingen.

Niet snel zal ik vergeten dat een senior ziekenhuisapotheker mij aansprak tijdens de jaarlijkse ziekenhuis farmaciedagen: "*Heel interessant dat farmacogenetisch onderzoek, maar wat ga je daar mee doen als je opleiding klaar is*? Een vraag die tijdens

de huidige Ziekenhuisfarmaciedagen, die op dit moment worden afgesloten in Papendal, gelukkig niet meer zal zijn gesteld. In het ziekenhuis wordt farmacogenetica serieus genomen en zien we dat het niet meer alleen beperkt blijft tot oncologie en psychiatrie, maar dat andere specialismen zoals de klinische genetica, cardiologie, neurologie maar ook de eerstelijnszorg het incorporeren. Het doet me goed om te zien dat alle apothekers, binnen en buiten het ziekenhuis, hun rol pakken in de toepassing van onze kennis en dat zowel de KNMP als de NVZA dit goed en langdurig ondersteunen. Hierbij komt nog wel de nodige **farmacopolitiek** kijken want om de apotheker in staat te stellen een grote rol te vervullen is het van belang dat hij wordt betaald voor de verleende zorg en niet alleen voor het leveren van het product. Dit is een aanzienlijke transitie en verlangt van alle betrokken partijen dat zij over de muren van hun eigen domein heen kijken omdat kosten en besparingen anders niet evenredig worden verdeeld. Een grote rol bij de implementatie van farmacogenetica is de apotheker met al zijn kennis van geneesmiddelen en farmacologie overigens zeer op het lijf geschreven. De Mayo Clinic heeft om deze reden zelfs een aantal gespecialiseerde "pharmacogenomics pharmacists" aangesteld.[40] Ook zijn in verschillende Amerikaanse ziekenhuizen apothekers actief in zogenaamde molecular tumor boards waar op basis van het genetisch profiel van de tumor de best mogelijke kankerbehandeling wordt gekozen.[41] Het zou mooi zijn als we binnen de farmacie Molecular Pharmacists kunnen opleiden met als speciale taak de implementatie van al onze farmacogenetische kennis te stimuleren. Recent onderzoek dat we samen met de apotheken van het Leids Academisch Netwerk van Apotheken (LANA) uitvoerden laat in ieder geval zien dat 92% van de patiënten de apotheek een geschikte plaats vindt voor het doen van een DNA test.[42] Het is dan ook belangrijk dat we al onze toekomstige collega's hier goed op voorbereiden en het is goed om te zien dat alle Leidse master farmaciestudenten tijdens hun opleiding aan de slag kunnen met hun eigen farmacogenetische resultaten zodat zij al tijdens de opleiding ervaren dat dit geen toekomstmuziek is, maar dagelijkse realiteit en dit kunnen uitdragen in hun werk als apotheker. Voor geneeskunde en biomedische wetenschappers is deze kennis uiteraard niet minder belangrijk. In Leiden zijn de studies farmacie, geneeskunde en biomedische wetenschappen ondergebracht in één faculteit en dat geeft ons een unieke positie voor interdisciplinaire samenwerking op het gebied van onderzoek en onderwijs en biedt de kans om samen op zoek te gaan naar **FarmacoPerfectie**.

Ik wil graag afsluiten met enkele woorden van dank.

Dankwoord

Het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het LUMC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.

Veel dank aan de deelnemers van de verschillende studies. Deze vormen de basis van het onderzoek, en ik ben ze zeer erkentelijk voor alle tijd en energie die ze belangeloos in het onderzoek hebben gestopt.

Wetenschap is teamwerk. Ik ben dan ook dank verschuldigd aan zeer veel mensen, waarvan velen hier vandaag aanwezig zijn. Ik kan u onmogelijk allemaal noemen maar mocht ik u niet genoemd hebben; u bevindt zich in goed gezelschap.

Henk-Jan, al vanaf maand 1 na mijn start als projectapotheker, bijna 20 jaar geleden, sparren we samen over manieren om met farmacogenetica de behandeling met geneesmiddelen te verbeteren. Je optimisme en bedrevenheid om elke schijnbare tegenslag om te buigen in een kans zijn een onuitputtelijke bron van energie en hebben veel bijgedragen aan mijn ontwikkeling. Dank!

