Implementatie van farmacogenetica in de Belgische gezondheidszorg

Nina De Rocker, UGent

Conor Lanoizelé, UAntwerpen

Nicholas Willems, UAntwerpen

Promotor: Prof. Dr. Hans De Loof, UAntwerpen

Co-promotoren: Prof. Dr. Veronique Verhoeven, UAntwerpen

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2023 – 2024]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Dankwoord

Deze masterproef is het eindproduct na drie jaar de wereld van de farmacogenetica te verkennen, een tot nu toe vrij te ontginnen gebied in onze opleiding. We zagen dit als een unieke kans om een (klein) steentje bij te dragen tot de werkelijke klinische implementatie in het veld en specifiek hier bij ons in België. Alles begint met eens een licht op de situatie te werpen en we hopen dat we met deze masterproef een overzicht kunnen bieden waar de integratie van de farmacogenetica in de routinezorg tegenwoordig staat.

Hierbij willen we in de eerste plaats onze promotor, prof. dr. Hans De Loof en co-promotor prof. dr. Veronique Verhoeven danken voor de mogelijkheid om hieraan mee te werken en bij te leren. Ook in het bijzonder voor hun begeleiding en constructieve feedback gedurende de voorbije jaren en hun geduld en vertrouwen. We willen ook elkaar danken voor de fijne en professionele samenwerking.

Inhoudstafel

DANKWOORD **2**

LIJST MET AFKORTINGEN **4**

INLEIDING **5**

DOELSTELLINGEN **10**

METHODE **11**

RESULTATEN **13**

CYP2D6 EN ELIGLUSTAT 13
CYP2D6 EN ANALGETICA (OPOÏDEN EN OPOÏD-DERIVATEN) 13
CYP2D6 IN DE CARDIOLOGIE 14
CYP2D6 EN PSYCHOFARMACA 14
CYP2D6 IN DE ONCOLOGIE 16
CYP2D6 EN DIVERSITEIT 16
TESTSTRATEGIE 18
PRIVACY VAN GENETISCHE INFORMATIE 21
KOSTEN GEASSOCIEERD MET FARMACOGENETICA 22
MULTIDISCIPLINAIRE IMPLEMENTATIE 25
DE FARMACEUT CENTRAAL 25
DE HUISARTS CENTRAAL 27
GEBRUIK VAN FARMACOGENETISCHE RESULTATEN 28
OPSLAG EN BEHEER VAN RESULTATEN 33

DISCUSSIE **37**

DIVERSITEIT 37
TESTSTRATEGIEËN EN RANDVOORWAARDEN 38
MULTIDISCIPLINAIRE IMPLEMENTATIE 40
PATIËNTGEGEVENS 41

CONCLUSIE **42**

ABSTRACT **43**

BIBLIOGRAFIE **44**

Lijst met afkortingen

AAP	American Academy of Pediatrics
CDS	*Clinical Decision Support*
CMM	*comprehensive medication management*
CPIC	*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*
CPNDS	*Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety*
CYP2D6	cytochroom P450 2D6
DPWG	*Dutch Pharmacogenetics Working Group*
DTC	*direct-to-consumer*
EM	*extensive metabolizer*
EMA	*European Medicines Agency*
EMD	elektronisch medisch dossier
FDA	*US Food and Drug Administration*
GGI	gen-geneesmiddelinteractie
GHI	*Genomic Health Initiative*
GINA	*Genetic Information Nondiscrimination Act*
HIPAA	*Health Insurance Portability and Accountability Act*
IGNITE	*Implementing GeNomics In pracTicE*
IM	*intermediate metabolizer*
MIPD	*Model-informed Precision Dosing*
MSC	*Medication Safety Code*
NM	*normal metabolizer*
PGx	farmacogenetica
PharmVar	*Pharmacogene Variation*
PM	*poor metabolizer*
PREDICT	*Pharmacogenomic Resource for Enhanced Decisions in Care and Treatment*
PREPARE	*Preemptive Pharmacogenomic Testing for Preventing Adverse Drug Reactions*
QR-code	*Quick Response* code
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RNPGx	*French National Network of Pharmacogenetics*
RWD	*Real World Data*
SNRI	selectieve serotonine en noradrenaline heropname inhibitor
SSRI	Selectieve serotonine heropname inhibitor
Sumehr	*Summarized Electronic Health Record*
TAPH	*Translational Approaches to Personalized Health*
TCA	tricyclisch antidepressivum
UM	*ultrarapid metabolizer*
U-PGx	*Ubiquitous pharmacogenomics Consortium*
WGS	*Whole-genome sequencing*

Inleiding

In Europa zijn 3.6% van de ziekenhuisopnames te wijten aan een toxisch neveneffect van voorgeschreven medicatie en tijdens hun opname krijgt 10% van de ziekenhuispatiënten te maken met een bijwerking van een toegediend geneesmiddel (1). De mortaliteit geassocieerd met deze nevenverschijnselen is vaak een onderschatting, gezien de cijfers gebaseerd zijn op de vrijwillige registraties door zorgverleners (2). Polyfarmacie, inherent aan de toenemende vergrijzing van de populatie, brengt een verhoogd risico op potentiële geneesmiddeleninteracties met zich mee. De manier waarop patiënten reageren op een bepaalde geneesmiddeldosis wordt bepaald door multiple factoren, waaronder leeftijd, gewicht en co-morbiditeit, maar eveneens door omgevingselementen en genetische profiel. Een huidige inschatting van deze farmacokinetische en farmacodynamische variabiliteit wordt gemaakt op basis van klinische studies met gelijkaardige patiënten en de eigen ervaring van de arts. De steady state serumconcentraties lopen uiteen door een verschil in absorptie, distributie en metabolisatie van de specifieke bepaalde substantie. Overgevoeligheidsreacties worden getypeerd door immuungemedieerde reacties, met klachten gaande van mild tot ernstige rash, anafylaxie en serumziekte. De meest ernstige toxiciteitsreacties leiden tot schade aan lever of huid (DRESS syndroom, Steven-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse). Deze zijn zeldzaam, zijn niet gelinkt aan dosis en komen voor bij patiënten met een genetische predispositie. Voorbeelden van dergelijke medicatie zijn allopurinol en carbamazepine (3).

Onderzoek uit de voorbije decennia wees uit dat het cytochroom P450 systeem verantwoordelijk is voor de biotransformatie van bijna 80% van alle medicatie (4). Er zijn op dit moment minstens 57 humane genen gekend, coderend voor deze superfamilie van haembevattende enzymes. Deze zijn enerzijds verantwoordelijk voor oxidatieve biotransformatie van het gros aan medicatie, maar anderzijds eveneens vatbaar voor mutaties waardoor toxische reacties veroorzaakt kunnen worden (5). Genetische variaties in deze isozymes kunnen dus de reactie op een geneesmiddel beïnvloeden, leidend tot een verscheidenheid in klinische respons, gaande van therapeutisch falen tot onvoorziene toxische geneesmiddeleninteracties.

Farmacogenetica (PGx) richt zich op het bestuderen van genen betrokken in de geneesmiddelrespons, zoals onder andere de CYP genen. Zowel ongewenste effecten als onvoldoende behalen van gewenst resultaat zorgen voor therapeutische dilemma's. Met deze kennis kunnen we op maat van de patiënt een geneesmiddel selecteren, waarbij de verwachte therapeutische werkzaamheid maximaal is en de kans op bijwerkingen minimaal. De relevantie van het opstellen van een geïndividualiseerd risicoprofiel uit zich in alle lijnen van de gezondheidszorg, gezien het bewaken van de medicatieveiligheid een vast onderdeel uitmaakt van de behandeling van elke patiënt. Meer dan 91% van patiënten is drager van minstens één farmacogenetische variant en 58% van volwassen patiënten krijgt een voorschrift voor minstens één medicatie waarvoor reeds een farmacogenetische richtlijn beschikbaar is (6). Dit aandeel verhoogt zelfs nog tot 89% bij patiënten ouder dan 70 jaar (7). Vroege identificatie van personen die bepaalde medicatie sneller of juist trager metaboliseren dan gemiddeld kan zorgen voor een snellere voorspelling van therapeutische

efficiëntie en veiligheid (gepersonaliseerde geneeskunde) en zou bijgevolg onnodige kosten kunnen vermijden (8, 9). Breedschalig toepassen van farmacogenetische testing voor het instellen van therapieën zou niet enkel kosteneffectief maar zelfs toenemend kostenbesparend kunnen werken op maatschappelijk niveau, gezien de dalende evolutie in kostprijs voor genetische testing die verwacht verder gezet te worden (10, 11).

Er is echter een kloof tussen de farmacologische kennis van medicatie en het gebruik in de geneeskunde. Een verbeterde toepassing van bestaande geneesmiddelen kan een grote meerwaarde betekenen in de gezondheidszorg. Het merendeel van het voorschrijven gebeurt in de huisartsenpraktijk, waarbij meer dan de helft van patiënten een medicijn voorgeschreven krijgen waarvoor een farmacogenetische aanbeveling beschikbaar is (7). Alhoewel er veel ondersteunende evidentie is, is de implementatie in de medische praktijk vertraagd door conflicterende bevindingen uit studies, gebrek aan eenduidige klinische richtlijnen en verschil in beleidsvoering in de verschillende landen (12). Cruciale elementen zijn hierbij de terugbetaling, het registreren en delen van data, en de toewijzing van de verantwoordelijkheden (13). Nochtans zijn er landen in Europa waar de eerste stappen naar een farmacogenetische discipline gezet zijn. In de UK werkt men toe naar een *National Genomics Medicine Service* die gepland wordt rond 2025. Tot heden focussen de 11 opgestarte *genomic medicine centres* zich op het analyseren van stalen afkomstig van patiënten met verschillende vormen van kanker en zeldzame ziekten, maar is de service nog niet ingebed in de routine eerstelijnszorg (14). In Nederland bestaat de mogelijkheid om een DNA-paspoort aan te maken, waarbij adviezen rond gen-geneesmiddelinteracties (GGI's) van 27 frequent voorgeschreven medicijnen in beeld worden gebracht na bepaling (15).

De rol en risico's van het ontstaan van commerciële *over-the-counter* (OTC) genetische testen dient ook mee in rekening te worden gehouden (16, 17). Een vergelijkbaar concept waar huisartsen meer ervaring mee hebben zijn de commerciële testen op allergenen. Wanneer specifieke IgE-testen worden uitgevoerd ter screening zonder specifieke suggestieve symptomen, komen veel vals-positieve resultaten en klinisch niet-relevante conclusies naar voren (18). Een analyse van de mogelijke commerciële gevolgen van genetische screening verdient bijgevolg de aandacht.

Farmacogenetische implementatie wereldwijd is nog altijd vrij beperkt. De beschikbaarheid en de groeiende evidentie aan kostenefficiëntie voor farmacogenetische testing is geen garantie dat dit zomaar kan gekatapulteerd worden naar de routine zorg. Er zijn verschillende uitdagingen die een soepele overgang naar de kliniek bemoeilijken, zoals de complexiteit van data interpretatie, nood aan standaardisatie van klinische richtlijnen, integratie in het medisch dossier, de beperkte kennis omtrent PGx bij zorgverleners en terugbetalingsmodaliteiten (19).

Met het oog op de klinische integratie van PGx werden verschillende internationale consortia opgericht, waaronder het *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) en de *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG), maar ook andere regionale verenigingen zoals *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety* (CPNDS) en het *French National Network of Pharmacogenetics* (RNPGx) (Tabel 1). Deze werkgroepen publiceren genotypegebaseerde geneesmiddelrichtlijnen op basis van uitgebreid literatuuronderzoek naar GGI's, en adviseren hoe de beschikbare genetische testresultaten aangewend kunnen worden om de medicamenteuze

therapie te verfijnen, volgens de karakteristieken en frequentie van genetische varianten in de betreffende populatie. Op deze manier tracht men clinici te begeleiden in het voorschrijven van bepaalde geneesmiddelen. Tot op heden zijn er volgens CPIC en DPWG respectievelijk 82 en 62 richtlijnen beschreven met betrekking tot medicijnen, waarbij er een aanbeveling tot dosisaanpassing geldt op basis van farmacogenetische informatie. De PharmGKB website, een overkoepelende databank gesteund door de Amerikaanse overheid, geeft een overzicht van de verschillende richtlijnen van GGI's die beschikbaar zijn (20). Desalniettemin is er maar beperkte overlap tussen de aanbevelingen en soms zelfs tegenstrijdigheden, wat klinische implementatie bemoeilijkt. Gelukkig zijn projecten opgestart om de databanken te harmoniseren (21).

CONSORTIUM	AFKORTING	LAND VAN OPRICHTING	URL
CLINICAL PHARMACOGENETICS IMPLEMENTATION CONSORTIUM	CPIC	VS	https://cpicpgx.org/
DUTCH PHARMACOGENETICS WORKING GROUP	DPWG	Nederland	https://www.knmp.nl/dossiers/farmacogenetica/pharmacogenetics
CANADIAN PHARMACOGENOMICS NETWORK FOR DRUG SAFETY	CPNDS	Canada	https://cpnds.ubc.ca/
FRENCH NATIONAL NETWORK OF PHARMACOGENETICS	RNPGx	Frankrijk	https://rnpgx.shinyapps.io/RNPGx/

Tabel 1. Voorstelling van consortia die werken rond de curatie van farmacogenetische richtlijnen.

CYP2D6 (cytochroom P450 2D6) is een enzyme dat een rol speelt in minstens 20-25% van alle commercieel beschikbare geneesmiddelen (22, 23). Het spreekt dan ook voor zich dat er binnen de farmacogenetica een bijzondere interesse voor dit enzym bestaat. Het *CYP2D6* gen is sterk polymorf, op heden zijn er meer dan 170 allelen gedefinieerd, waarvan het merendeel gevormd wordt door SNV's (*single-nucleotide variants*) (24). Elk van deze allelen hebben een impact op de enzymactiviteit, gaande van volledige inactiviteit tot versterkte activiteit. Het PharmVar (*Pharmacogene Variation*) consortium beheert de meestgebruikte database omtrent deze *CYP2D6* genetische varianten volgens een gestandardiseerde nomenclatuur (25). Het 'genotype' of diplotype van een persoon wordt gevormd door twee CYP2D6 haplotypes (één per chromosoom 22). We delen personen in volgens 4 fenotypische groepen: PM (*poor metabolizers*), IM (*intermediate metabolizers*), NM/EM (*normal/extensive metabolizers*) en UM (*ultrarapid metabolizers*) (26). Het toekennen van een van deze fenotypes gebeurt doormiddel van de *activity score*, hierbij neemt men de activiteit van elk allel samen om een specifieke score toe te kennen en dit te vertalen naar een fenotype. De *activity score*

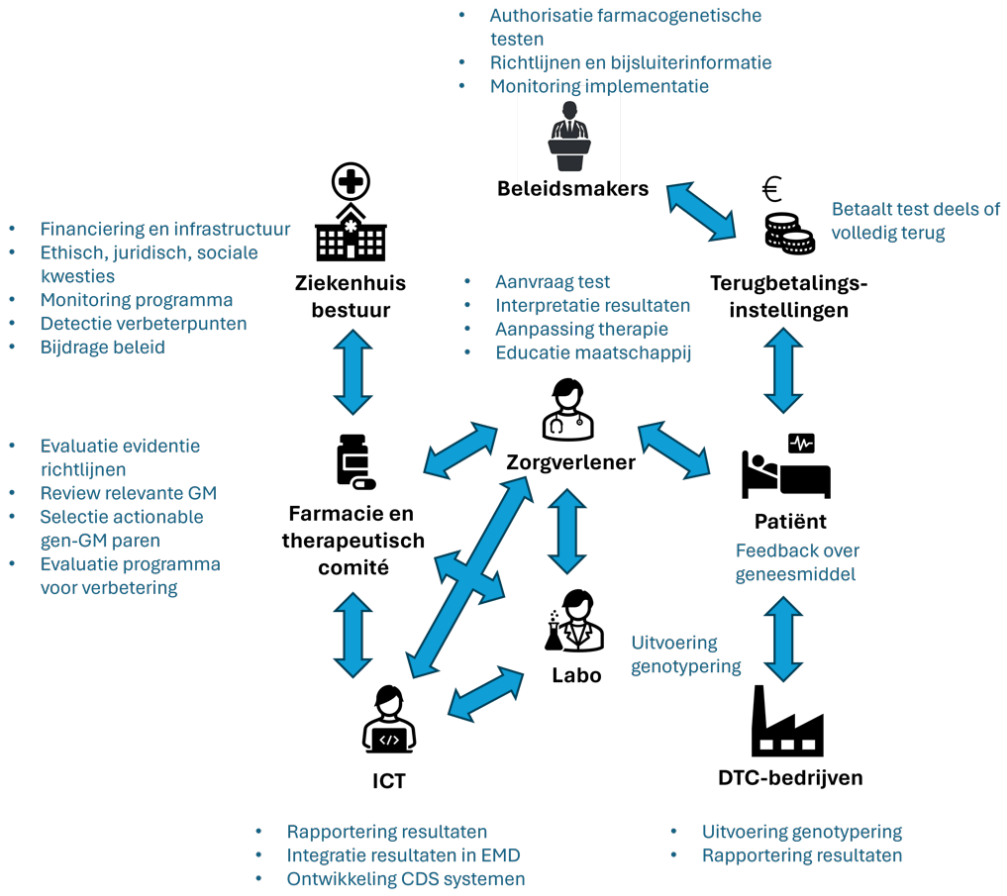
werd in 2008 geïntroduceerd en zorgde voor vereenvoudiging van genotype-fenotype associaties, het blijft echter een evoluerend concept waar regelmatig herevaluatie nodig is op basis van de steeds groeiende kennis omtrent nieuwe allelen, het herdefiniëren van activiteit van allelen (op basis van nieuwe of meer robuuste klinische data) en de groeiende kennis over externe factoren (27-30). Een van de belangrijkste van deze externe factoren is het concept van fenoconversie (31-33). Iemand met initieel een UM fenotype kan zich fenotypisch presenteren als een NM of PM door inhibitie van CYP2D6 (bijvoorbeeld door medicatie zoals paroxetine), fenoconversie is dan ook een belangrijke factor waar rekening mee gehouden moet worden bij de berekening van de *activity score* en het toekennen van een fenotype (34).

De idee achter het toepassen van *CYP2D6* bepaling binnen de gepersonaliseerde geneeskunde is dat we doormiddel van genotypering, rekening houdend met eventuele fenoconversie, kunnen voorspellen wat de effectiviteit en/of de kans op bijwerkingen van een geneesmiddel zullen zijn (35). In onze verdere analyse bespreken we meer in detail wat mogelijke of reeds toegepaste indicaties zijn en welke belangrijke hiaten of valkuilen zich nog stellen binnen dit gebied.

De klinische implementatie is wereldwijd suboptimaal, voornamelijk in ontwikkelingslanden (36). Redenen van vertraging van de verwezenlijking van een klinische farmacogenetische service zijn onder andere een gebrek aan financiering, technologie en/of infrastructuur. Toch wordt er een aanzet gegeven door landen die hierin het voortouw nemen, zoals Nederland, UK, VS en Canada (37-39). Voorbeelden van ondersteunende initiatieven zijn '*The Precision Medicine Initiative'* (USA, 2015, President Obama), '*Personalised Medicine Strategy'* (UK, *National Health Service,* 2015) en de '*Personalized Medicine Overview* (Canada, *Canadian Institutes of Health Research*, 2012) (40-42). In andere delen van de wereld zijn beginnende studies lopende om farmacogenetische testing te implementeren. In Azië is het netwerk SEAPharm (*Southeast Asian Pharmacogenomics Research Network*) opgezet tussen tien Zuid-Aziatische landen, waarvan enkel Singapore en Thailand er voorlopig als enigen in slaagden om een beleid voor farmacogenetische testing op poten te zetten voor *HLA-B* genvarianten bij carbamazepine om ernstige huidreacties te vermijden (43). Vergelijkbare voorbeelden van initiatieven in Afrika zijn het '*African Pharmacogenomic Consortium'* en 'H3Africa', er zijn echter weinig studies lopende, bemoeilijkt door de grote diversiteit in de Afrikaanse populatie (44). Eveneens in het Midden-Oosten is er een schaarste aan genetische studies deels wegens de grote genetische diversiteit. In de Verenigde Arabische Emiraten echter werd recent een eerste farmacogenetisch implementatieproject gefinancierd, wat als pilootstudie de haalbaarheid van farmacogenetische testing aantoonde bij patiënten onder bepaalde cardiologische medicatie (45). Ten tijde van onze literatuurstudie waren wij, naar ons beste weten, niet op de hoogte van grote lopende projecten in België. In de nabije toekomst wordt er wel een KCE-rapport omtrent het onderwerp verwacht. Toch is er een positieve attitude ten opzichte van farmacogenetica bij patiënten, met een voorzichtigheid omtrent de kosten en terugbetaling, privacy en confidentialiteitskwesties en stress geassocieerd met toevalsvondsten (46). Vlaamse artsen en eerstelijnsapothekers zijn eveneens optimistisch maar hebben weinig kennis van het onderwerp en weinig vertrouwen in hun kunnen omtrent data interpretatie, wat de nood tot farmacogenetische training en educatie onderstreept (47).