Leden van de KNMP farmacogenetica werkgroep en apothekers van het Geneesmiddel Informatie Centrum. Samen heb-

ben we Nederland op een unieke manier internationaal op de kaart gezet. Een prachtig voorbeeld hoe de Nederlandse farmacie internationaal voorop loopt.

Collega's in de ziekenhuisapotheek, we zijn de afgelopen 15 jaar flink gegroeid als organisatie. Toch voelt het nog steeds als één team en ik ben heel blij, trots en dankbaar om deel van dat team uit te mogen maken.

Collega's van het Klinisch Farmaceutisch Laboratorium. Dat verscheidenen van jullie naast een analytische carrière ook aan een tv-carrière zouden beginnen hadden jullie denk ik niet voorzien. Het is een groot genoegen met jullie samen te werken en ik ben waanzinnig trots op jullie bereidheid om altijd een stapje meer te doen als dat nodig is voor de patiënt.

Beste Hooman, Meta, Xiaoyan, Paul, Carin, Cathelijne, Cristina, Maaike, Frank, Alireza, Lisanne, Sylvia, Laura, Qinglian, Amar en Romy, dank voor jullie enthousiasme, energie, creativiteit en geweldige inzet! Zonder jullie zou er geen onderzoek zijn. Ik ben dankbaar dat ik met jullie mocht en mag samenwerken en vind het fantastisch te zien hoe jullie carrières zich verder ontwikkelen.

Lieve familie en vrienden, wat geweldig dat jullie er vandaag zijn om samen met mij te vieren.

Lieve ouders, dank voor jullie onuitputtelijke steun en alles wat ik van jullie heb meegekregen, en nog steeds, gevraagd en ongevraagd, krijg.

Lieve Sascha en Vesper, ik hoop dat de conclusie dat "*die onderzoekers minder saai zijn dan verwacht*" die jullie afgelopen zomer tijdens het Estonian gene forum trokken, nog steeds staat na dit verhaal. Jullie maken me elke dag vrolijk, laten me zien hoe geweldig het is om nieuwe dingen te ontdekken en blijven me verbazen met jullie open blik op de wereld. Ik hou van jullie.

Lieve, lieve Cleo, ik heb dit eerder geschreven, maar zal het nu ook uitspreken: sommige dingen zijn niet in woorden te vatten.

Ik heb gezegd.

Noten

1. Stamer UM, Stüber F, Muders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. Anesth Analg 2008;107(3):926-9. (In eng). DOI: 10.1213/ane.0b013e31817b796e.
2. Covey SR. The 7 habits of highly effective people. 1989.
3. Bank PC, Swen JJ, Guchelaar HJ. A nationwide survey of pharmacists' perception of pharmacogenetics in the context of a clinical decision support system containing pharmacogenetics dosing recommendations. Pharmacogenomics 2017;18(3):215-225. (In eng). DOI: 10.2217/pgs-2016-0138.
4. Stanek EJ, Sanders CL, Taber KA, et al. Adoption of pharmacogenomic testing by US physicians: results of a nationwide survey. Clin Pharmacol Ther 2012;91(3):450-8. (In eng). DOI: 10.1038/clpt.2011.306.
5. Garrod AE. The inborn errors of metabolism: Oxford Univ. Press, London, UK, 1909.
6. Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man. Lancet 1977;2(8038):584-6. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(77)91430-1.
7. Eichelbaum M, Spannbrucker N, Dengler HJ. Influence of the defective metabolism of sparteine on its pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 1979;16(3):189-94. (In eng). DOI: 10.1007/bf00562060.
8. Worldwide Genome Announcement http://www.cnn.com/2000/HEALTH/06/26/human.genome.05/, accessed 10-11-203
9. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. Clin Pharmacol Ther 2011;89(3):464-7. (In eng). DOI: 10.1038/clpt.2010.279.
10. Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. Clin Pharmacol Ther 2008;83(5):781-7. (In eng). DOI: 10.1038/sj.clpt.6100507.
11. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y(12) Inhibitors in Primary PCI. N Engl J Med 2019;381(17):1621-1631. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1907096.
12. Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. Jama 2020;324(8):761-771. (In eng). DOI: 10.1001/jama.2020.12443.
13. Hulshof EC, de With M, de Man FM, et al. UGT1A1 genotype-guided dosing of irinotecan: A prospective safety and cost analysis in poor metaboliser patients. Eur J Cancer 2022;162:148-157. (In eng). DOI: 10.1016/j.ejca.2021.12.009.
14. Henricks LM, Lunenburg C, de Man FM, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. Lancet Oncol 2018;19(11):1459-1467. (In eng). DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30686-7.
15. Knikman JE, Wilting TA, Lopez-Yurda M, et al. Survival of Patients With Cancer With DPYD Variant Alleles and Dose-Individualized Fluoropyrimidine Therapy-A Matched-Pair Analysis. J Clin Oncol 2023;41(35):5411-5421. DOI: 10.1200/jco.22.02780.
16. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, et al. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. J Clin Oncol 2016;34(3):227-34. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2015.63.1325.
17. European Medicines Agency. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine, 30-04-2020, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-and-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-and-flucytosine-containing-medicinal-