Enkele landen hebben al rapporten gepubliceerd over een eerste opzet van een farmacogenetische faciliteit, vaak geassocieerd aan een ziekenhuislaboratorium (39, 48, 49). Als eerste stap wordt geadviseerd om een keuze te maken in interessante en relevante te screenen gen-geneesmiddelparen en hun gerelateerde variante allelen, best op advies van de gecureerde richtlijnen zoals deze van CPIC of DPWG. Ook is er farmacogenetische informatie beschikbaar op de bijsluiters van bepaalde geneesmiddelen, meer bepaald 400, opgemaakt door de FDA (*US Food and Drug Administration)* en 150 geneesmiddelbijsluiters van de EMA (*European Medicines Agency*) (50). In een tweede fase moet een keuze gemaakt worden in teststrategie tussen reactief versus preventief (ook wel preëmptief genoemd) testen, en in genotyperingsaanpak (kandidaatgen versus genpanel). Als laatste stap worden na de analyse de farmacogenetische resultaten gerapporteerd en geïnterpreteerd, met de optie om ze te integreren in het elektronisch medisch dossier en *Clinical Decision Support* (CDS) systeem (48, 49). Dit zijn louter sturende projecten en geven nog geen informatie over de duurzaamheid op langere termijn.

Het implementeren van de test moet geauthoriseerd worden door de overheid of regelgevers voor geneesmiddelen (EMA, FDA) maar het praktisch opstarten van een farmacogenetische service betrekt verschillende belanghebbenden zoals het ziekenhuiscomité, de farmacie en therapeutisch comité die het proces leiden in samenwerking met het ziekenhuislaboratorium en ICT-afdeling, de zorgverleners die de testen aanvragen (Figuur 1).



Figuur 1 Schematische voorstelling van de verschillende stakeholders of belanghebbenden bij de klinische implementatie van farmacogenetische testen in ziekenhuissetting, en hun interacties met elkaar. (Afkortingen: GM, geneesmiddelen; EMD, elektronisch medisch dossier; CDS, clinical decision support; DTC, direct-to-consumer). Opgemaakt op basis van Principi et al. en Kabbani et al. (48, 49)

Doelstellingen

De masterthesis heeft als doel om het huidige landschap van de PGx weer te geven vanuit het perspectief van de huisarts door een literatuurstudie uit te voeren van de reeds beschreven wetenschappelijke vakliteratuur. Gezien het grote belang van enzymes betrokken bij de metabolisatie van medicatie binnen dit onderwerp zal CYP2D6 als voorbeeld gebruikt worden om de, voor de huisarts, belangrijke informatie weer te geven. Behalve de relevante klinische informatie zal ook een beeld geschetst worden van de toekomstige mogelijkheden, aanpak en implementatievormen van de PGx.

Concreet worden volgende onderwerpen besproken:

Onderzoeker 1:

- CYP2D6: de relevantie en impact op de eerste en tweede lijn
- Welke evolutie bestaat er binnen deze praktische toepassingen?
- Welke hiaten bestaan er in de literatuur (bv. Diversiteit testpopulatie)?

Onderzoeker 2:

- Indien men de beslissing maakt om te testen, welke teststrategie neemt men best aan? Aanvraag farmacogenetische testen, teststrategie: reactief vs preëmptief testen, kandidaatgen vs genpanel.
- Zijn de genetische gegevens van patiënten goed beschermd? Privacy en bescherming van genetische informatie in België en andere landen.
- Hoeveel bedragen de kosten voor farmacogenetische testing? Zijn er op heden terugbetalingsmogelijkheden van PGx.

Onderzoeker 3:

- Mogelijke implementatievormen van PGx:
  Hoe vormen we als arts de brug tussen patiënt en PGx?
- De digitale toepassingen die we als huisarts kunnen verwachten om PGx toe te passen in de zorg voor de patiënt.
- Hoe kan de genetische informatie bewaard en gebruikt worden door patiënt en arts?

Er is reeds een weelde aan kennis, onderzoek en technieken binnen de PGx die de komende jaren enkel zal toenemen. Er werd de voorbije jaren steeds meer concreet onderzoek verricht naar implementatie van deze wetenschappelijke ontwikkelingen. In België blijft de klinische implementatie van deze hoeksteen van gepersonaliseerde geneeskunde helaas achter.

Een bijkomend doel van deze masterthesis is dan ook om een aanzet te geven tot actie omtrent PGx in België.

Methode

Deze masterproef werd uitgevoerd door 3 onderzoekers. Hoewel de literatuurstudie samen geschreven werd, onderzochten de individuele onderzoekers afzonderlijke onderwerpen die onder de vooraf gezamenlijk bepaalde onderzoeksvragen en doelen vielen. Deze onderzoeksvragen zijn de volgende:

Onderzoeker 1:

- Welke farmacogenetische toepassingen van CYP2D6 bestaan er op heden in de praktijk?
- Wat zijn de mogelijke gevolgen van een CYP2D6 bepaling, naast de intiële indicatie?
- Welke obstakels stellen zich momenteel nog in het breedschalig toepassen van CYP2D6 bepaling in de praktijk?

Onderzoeker 2:

- Welke soort test is het meest opportuun om aan te vragen? (preëmptief vs reactief, enkelvoudig gen vs genpanel)
- Wie heeft recht tot inzage in genetische informatie? Worden deze gegevens voldoende beschermd?
- Wie betaalt de kosten geassocieerd met farmacogenetische testen?

Onderzoeker 3:

- Op welke manier wordt de farmacogenetica reeds implementeerd in de eerste lijn?
- Wat gebeurt er met de resultaten na bepaling van farmacogenetische testen?
- Welke besliskundige hulpmiddelen bestaan er om farmacogenetica toe te passen?
- Hoe kunnen farmacogenetische bepalingen geïntegreerd worden in het elektronisch medisch dossier?

Gezien het doel van de masterthesis valt deze onder een *scoping review* en bijgevolg werden deze onderzoeksvragen beantwoord aan de hand van beschikbare literatuur. Om deze literatuur te verzamelen werd gebruik gemaakt van twee zoekmachines. Enerzijds PubMed® en anderzijds Google Scholar. Voor de literatuurstudie werden zoektermen gebruikt die met behulp van booleaanse operatoren verschillende zoekopdrachten opleverden. Voor het kiezen van de zoektermen werden zowel de PICO/PEO en ECLIPS acroniemen overwogen. Gezien de afwezigheid van onderzoekspopulatie en interventie of blootstelling werd voor ECLIPS gekozen. Dit gaf volgende ontleding van de onderzoeksvraag:

Expectations
Analyse van de huidige literatuur die de implementatie van PGx in andere landen om een beeld te krijgen over de mogelijke toepassing in België.
Client Group
Patiënten en zorgprofessionals uit de eerste lijn.

Location

Eerstelijnsgeneeskunde (huisartsen en apotheken)

Impact

Aanzet geven tot integratie van farmacogenetica in België

Professionals Involved

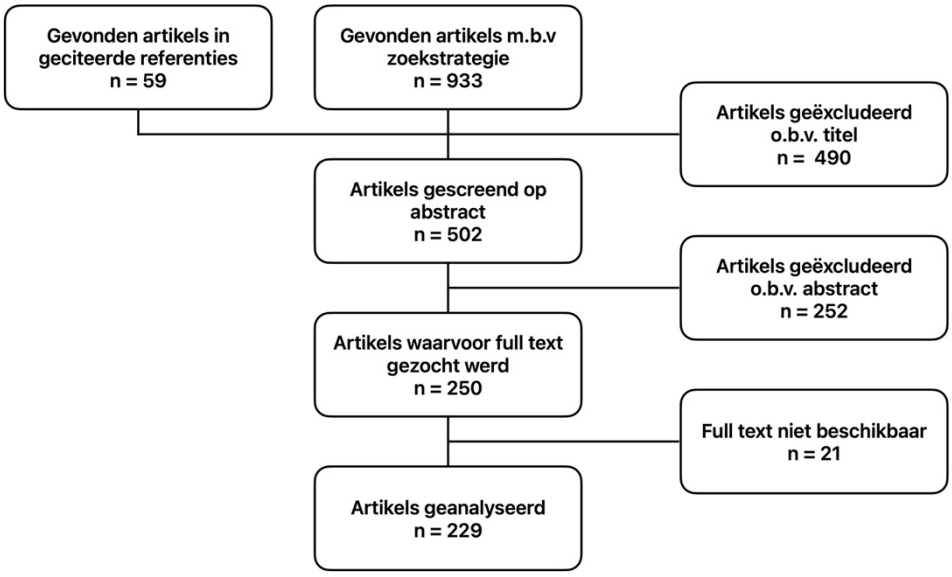
Huisartsen, Farmaceuten, klinisch genetici, laboratoria

Service

Farmacogenetica als hoeksteen van de gepersonaliseerde geneeskunde

Op basis hiervan werden volgende zoektermen gebruikt om relevante artikels te bekomen: Pharmacogenetic*, Pharmacogenomic*, Primary Care, Implement*, Clinical Decision Support, CYP2D6, Guidelines, Policies, Privacy, Preemptive, Reactive, Commercial, “Genetic Testing”, Reimburse*, “Clinical Implementation”, “Ambulatory”, “Ambulatory care”, “Outpatient”, “Clinical Practice”, “Routine Patient Care”, Legal*, Ethical*, “*direct-to-consumer*"

Om meer relevante resultaten te bekomen werd ook gebruik gemaakt van filters. Op beide zoekmachines werden artikels gefilterd op datum van publicatie. Op PubMed® werden artikels van de laatste 5 jaar geïncludeerd. Google Scholar werd gebruikt om de meest recent online gepubliceerde artikels te vinden, specifiek deze van de laatste 6 maanden in verband met studies omtrent de implementatie. Voor het onderzoek naar literatuur specifiek omtrent CYP2D6 werd gekozen om enkel meta-analyses en reviews te includeren en de bewijskracht van de literatuur te verhogen en niet te filteren op basis van publicatiedatum. De zoekmachines werden een laatste maal geraadpleegd op 5 maart 2024 en de bekomen literatuur werd verzameld en verwerkt voor analyse. Artikels werden vervolgens geselecteerd op basis van titel, abstract en tot slot “full text”. Indien het volledige artikel niet beschikbaar was, werd het artikel geëxcludeerd. Relevante artikels waarnaar gerefereerd werd in de gevonden artikels werden ook geïncludeerd (sneeuwbalmethode). Dit wordt schematisch weergegeven in onderstaande figuur 2.



Figuur 2 Schematische voorstelling van de selectieprocedure van de geanalyseerde literatuur.

Resultaten

CYP2D6 en Eliglustat

Eliglustat is een behandeling voor de zeldzame Ziekte van Gaucher, een autosomaal recessieve metabole aandoening (51). Dit geneesmiddel is specifiek geïndiceerd voor *CYP2D6* PM (verhoogde dosis), IM en NM (52). In dit voorbeeld is *CYP2D6* bepaling obligaat voor het starten van een therapie maar het doel is deze bepalingen over een breder veld van indicaties te kunnen gebruiken, zoals dit werk beoogt te illustreren.

CYP2D6 en analgetica (opoïden en opoïd-derivaten)

Codeïne en tramadol zijn opioïden die activatie ondervinden door CYP2D6 (53). Waar omzetting van codeïne tot morfine door CYP2D6 het volledige analgetische effect bepaalt en dit dus afwezig is bij PM, blijft bij deze populatie enig (beperkt) analgetisch effect van tramadol bestaan gezien het werkingsmechanisme van tramadol multifactorieel is, waaronder de inhibitie van heropname van serotonine en noradrenaline en de beperkte eigen activiteit van tramadol voor de μ-opoid receptor (54-56).

Binnen de DPWG en CPIC richtlijnen kennen codeïne en tramadol de sterkste aanbevelingen, waarbij het gebruik van beide bij *CYP2D6* UM (wegens bijwerkingen) en PM (wegen ineffectiviteit) wordt afgeraden (57, 58).

Het belangrijkste (mogelijk fatale) risico bij het gebruik van opoïden is ademhalingsdepressie (59). Een casus waar een baby overleed na inname van codeïne door een *CYP2D6* UM moeder werd in het verleden vaak als voorbeeld gebruikt (ook gekend als de ‘Toronto Case’), waarna wereldwijd adviezen tot het vermijden van codeïne tijdens de borstvoeding werden geïmplementeerd. Deze conclusie werd echter de afgelopen jaren in twijfel getrokken (60).

Een studie uit 2015 omtrent implementatie van *CYP2D6* typering in een cohort van 621 kinderen met sikkelcelanemie gaf een contra-indicatie voor het voorschrijven van codeïne bij 8,5% van de kinderen (1,4% PM; 7,1% UM). Van de overige 543 kinderen kregen 173 codeïne voorgeschreven en werden er geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd (61, 62). Het spreekt voor zich dat in de bredere context het algeheel vermijden van gebruik van codeïne bij kinderen de prioriteit heeft, zoals aangekaart door het Risicobeoordelingscomité (PRAC) voor geneesmiddelenbewaking van het EMA en de *American Academy of Pediatrics* (AAP) (63).

De metabolisatie van oxycodone verloopt complex. De rol van CYP2D6 binnen dit geheel is de omzetting van oxycodone naar oxymorphone, waar bij *CYP2D6* UM een hogere plasmaconcentratie oxymorphone (1/32) kan worden gedetecteerd dan bij PM (1/300) en NM (1/43) (64). Een belangrijke therapeutische consequentie is dat het analgetisch effect van oxycodone sterk afhankelijk is van de omzetting naar oxymorphone, waardoor oxycodone veel minder effectief is op analgetisch vlak bij PM (65). In diezelfde lijn werden bij UM meer bijwerkingen vastgesteld dan bij PM (66). Om deze bevindingen te implementeren is er echter nog noodzaak aan sterkere klinische resultaten, dit zien

we ook in de terughoudendheid rond adviezen omtrent oxycodone binnen de huidig beschikbare DPWG en CPIC richtlijnen.

CYP2D6 in de cardiologie

De relevantie van CYP2D6 onderzoek binnen het kader van de cardiologie ligt voornamelijk bij betablokkers met in het bijzonder metoprolol, waar CYP2D6 instaat voor minstens 70% van de metabolisatie (67). CYP2D6 PM en IM vertonen een significant hogere plasmaconcentratie van metoprolol, echter met een minimaal tot afwezige impact op nevenwerkingen (68). In deze populatie werd bij titratie van metoprolol tevens gezien dat streefdoelen op het vlak van hartslagverlaging reeds aan een lage dosis kon worden bereikt (69). Gezien men bij metoprolol het principe van titratie op basis van hartritme toepast stelt zich hier echter geen indicatie tot het testen van CYP2D6. Indien er voor de patiënt reeds CYP2D6 genotypering werd uitgevoerd in een andere context, kunnen deze resultaten wel voorspellen dat de therapeutische dosis (in het geval van PM/IM) reeds snel bereikt kunnen worden (67). Op deze basis zijn ook de huidige DPWG richtlijnen rond metoprolol gebaseerd, waar enkel dosisaanpassingen zijn aangeraden buiten bij symptomatische bradycardie, dat niet verschilt van de niet-farmacogenetisch geleide behandeling.

CYP2D6 en psychofarmaca

CYP2D6 is samen met CYP2C19 het meest bestudeerd binnen de psychiatrische context (70). CYP2D6 staat in voor de metabolisatie van onder andere tricyclische antidepressiva (TCA) en een aanzienlijk aandeel van de beschikbare selectieve serotonine heropname inhibitoren (SSRI's) en antipsychotica (71, 72). Antidepressiva en antipsychotica zijn dan ook de meest bestudeerde geneesmiddelen binnen het farmacogenetisch onderzoek naar CYP2D6 (73). Naast het mogelijke voordeel voor de patiënt van farmacogenetische testing is er ook een sterke financiële motivator naar het optimaliseren van therapie binnen de psychiatrie, gezien psychische aandoeningen een hoge financiële druk meedragen in zowel kosten voor de gezondheidszorg als verlies in productiviteit (74). Binnen de psychiatrische context is therapietrouw een van de grootste obstakels en is de vraag naar robuuste implementatie van farmacogenetische toepassingen groot om de huidige strategieën van *'trial-and-error'* te omzeilen waar mogelijk en om therapiefalen te voorkomen (75, 76). Naast *CYP2D6* PM en UM resultaten kunnen NM ook als een zinvol resultaat beschouwd worden, om angst tot het starten van therapie door bijwerkingen of vrees voor beperkte effectiviteit te verminderen (77).

Psychofarmaca beslaan het grootste deel van de beschikbare richtlijnen van CPIC en DWPG. CPIC geeft een veralgemeen advies bij TCA's: vermijden indien mogelijk bij UM gezien een verlaagde effectiviteit en het vermijden bij PM gezien een verhoogde graad van bijwerkingen. Indien er toch een TCA gewenst is, kan er bij PM een dosisreductie van 50% en bij UM een niet-gespecifieerde dosisverhoging doorgevoerd worden (78). De DWPG richtlijnen volgen hier in en geven specifiekere adviezen omtrent dosisaanpassingen per geneesmiddel (amitriptyline, clomipramine, doxepine, imipramine en nortriptyline), bijvoorbeeld een dosisreductie tot 70% van de gebruikelijke dosis bij amitriptyline en PM of een dosisverhoging tot 1,4 keer de gebruikelijke dosis voor UM. Verdere beschikbare richtlijnen van CPIC betreffen SSRI's/SNRI's (selectieve serotonine en noradrenaline heropname inhibitoren) (paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine en vortioxetine). De beschikbare

richtlijnen van DWPG betreffen TCA's zoals eerder vermeld, SNRI's (venlafaxine, atomoxetine) en antipsychotica (aripiprazol, brexpiprazol, haloperidol, risperdon en zuclopenthixol) (79).

Binnen de doelgroep van psychofarmaca komt een hoge graad van polyfarmacie en comorbiditeiten voor (80) waar rekening mee gehouden moet worden met het voorspellen van het fenotype van de patiënt (33).

Een zorgvuldig ingevuld patiëntendossier is essentieel om rekening te kunnen houden met fenoconversie. Het probleem is dat veel omgevingsfactoren die niet in het dossier bijgehouden worden of niet vermelde over-the-counter middelen hier ook een rol in kunnen spelen (33, 77). Mostafa et al. bespreekt de uitdagingen die fenoconversie binnen de psychiatrische (en bredere) context met zich meebrengt (81) doormiddel van een trapsgewijze implementatie, een uitgebreidere uiteenzetting bespreken we later in dit werk.

Een voorbeeld van toepassingen in de praktijk vinden we bij het *Vanderbilt University Medical Center*, waar sinds 2020 farmacogenetische testing (*CYP2D6* en *CYP2C19*) is geïmplementeerd in het kader van SSRI's. Een alert systeem, gebaseerd op de beschikbare CPIC richtlijnen, stelt bij het voorschrijven van een SSRI dosisaanpassingen of alternatieve opties voor, wanneer blijkt dat de patiënt een *actionable* farmacogenetisch resultaat heeft.

Hoe uitgebreid een afgenomen panel dient te zijn is een continu evoluerend gegeven, er zijn echter reeds voorstellen gedaan rond 'basispanels' binnen de psychiatrische context die stellen wat er minimaal bepaald moet worden om klinisch relevant te zijn, waar CYP2D6 steeds onder valt (82-84).

Fan et al. onderzochten 22 beschikbare commerciële farmacogenetische testen die zich profileerden als relevant binnen de psychiatrische context en concludeerde dat er een grote variatie is in allelen die getest worden maar dat de richtlijn-relevante allelen in alle testen overeenkwamen(85). Dit neemt natuurlijk niet weg dat de kwaliteit in testen en resultaten onderling sterk kan verschillen binnen het commerciële kader (86).