products#:~:text=On%2030%20April%202020%2C%20EMA,related%20medicines%2C%20capecitabine%20and%20tegafur, accessed 10-11-2023
18. de With M, Sadlon A, Cecchin E, et al. Implementation of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency testing in Europe. ESMO Open 2023;8(2):101197. (In eng). DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101197.
19. Bank PCD, Swen JJ, Schaap RD, Klootwijk DB, Baak-Pablo R, Guchelaar HJ. A pilot study of the implementation of pharmacogenomic pharmacist initiated pre-emptive testing in primary care. Eur J Hum Genet 2019;27(10):1532-1541. (In eng). DOI: 10.1038/s41431-019-0454-x.
20. Bank PCD, Swen JJ, Guchelaar HJ. Estimated nationwide impact of implementing a preemptive pharmacogenetic panel approach to guide drug prescribing in primary care in The Netherlands. BMC Med 2019;17(1):110. (In eng). DOI: 10.1186/s12916-019-1342-5.
21. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, et al. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Clin Pharmacol Ther 2017;101(3):341-358. (In eng). DOI: 10.1002/cpt.602.
22. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. Lancet 2023;401(10374):347-356. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01841-4.
23. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. Clin Pharmacol Ther 2011;89(5):662-73. (In eng). DOI: 10.1038/clpt.2011.34.
24. Lunenburg C, Henricks LM, Guchelaar HJ, et al. Prospective DPYD genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity: Ready for prime time. Eur J Cancer 2016;54:40-48. (In eng). DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.008.
25. Dong OM, Friede KA, Chanfreau-Coffinier C, Voora D. Cost-effectiveness of CYP2C19-guided P2Y12 inhibitors in Veterans undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2023;9(3):249-257. (In eng). DOI: 10.1093/ehjqcco/qcac031.
26. Lyousoufi M, Lafeber I, Kweekel D, et al. Development and Bioequivalence of 3D-Printed Medication at the Point-of-Care: Bridging the Gap Toward Personalized Medicine. Clin Pharmacol Ther 2023;113(5):1125-1131. (In eng). DOI: 10.1002/cpt.2870.
27. Yengo L, Vedantam S, Marouli E, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. Nature 2022;610(7933):704-712. (In eng). DOI: 10.1038/s41586-022-05275-y.
28. Matthaei J, Brockmöller J, Tzvetkov MV, et al. Heritability of metoprolol and torsemide pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 2015;98(6):611-21. (In eng). DOI: 10.1002/cpt.258.
29. Buermans HP, Vossen RH, Anvar SY, et al. Flexible and Scalable Full-Length CYP2D6 Long Amplicon PacBio Sequencing. Hum Mutat 2017;38(3):310-316. (In eng). DOI: 10.1002/humu.23166.
30. van der Lee M, Allard WG, Vossen R, et al. Toward predicting CYP2D6-mediated variable drug response from CYP2D6 gene sequencing data. Sci Transl Med 2021;13(603) (In eng). DOI: 10.1126/scitranslmed.abf3637.
31. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. Emerging strategies to bridge the gap between pharmacogenomic research and its clinical implementation. NPJ Genom Med 2020;5:9. (In eng). DOI: 10.1038/s41525-020-0119-2.
32. Europese Commissie. Europees initiatief „1+ miljoen Genomes". https://digital-strategy.ec.europa.eu/nl/policies/1-million-genomes. Accessed 10-11-2023
33. Magliocco G, Desmeules J, Matthey A, et al. Metabolomics reveals biomarkers in human urine and plasma to predict cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) activity. Br