Binnen de beschikbare richtlijnen is een significant deel gebaseerd op zwakke, kleine studies met resultaten die nog niet gereproduceerd werden (76, 87, 88). Deze valkuilen zijn erkend en grotere, internationale projecten dienen opgezet te worden om robuustere studies voort te brengen. Een review door Kleine Schaars et al. uit 2023 concludeert binnen deze lijn dan ook dat er voor antidepressiva nog onvoldoende bewijs is om CYP2D6 of CYP2C19 testing uit te voeren voor het starten van een therapie en dat met het huidig beschikbare literatuur dit enkel te verantwoorden is na het afbreken van een behandeling door ineffectiviteit of bijwerkingen (89). Dit is ook de manier waarop CYP2D6 en CYP2C19 gebruik werd geïmplementeerd door de *Pharmacogenomics Task Force* binnen de Mayo Clinic (90). Een meta-analyse uit 2023 rond antidepressiva concludeerde dat er significante verschillen in effectiviteit waren na 8 weken bij het toepassen van farmacogenetische resultaten. Langere termijnsdata was echter minder conclusief en belichtte opnieuw de nood aan robuustere langetermijnsdata (91).

CYP2D6 in de oncologie

Ondanks de belangrijke rol van tamoxifen (een selectieve oestrogeenreceptormodulator) binnen de behandeling van borstkanker, kent 30 tot 50% van de patiënten een herval onder deze behandeling (92). Metabolisatie van tamoxifen tot zijn actievere metabolieten endoxifen en 4-hydroxy-tamoxifen verloopt voornamelijk via CYP2D6.

SSRI's en SNRI's zijn veelgebruikt binnen de oncologische populatie maar zijn vaak ook matige tot sterke inhibitoren van CYP2D6, waar significant lagere endoxifen niveaus werden waargenomen (93). Dit gaf aanzet tot verder genetisch onderzoek naar de impact van CYP2D6 typering bij tamoxifen gebruik. Bij zowel PM als IM werden verlaagde endoxifen niveau's waargenomen (94). Er is bewijs dat bij deze patiënten het verhogen van de reguliere dosis tamoxifen van 20mg naar 40mg dagelijks een significante verhoging tot zelfs normalisatie (bij IM's) van de endoxifen niveau's teweegbracht, zonder een toename van bijwerkingen (94). Een ander aspect waar typering zijn nut kan bewijzen is de beslissing tussen het gebruik van tamoxifen or aromatase inhibitoren. Gezien er geen verschil in outcomes na 5 jaar werd gezien bij postmenopauzale vrouwen die 5 jaar aromatase inhibitoren kregen in vergelijking met 2 jaar tamoxifen en 3 jaar aromatase inhibitoren (95), kan bij *CYP2D6* PM en IM de aanbeveling gemaakt worden om te opteren voor 5 jaar aromatase inhibitoren en zo de verminderde effectiviteit van tamoxifen te vermijden (94). In de andere richting, bij *CYP2D6* NM en UM, kan er net voor tamoxifen gekozen worden gezien aromatase inhibitoren onder andere een verhoogd risico op osteoporose met zich meedragen (96). Hoewel de farmacogenetische data achter *CYP2D6* bepaling in het kader van tamoxifen initieel zwak was doordat een groot deel van de destijds beschikbare literatuur over eenzelfde cohorte van patiënten en data rapporteerden, is deze de laatste jaren steeds robuuster geworden en opgenomen in de huidige CPIC en DPWG richtlijnen (94, 97, 98).

Binnen de oncologische context wordt vandaag de dag vaak tumormateriaal onderworpen aan genetisch onderzoek. Het is echter belangrijk dat de *CYP2D6* typering niet gebeurt op tumormateriaal, gezien dit kan resulteren in foutieve typeringen (70).

CYP2D6 en diversiteit

*CYP2D6*4* is een *loss-of-function* allel dat binnen Europa een prevalentie van 20-25% kent (99). Binnen Europa werd een duidelijke Noord (meer prevalent) – Zuid (minder prevalent) gradiënt geïdentificeerd in de prevalentie van deze variant (100). Wereldwijd genomen bevinden zich in Europa de meeste *CYP2D6* PM (99, 101).

De meerderheid van farmacogenetische studies zijn uitgevoerd bij populaties van Europese (tot 78% van de bestudeerde individuen, of Aziatische origine. Dit weerspiegelt zich ook in de meestgebruikte beschikbare richtlijnen zoals de CPIC of DWPG richtlijnen (102-104). In reviews bij populaties binnen Midden- en Zuid-Amerika werd een grote genetische diversiteit waargenomen gezien deze populaties hun oorsprong vinden in een samenloop van Europese, Afrikaanse en inheemse origines (103, 105). Extrapoleren van resultaten uit een Europese cohorte dekt dus onvoldoende de diversiteit die zich in deze (en vele andere) populaties presenteert(106).

Een belangrijke valkuil is dat zelf-gerapporteerde afkomst significant kan verschillen van echte, genetisch geteste, afkomst (107). Het gevolg is dat zelf-gerapporteerde afkomst niet betrouwbaar gebruikt dan worden om voorspellingen te maken rond vermoedelijke CYP2D6 metabolisatiestatus, maar wel om genetische testing te leiden door specifiekere of uitgebreidere genpanels toe te passen.

Hoe studies met diversiteit omgaan verschilt ook sterk. Waar een Amerikaanse studie een Aziatische populatie in 3 etnische categorieën onderverdeelt, verdeelt een Maleisische studie een gelijkaardige populatie onder in 24 categorieën (108). Deze discrepanties vormen een bijkomend obstakel tot het gelijktrekken of vergelijken van resultaten (106).

Gezien het probleem van diversiteit binnen farmacogenetisch onderzoek de laatste jaren meer werd aangekaart, zijn er veel nieuwe initiatieven om deze hiaten te corrigeren (99), zoals het H3Africa Array binnen Afrikaanse populatiestudies (109). Beleidsmatig is het belangrijk dat elk land/regio hun eigen farmacogenetische diversiteit erkent, in veel regio's is de data echter nog ontoereikend en te beperkt om in praktijk toegepast te worden (oa. regiospecifieke genpanels) (105). Binnen regio's is er vaak nog een discrepantie tussen de beschikbare data, ter illustratie: de populatie van Costa-Rica vormt binnen Midden-Amerika (zonder Mexico) minder dan 10% van de totale populatie maar staat in voor 33% van de gepubliceerde data binnen deze regio wanneer men kijkt naar aantal geïncludeerde patiënten (103). Een review van Fricke-Galindo et al. in 2016 toonde aan dat binnen de Mexicaanse populatie 26% van de destijds beschikbare farmacogenetische merkers bestudeerd waren, waaronder slechts 13-14% van de gekende *CYP2D6* allelen (110).

Foute toewijzing van allelen door het uitvoeren van een te beperkt genpanel is een bijkomend aspect dat het belang van diversiteit uitlicht. Waneer een persoon een *CYP2D6* genotypering laat uitvoeren en drager is van een allel dat niet geïncludeerd is in het testpanel, kan het testresultaat misleidend zijn (111). Een *CYP2D6* PM kan op deze manier ingedeeld worden als *CYP2D6* IM of NM, waardoor foute therapeutische keuzes (ondanks dat het farmacogenetisch testen als opzet had dit te voorkomen) gemaakt kunnen worden. De nieuwe focus op de *'pharmacoequity'* aanpak belicht de pogingen om deze fouten te voorkomen door persoonsgerichte testpanels op te stellen en uit te lichten welke populatiegroepen uitgebreider bestudeerd dienen te worden (111).

Teststrategie

Hoe gaan we te werk vanaf het moment dat een huisarts zou overwegen om een farmacogenetische test aan te vragen, in ons geval over *CYP2D6*. Verschillende studies adviseren dat men pragmatisch kan starten met via de PharmGKB website de richtlijnen en EMA/FDA annotaties op te zoeken op basis van gen of medicatienaam waarvoor farmacogenetische testing onderbouwd is en waarvoor eventuele aanbevelingen qua dosisaanpassing of alternatief voorhanden zijn (20). In het geval van *CYP2D6* zijn dit 68 richtlijnen en 40 geneesmiddelannotaties. Kan je als arts farmacogenetische testing aanvragen, of is dit eerder in ziekenhuismilieu aan de orde? Volgens een Europese onderzoeksgroep is de (huis)arts de aanvrager bij uitstek, gezien hij ook een centrale rol speelt in het behandelingstraject van de patiënt (49). In Nederland wordt eveneens aangemoedigd dat de aanvraag vanuit de huisartsenpraktijk komt, eventueel in overleg met de apotheker of een gespecialiseerd labo. Indien nodig kan verwezen worden naar de tweede lijn, namelijk een behandelend specialist of poliklinieken farmacogenetica in Leiden en Rotterdam (cfr. Deeltje Conor). Een apotheker kan bij nazicht van de medicatielijst momenteel hier enkel de arts adviseren farmacogenetisch onderzoek aan te vragen (112). In de VS anderzijds wordt de apotheker/farmaceut aanzien als de centrale speler in het veld van farmacogenetische testing, waarvan de rol geëvolueerd is van medicatieverdeler naar een meer prominentere rol, gezien hun unieke positie op het kruispunt tussen patiëntenzorg en geneesmiddelen. Door hun expertise in geneesmiddelmanagement kunnen ze in samenwerking met artsen het medicatieschema optimaliseren en patiënten informeren over de implicaties van hun genetische context in het behandelingsplan (113).

Vandaag de dag kunnen patiënten zelfstandig de keuze maken om tegen betaling hun DNA te laten screenen zonder de tussenkomst van een zorgverlener. Deze *direct-to-consumer* (DTC) of OTC *genetische* testen worden meestal online besteld, en houden in dat de persoon zelf een specimen collecteert (speeksel, buccale swab) en opstuurt naar een commercieel labo dat het DNA extraheert en analyseert. Er heerst hierover veel controverse. Voorstanders vinden dat dit concept de autonomie van de patiënt ten goede komt, en hij hiermee zijn eigen gezondheid in handen kan nemen en managen. Men heeft het recht op het weten van de eigen genetische informatie, en door het openbaar gezondheidszorgsysteem te omzeilen veronderstelt men dat de genetische data beter beschermd is tegen verzekeraars en werkgevers. Er is anderzijds een bezorgdheid omtrent deze commerciële benadering inzake misinterpretatie van testresultaten die onnodige stress kan induceren en kosten voor de maatschappij door overbodige follow-up consultaties en onderzoeken. Er zijn eveneens bedenkingen bij het klinisch nut en klinische validiteit van de testen, alsook over de bescherming van de genetische data, zoals bijvoorbeeld in kader van faillissement of overname van een bedrijf, zeker gezien toestemming vaak gereduceerd wordt tot het aanvinken van een vakje (114).

Eens de keuze is gemaakt om een screening uit te voeren kan men kiezen tussen vooraf (preventief) testen, of als men afwacht tot de situatie zich na opstart van de medicatie voordoet in dewelke screening aangewezen is (toxische nevenwerking, uitblijven van effect). Men kan één gen per keer of meteen een volledig genpanel testen en combinaties maken: reactief-kandidaatgen, preëmptief-kandidaatgen, reactief-genpanel, preëmptief-genpanel. Dus we maken de afweging tussen enkel *CYP2D6* screenen of als we kijken naar een genpanel waarin *CYP2D6* geïncludeerd zit, en als het

waardevol is om voorafgaand aan onze therapie opstart te screenen, of als we beter afwachten tot de noodzaak zich aandient.

Als we kijken naar de literatuur in onze keuze van test zien we dat men aanvankelijk voornamelijk onderzoek deed naar reactieve genetische testen, waarbij meestal één of enkele genen gescreend worden op het moment dat bepaalde medicatie reeds voorgeschreven is of als er de noodzaak is tot opstart. Het voordeel van deze aanpak is dat het meer toegankelijk is, minder tijdrovend, eenvoudiger is in uitvoering en interpretatie (115). Wanneer één enkel gen gescreend wordt, kan dit via sequentïering gebeuren, waardoor alle varianten in de coderende regio worden gedetecteerd, in tegenstelling tot een genpanel, waarbij genotypering gebeurt op basis van de detectie van enkele vooraf gekozen varianten (39). Het nadeel is dan weer dat de resultaten vaak niet voorhanden zijn op het moment van voorschrijven, waardoor er risico is dat de therapie op een later tijdstip moet aangepast worden. Afhankelijk van de doorlooptijd in het labo kan deze vertraging problemen veroorzaken, zoals toxiciteitsreacties die ondertussen geschieden, of afwezigheid van effect in een klinisch precaire situatie. Meestal houden reactieve testen het screenen van kandidaatgenen in, wat impliceert dat genen een voor een gescreend worden elke keer een nieuwe medicatie overwogen wordt voor een patiënt. Dit wordt enerzijds beschouwd als inefficiënt, gezien paneltesten door multiplexen van de stalen een kleine meerkost hebben, maar eenzelfde hoeveelheid input DNA vragen (116). Desondanks blijken kandidaatgentesten kosteneffectief en kostenbesparend, gezien de prijs voor farmacogenetische testing *in se* steeds daalt naarmate de genotyping technologieën evolueren en rekening houdend met de dure kost van het behandelen van de toxische nevenwerkingen die zich kunnen voordoen zonder testen (117). Met geschikte interpretatie en workflows kunnen de resultaten van enkelvoudige gentesten, gezien het stabiel karakter van DNA, steeds opnieuw aangewend worden voor meerdere geneesmiddelen overheen de tijd. Enkelvoudige gentesten kunnen ook preëmptief aangevraagd worden. Voorbeelden hiervan zijn het testen van *DPYD* voor fluoropyrimidinegebaseerde chemotherapie, en *CYP2C9* en *VKORC1* voor warfarine (118, 119). Een voorbeeld van reactieve testing betreffende *CYP2D6* kan zijn bij onverwachte overgevoeligheden of toxiciteit bij polyfarmacie die niet kan verklaard worden door gekende geneesmiddeleninteracties. Zoals voordien besproken wordt de pijnstiller tramadol en de bètablokker metoprolol gemetaboliseerd door *CYP2D6*. Een patiënt die bijvoorbeeld geen baat ondervindt van tramadol qua pijnstilling en op een lage dosis metoprolol staat voor bloeddrukcontrole of hartfrequentiecontrole heeft een profiel die consistent is met een PM van *CYP2D6*. In Nederland opteert men eerder voor het reactief-kandidaatgen traject, of uitzonderlijk preëmptief-enkelvoudig, indien een eerstegraadsverwant toxische bijwerkingen heeft op een of bepaalde medicatie. Een preëmptief genpanel vindt men kostbaar en nog niet zinvol, omdat dit ook uitslagen oplevert die voor de geneesmiddelkeuze voor de betreffende patiënt niet relevant zijn (112).

Preëmptieve testing betekent dat men het genetisch materiaal van een patiënt screent alvorens medicatie wordt opgestart, om een zo optimaal mogelijke selectie te maken in type middel en dosis. Anders gezegd kunnen risicopatiënten op bijwerkingen en geneesmiddeleninteracties geïdentificeerd worden en kan hier gepast op geanticipeerd worden. De meest geschikte optie in een preventieve setting is een genpanel, omdat men niet met zekerheid kan voorspellen welke medicatie een patiënt nodig zal hebben in de toekomst. Dit brengt automatisch onzekerheid met zich mee of

de testresultaten ooit "*actionable*" of hanteerbaar zullen worden gedurende het leven van de patiënt (39). Gezondheidsverzekeringsinstellingen zijn vaak niet bereid om in de kosten tussen te komen, gezien ze niet de waarde inzien om de test te doen op het moment van de aanvraag (120). De *minor allele frequencies* van specifieke varianten in bepaalde genen, wat wil zeggen het tweede meest voorkomende allel, zijn vrij laag (0.1-5%), maar door meerdere *actionable* varianten te combineren in één run verhoogt de kans van identificatie van minstens één *actionable* variant naar 90-95% van patiënten uit verschillende populaties (6, 121). Dit gegeven zorgt voor meer onderbouwing om te kiezen voor een genpanel.

De genen op een panel worden meestal geselecteerd op basis van hun gekende rol bij de metabolisatie van een geneesmiddel, of indien ze geïdentificeerd werden door een associatiestudie op populatieniveau (37). Genpanels zijn echter vaak laboafhankelijk en niet gestandaardiseerd, wat een variatie meebrengt in welke genen en welke varianten geïncludeerd zijn in de reeks, evenals de bronnen die aangewend worden ter interpretatie van de gedetecteerde varianten. In de VS worden DTC testen om deze reden niet aangeraden door de FDA om medische beslissingen op te baseren, met de uitzondering van de *CYP2C19* test van het bedrijf '23andMe' (122). Niettegenstaande rapporteerden enkele pilootstudies een afname in aantal ziekenhuisopnames, spoedaanmeldingen en gezondheidskosten bij het aanwenden van een preëmptieve genpanel aanpak in geval van polyfarmacie (123, 124).

De eerste grootschalige aanzet tot implementatie van preëmptieve testing werd gegeven door het PREDICT (*Pharmacogenomic Resource for Enhanced Decisions in Care and Treatment*) programma in 2010 in de VS, waar een commercieel genpanel (184 varianten uit 34 genen, VeraCode ADME core panel, Illumina) getest werd bij patiënten waarvan geanticipeerd werd op het risico op coronaire arteriële stenting, risico op noodzaak tot farmacogenetisch beïnvloede medicatie, of volgens wens van de arts. Hierbij lag de focus op 30 varianten in zes genen betrokken in vijf wel gekarakteriseerde GGI's(clopidogrel, simvastatin, warfarin, thiopurines, tacrolimus). Na het screenen van ongeveer 10.000 patiënten kon deze studie de meerwaarde aantonen van zeer bruikbare varianten (*highly actionable variants*) in verschillende GGI's (0%-2.5%), maar voornamelijk dat 91% van deze cohorte minstens één variant had in de geteste gen-geneesmiddelparen, wat de prevalentie van farmacogenetische varianten beklemtoont (6).

In Europa organiseerde het *Ubiquitous pharmacogenomics Consortium* (U-PGx) tussen 2017-2020 de PREPARE-trial (*Preemptive Pharmacogenomic Testing for Preventing Adverse Drug Reactions*) in 55 studiecentra in zeven Europese landen (Nederland, UK, Spanje, Oostenrijk, Griekenland, Italië en Slovenië) (125). 6944 patiënten uit de eerstelijn, oncologie en interne geneeskunde werden in deze prospectieve trial gerandomiseerd naar twee groepen: behandeling op basis van genotype of volgens de standaard zorg. Er werd gebruik gemaakt van een genpanel met 50 varianten in 12 genen (waaronder *CYP2D6*) betrokken in toxische nevenwerkingen van 56 frequent voorgeschreven geneesmiddelen, gebaseerd op DPWG-richtlijnen. Deze studie toonde als eerste aan dat aangepaste behandelingsplannen op basis van het genetisch profiel de kans op klinisch significante toxische nevenwerkingen met 33% reduceerde tegenover de groep onder een conventionele

therapie, voornamelijk bij de geneesmiddelen die al een hoog risico op toxische bijwerking hebben (39/56=69% van de geteste middelen) ($p<0.0001$).

Privacy van genetische informatie

Naarmate de farmagenetica verder evolueert, focust men zich meer en meer op de integratie van genetische informatie in de gezondheidszorg, wat belangrijke ethische en juridische bedenkingen oproept.

Sommige wetten beperken hoe de informatie kan aangewend worden, maar geen enkele wet kan de privacy echt garanderen. Mogelijks kan dit ook niet 100%, genetische informatie is uniek voor ieder individu. Het kan uiteindelijk niet geanonimiseerd worden, ook al wordt het gescheiden van identificatiegegevens, zoals naam of rijksregisternummer, het is nog altijd gelinkt aan één enkele persoon in de wereld (met uitzondering van monozygote tweelingen). De geïnformeerde toestemming of *informed consent* is de hoeksteen van ethische praktijkvoering, waarbij een transparante communicatie naar de patiënt toe essentieel is om zich ervan te vergewissen dat men de nuances en mogelijke implicaties van genetische testen begrijpt. Ondanks de uniekheid per individu zijn analyses van de genetische achtergrond niet beperkt tot één individu, maar kan ook informatie onthullen over dichte en verderaf verwante familieleden, die het recht hebben op niet-weten (126). Het is eveneens van belang om de privacy en confidentialiteit te bewaken om de gevoelige aard van genetische informatie te beschermen, met het geven van prioriteit aan rechtmatige toegang tot de data om het uit de hand lopen van genetische discriminatie te vermijden, op vlak van tewerkstelling, verzekeringen en sociale stigmatisatie (127). Op juridisch front kan naleving van regelgevingskaders hierbij essentieel zijn, waarbij beleidsmakers een evenwicht dienen te vinden tussen enerzijds het beschermen van de patiënt tegen genetische discriminatie en verantwoord gebruik van de gegevens.