J Pharmacol 2021;178(23):4708-4725. (In eng). DOI: 10.1111/bph.15651.
34. Klomp SD, Manson ML, Guchelaar HJ, Swen JJ. Phenoconversion of Cytochrome P450 Metabolism: A Systematic Review. J Clin Med 2020;9(9) (In eng). DOI: 10.3390/jcm9092890.
35. Safepolymed Consortium. https://www.safepolymed.eu/, accessed 10-11-2023.
36. Klomp SD, Meziyerh S, Vissers M, et al. Increased Tacrolimus Exposure in Kidney Transplant Recipients With COVID-19: Inflammation-Driven Downregulation of Metabolism as a Potential Mechanism. Transpl Int 2022;35:10269. (In eng). DOI: 10.3389/ti.2022.10269.
37. Hicks JK, Quilitz RE, Komrokji RS, et al. Prospective CYP2C19-Guided Voriconazole Prophylaxis in Patients With Neutropenic Acute Myeloid Leukemia Reduces the Incidence of Subtherapeutic Antifungal Plasma Concentrations. Clin Pharmacol Ther 2020;107(3):563-570. (In eng). DOI: 10.1002/cpt.1641.
38. Patel JN, Hamadeh IS, Robinson M, et al. Evaluation of CYP2C19 Genotype-Guided Voriconazole Prophylaxis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. Clin Pharmacol Ther 2020;107(3):571-579. (In eng). DOI: 10.1002/cpt.1642.
39. Veringa A, Brüggemann RJ, Span LFR, et al. Therapeutic drug monitoring-guided treatment versus standard dosing of voriconazole for invasive aspergillosis in haematological patients: a multicentre, prospective, cluster randomised, crossover clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2023;61(2):106711. (In eng). DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106711.
40. Mitaly S, Wright J, El Melik R, Matey E. Pharmacists' role in supporting the return of over 10,000 preemptive pharmacogenomics results: The Mayo Clinic experience. Am J Health Syst Pharm 2023;80(23):1733-1742. (In eng). DOI: 10.1093/ajhp/zxad159.
41. Knepper TC, Bell GC, Hicks JK, et al. Key Lessons Learned from Moffitt's Molecular Tumor Board: The Clinical Genomics Action Committee Experience. Oncologist 2017;22(2):144-151. (In eng). DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0195.
42. Levens AD, den Haan MC, Jukema JW, et al. Feasibility of Community Pharmacist-Initiated and Point-of-Care CYP2C19 Genotype-Guided De-Escalation of Oral P2Y12 Inhibitors. Genes (Basel) 2023;14(3) (In eng). DOI: 10.3390/genes14030578.

Prof.dr. Jesse J. Swen

Jesse Swen (1978) is hoogleraar klinische farmacie, in het bijzonder translationele farmacogenetica. Hij is ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog en sectiehoofd van het Klinisch Farmaceutisch Laboratorium. In 2004 behaalde hij zijn apothekersdiploma aan de Universiteit Utrecht waarna hij in het LUMC zijn specialisatie tot ziekenhuisapotheker combineerde met promotieonderzoek. De titel van zijn proefschrift (2011) luidt "Translating Pharmacogenetics to Primary Care" en werd uitgevoerd in samenwerking met de afdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde. Na zijn opleiding en promotie startte hij als onderzoeker bij de PharmGKB groep aan de Stanford universiteit waarna hij werd gevraagd terug te komen naar het LUMC als ziekenhuisapotheker-onderzoeker. Zijn onderzoek richt zich op het verbeteren van de uitkomsten van de behandeling met geneesmiddelen met *farmacogenetica*. Hij onderzoekt hierbij de invloed van genetische variatie op de werkzaamheid en toxiciteit van geneesmiddelen, en past deze bevindingen toe in klinisch onderzoek naar gepersonaliseerde behandelingen.

Universiteit Leiden