De *Genetic Information Nondiscrimination Act* (GINA) uit 2008 is een anti-discriminatiewet uit de VS en verbiedt ziektekostenverzekeringen en werkgevers te vragen naar genetische informatie. Het geeft weinig met privacy te maken en is pas geldig als de werkgever meer dan 15 werknemers heeft (126). Enkele jaren later, in 2013 vaardigde de *US Department of Health and Human Services* de standaard HIPAA (*Health Insurance Portability and Accountability Act*) uit om de patiëntenrechten in het genomisch gebied te beschermen. Het verwijst naar een federale wetgeving uit 1996 ter bescherming van gevoelige gezondheidsgegevens, waarbij de inzage niet gebeurt zonder de toestemming of medeweten van de patiënt zelf. HIPAA voorkomt ook het gebruik van de gegevens bij het afsluiten voor alle andere soorten ziektekostenverzekeringen, maar nog steeds niet voor levens-, arbeidsongeschiktheids- of langdurige zorgverzekeringen (126, 128).

Sinds 2018 bestaat er een wet op de privacy in België, de Algemene Verordening Gegevensbescherming, die volgens een Europese standaard dicteert hoe met persoonsgegevens door derden en diensten moet worden omgegaan (129). Hierbij biedt Artikel 9.1 een principieel verwerkingsverbod van gevoelige informatie, zoals genetische gegevens. Desalniettemin is er een bijkomend artikel 9.2 waarbij alle uitzonderingen worden weergegeven waarbij toegang tot deze gegeven toch toegestaan zou worden. Hieronder vallen de uitdrukkelijke toestemming van de

persoon tot inzage, wat omzeild kan worden in geval van manipulatie, dwingen of onwetendheid wat betreft de zwaarte van de gegevens noch de gevolgen.

Door de dalende kostprijs van de snel evoluerende genotyping technologieën zijn OTC genetische testen meer en meer beschikbaar voor patiënten, sneller dan er effectieve regelgeving voor kan worden opgesteld. Op dit moment is er geen Europees of nationaal kader specifiek voor dergelijke testen. Daarom vormen verschillende afzonderlijke of overlappende wetten op Europees, nationaal of internationaal niveau een juridisch kader rond deze praktijken. Op Europees niveau is er de wetgeving rond consumentenbescherming en meer specifiek de Verordening 2017/746 betreffende medische hulpmiddelen voor *in-vitro* diagnostiek van toepassing sinds mei 2022 (130). Genetische testen met een medisch doel worden als dusdanig beschouwd en deze wet wil verzekeren dat dergelijke apparaten die op de Europese markt komen veilig en efficiënt zijn, maar omvat geen analytische of klinische validiteit. Naast deze dekking van genetische testen als producten is er weinig omkadering van de testen als service, waaronder het voorzien van medische supervisie, genetisch counseling en het proces van de geïnformeerde toestemming vallen. Er is een gefragmenteerd wettelijk landschap in Europa, gaande van sommige landen waar OTC testen verboden zijn (zoals Duitsland en Frankrijk) of waar medische supervisie verplicht is (zoals Nederland) tot landen waar geen specifieke wetgeving heerst (zoals Luxemburg en Roemenië). In België is er eveneens geen specifieke wetgeving rond OTC genetische testen, waardoor het bediscussieerbaar is als de analyses aanzien worden als service of als informatieve of recreationele activiteit. Er zijn straffen verbonden aan illegale geneeskundige praktijken (Wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, 10 mei 2015), en indien de test wordt beschouwd als een geneeskundige dienstverlening zou een arts moeten betrokken zijn, maar veel bedrijven vermelden in hun algemene voorwaarden dat de testen niet mogen beschouwd worden als medische informatie, maar als louter informatief. Er is geen wetgeving rond het al dan niet verplichten van genetisch advies bij het uitvoeren van testen, wel is een geïnformeerde toestemming vereist, wat eerder kadert onder de wetgeving rond de Rechten van de Patiënt (2002) (114).

Kosten geassocieerd met farmacogenetica

De implementatie van adequate financiering en terugbetaling is in veel landen nog steeds chaotisch, alhoewel het in de VS in de recente jaren meer haalbaar wordt. In 2012 onwtikkelde de *American Medical Association* nomenclatuurnummers (*current procedural terminology codes*) in het voordeel van terugbetaling van farmacogenetische testen. Het *Center for Medicare and Medicaid Services* (CMS), het federaal agentschap voor ziektenkostendekking, vaardigde een terugbetalingsbeleid uit inzake farmacogenetische testen dmv private verzekeraars die instaan voor 51% van de gezondheidszorgverzekerde populatie in de VS (131), als voorbeeld voor beleidsveranderingen bij andere gezondheidsverzekeringsinstellingen. Sinds 2020 zijn dergelijke terugbetalingsmodaliteiten voorhanden in 10 van de 12 juridische regio's overeenkomstig met 42 staten van de VS (132). De voorwaarden tot terugbetaling ligt bij farmacogenetische testen voor geneesmiddelen die medisch nodig, geschikt en goedgekeurd zijn voor de desbetreffende aandoening van de patiënt, plus waarvoor *actionable* GGI's gekend zijn, gedefinieerd door de FDA en CPIC richtlijnen. Private en derdebetalersverzekeringsinstellingen kunnen zelf de keuze maken indien zij de testen deels,

volledig of totaal niet terugbetalen. In de meeste gevallen wordt er een individuele afweging gemaakt met inbegrip van de kostprijs van de test, hun voorkeur van aanbiedende testinstellingen, de klinische indicatie en de medische voorgeschiedenis van de patiënt (39).

Er wordt wel een duidelijk onderscheid gemaakt tussen de kostprijs van de farmacogenetische test zelf, de prijs voor de tijd die de farmaceut investeert in het toepassen en interpreteren van de testresultaten, het communiceren naar de aanvragers en het voorlichten van patiënten. Er heerst nog onduidelijkheden hierrond, gezien de meeste patiënten niet op herhaalde bezoeken zullen komen omdat de resultaten levenslang onveranderd zullen blijven, alsook vreest men dat het educatieve luik meer tijdrovend zou zijn, wat eerder zou kunnen neerkomen op geprint materiaal en educatieve video's (132).

In Europa zijn de verschillende terugbetalingsmodaliteiten landafhankelijk.

In Nederland moet elke inwoner beschikken over een basis zorgverzekering, waaronder de dekking van farmacogenetische testen valt die reactief kunnen aangevraagd worden in geval van ernstige bijwerkingen op een bepaald medicijn. Sommige zorgverzekeraars bieden een optioneel terugbetalingspakket aan voor screening (133). Ze kunnen hierbij beroep doen op de G-standaard, een medicatiebewakingsdatabank waarin alle producten die afgeleverd kunnen worden door een apotheek beschreven worden met begeleidende informatie en standaarden, waaronder farmacogenetische gegevens (134).

De effectieve kostprijs van een farmacogenetische test in Nederland varieert per enzym en per labo tussen 55 en 210 euro per bepaling (per enzym). De prijs van een genpanel kan op deze manier oplopen tot enkele honderd euro. Zo ligt de prijs van het DNA-paspoort met oa inclusie van *CYP2D6* op heden in de grootteorde van 580 euro (135, 136).

In België autoriseert het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een terugbetaling van 160.50 euro of 369.57 euro voor het testen van een beperkt aantal genen volgens bepaalde nomenclatuurregels, waarbij het remgeld voor de patiënt beperkt wordt tot 8.68 euro (12). In UK zijn er door de *NHS Genomics Medicine Service* initiatieven opgestart om genetische testing in de routine gezondheidszorg te integreren met oa focus op toereikende en gelijke terugbetalingsmodaliteiten voor alle patiënten, waarbij men voorstelt dat medische autoriteiten de testen includeren op een lijst van 'positieve medische hulpmiddelen' om de marktprijzen te drukken en terugbetaling van verzekeringsmaatschappijen op te leggen (49, 137). Daarnaast zijn er enkele commerciële labo's die terugbetaling op genpaneltesting aanbieden aan de hand van het inkomen van de patiënt, alsook terugbetaling door institutionele ondersteuning of als onderdeel van een lopend onderzoeksluik (49).

In een artikel van Koleva-Kolarova en collega's werd een stimulerend voorstel gedaan om onder meer een wettelijke grondslag te voorzien, het aanleggen van grote pan-Europese databanken, het gebruik van financiële akkoorden en de verordening van transparantie van prijzen en terugbetalingen, het creëren van een bedrijfsvriendelijk klimaat en een aantrekkelijke markt voor innovatie. In Europa zijn reeds verschillende initiatieven opgesteld, waaronder het *European Partnership for*

Personalised Medicine, European Alliance for Personalized Medicine en het *International Consortium for Personalised Medicine*. Deze conferenties kaderen breder over het gehele spectrum van gepersonaliseerde geneeskunde, waaronder ook onder andere cel- en gentherapie en het onderzoek naar biomarkers vallen, maar promoten alle aspecten ervan in het positieve van de evolutie van de geneeskunde ten voordele van de mens. Echter is er nog geen coördinatie in de implementatie van geschikte financierings- en terugbetalingsmodellen in de verschillende Europese landen (138).

Multidisciplinaire Implementatie

Er werden de laatste jaren verschillende manieren gezocht en gevonden om PGx te implementeren in de klinische zorg. De manier waarop dit gebeurde verschilde sterk. Onderzoek toonde aan dat er meer dan één juiste oplossing mogelijk is, met telkens voor- en nadelen, sterktes en zwaktes (139-141). Het staat echter wel vast dat implementatie van PGx een multidisciplenair gegeven is (37, 139). Wanneer een patiënt een klinische indicatie heeft of geïnteresseerd is in PGx zal, ongeacht de vorm van implementatie, zowel de (huis)arts als de apotheek/farmaceut een rol hebben om te vervullen.

Het *Genome Education Center Resource Center* (GenomEd) gaf een - mogelijke - definitie van de rol van de farmaceut en de arts binnen PGx. De farmaceut is de GGI-expert die relevante PGx informatie synthetiseert en farmacogenetische therapie opvolgt. Artsen zijn daarentegen verantwoordelijk voor het herkennen van mogelijke GGI's bij patiënten, aanvragen van testen, opstarten van therapie en voor het raadplegen van zorgverleners zoals apothekers (113, 142).

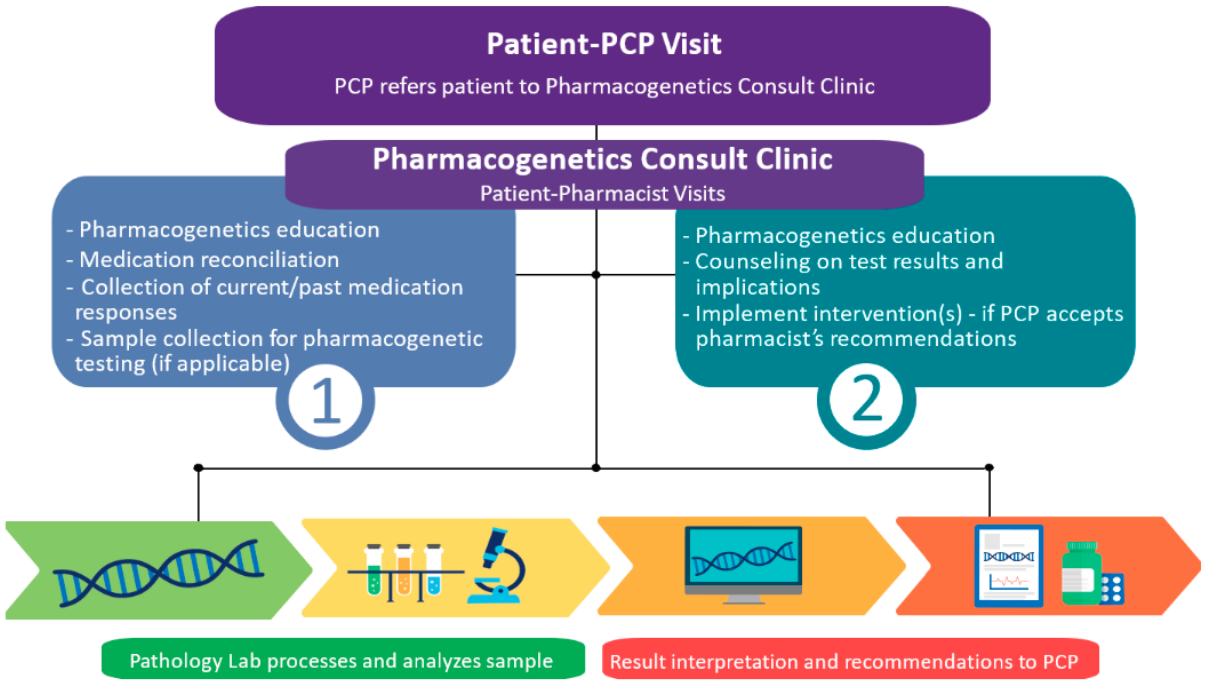
Wanneer onderzoek verricht werd naar het standpunt van beide zorgverleners, geven deze weer dat artsen zich niet bekwaam of genoeg vertrouwd voelen met PGx om resultaten adequaat te interpreteren (143-146). Apothekers/farmaceuten voelen zich echter wel bekwaam om farmacogenetische testen aan te vragen, patiënten te selecteren, de resultaten te interpreteren en noteren (133). Op heden doen apotheken reeds aan medicatienazichten, patiënteneducatie, samenwerking met andere zorgverleners etc. Ze beschouwen het evalueren van medicatie en interacties als één van hun kerntaken en zien PGx als een aanvulling hierop. Deze "c*omprehensive medication management*" (CMM) kan dus op een organische wijze uitgebreid worden m.b.v. PGx (113, 133, 147-149).

De farmaceut centraal

Verschillende studies plaatsen de apotheek centraal in de implementatie van PGx. Afhankelijk van het land en de financiële structuur van de gezondheidszorg verschilt deze aanpak aanzienlijk. Momenteel zijn er hoofdzakelijk twee manieren waarop de farmaceut-geleide implementatie van PGx plaats vind. Enerzijds hebben we een centraal geplaatste en gespecialiseerde PGx farmaceut die klinische ondersteuning biedt. Anderzijds is er de apotheker die CMM rechtstreeks aan patiënten aanbiedt (147). In de VS vind de eerstelijnszorg (*primary care*) vaak ook plaats in grote medische centra die deel uit maken van ziekenhuisgroepen of clusters (150). Binnen de verschillende groepen zijn er enkele "early adopters" die de resultaten van hun implementatiestudies groeperen onder het "IGNITE"-consortium (Implementing GeNomics In pracTicE) (139). De opgeleide farmaceut binnen het medisch centrum speelt hier een centrale rol in de implementatie. Rekrutering van patiënten met mogelijke GGI's werd in verschillende studies door de farmaceut gedaan. De patiënt kwam op consultatie om meer informatie te krijgen en hun geïnformeerde toestemming te geven. Ook werd hier het medicatieschema overlopen en mogelijke persoonsgebonden factoren die een invloed kunnen hebben op de medicatie. De farmaceut bepaalt dan welke genen of panels er bepaald dienen te worden, interpreteert de resultaten, vergelijkt deze met de bestaande CPIC richtlijnen en maakt een advies op maat voor de doorverwezen patiënt (151). Om een farmacogenetisch advies op te stellen moet ook rekening gehouden worden met fenoconversie, waardoor het verwachte fenotype

op basis van het genotype verandert door factoren zoals medicatie, levensstijl of chronische aandoeningen. Mede hierdoor is de farmaceut de specialist bij uitstek om deze taak te vervullen. Dit advies wordt dan aan zowel patiënt als behandelend arts bezorgd (140). Deze setting laat toe om zowel aan preventieve screening en rekrutering te doen als reactief op reeds gevolgde medicamenteuze therapie. Ook is het gebruik van tele-consultaties een onderbenutte maar mogelijke kans om de toegang tot PGx nog te vergroten. Des te meer na de snelle ontwikkeling van de tele-gezondheidtechnologie sinds de COVID-19 pandemie (147).

Een gelijkaardige implementatie van PGx werd ook beschreven in de vorm van een losstaande kliniek waar men als arts naar kan doorverwijzen. Ook hier voerde een centraal geplaatste farmaceut de consulten, vroeg PGx testen aan, interpreteerde de resultaten en stelde een advies op. Onderstaand figuur vat de werking en rolverdeling van zorgprofessionals samen in deze PGx-kliniek (145).



Figuur 3 Workflow van de PGx-clinic waar men naar kan doorverwijzen. Figuur uit studie Arwood et al. (145)
PCP: Primary Care Physician

Dichter bij huis, in Nederland, wordt vanuit apothekers organisatie KNMP ook onderzoek gevoerd naar implementatie van PGx waar de apotheker centraal staat. Zij onderzochten echter de toepassing vanuit de gemeenschapsapotheken. Deze benadering werd ook in Canada onderzocht (140, 152). Dit zijn voorbeelden waarbij CMM rechtstreeks aan de patiënt voorzien wordt. In tegenstelling tot de VS is het in Nederland de norm dat iedere patiënt aangesloten is bij een vaste huisarts en een vaste apotheek heeft die de medicatie voorziet (153). Er werd aangetoond dat het haalbaar is binnen de Nederlandse gezondheidszorg dat de apotheek patiënten identificeert, de staalafname doet, dit staal bezorgt aan een farmacogenetisch labo en de resultaten interpreteert en noteert in het dossier (141, 152-154). Voor deze implementatie werd een per definitie reactieve

aanpak gekozen om het testen te initiëren. Er werd echter wel gekozen om een panel genen te testen en niet enkel de verwachte GGI. Op deze manier worden ook de eerder besproken voordelen van preventief testen bekomen voor de andere genen van het geteste panel.

De huisarts centraal

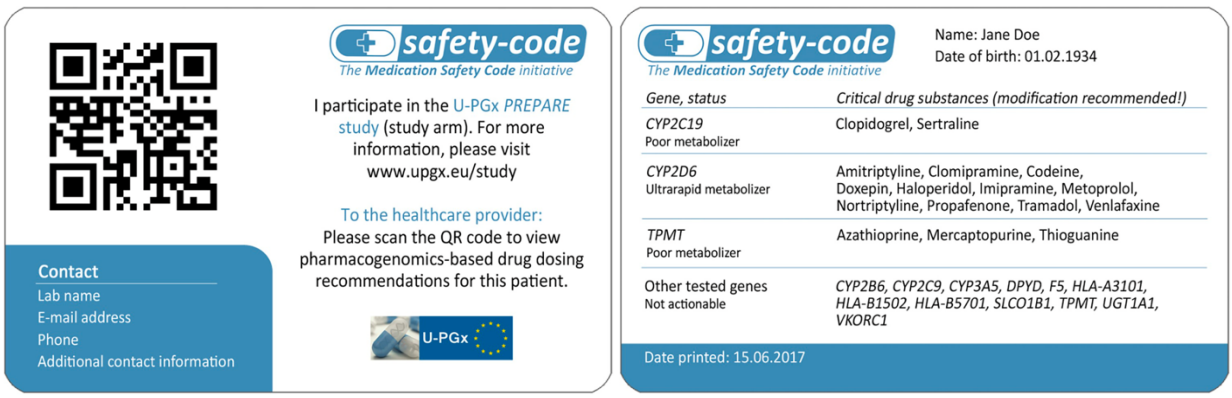
Hoewel de apotheek of farmaceut dus goed gepositioneerd is om een centrale figuur te zijn, bezit de huisarts reeds een aantal taken en eigenschappen die deze ook centraal kunnen stellen. De huisarts heeft reeds een coördinerende functie binnen de gezondheidszorg en vervult een belangrijke drempelfunctie naar de specialistische zorg en naar verdere diagnostische testen. De huisarts heeft reeds een breed takenpakket binnen een continu evoluerende medische sector. Ook speelt deze een belangrijke rol in het toenemende belang van preventieve geneeskunde. PGx is hierop een logische aanvulling binnen de ook steeds toenemende gepersonaliseerde geneeskunde (146). Waar het CMM een kerntaak is van de apotheek/farmaceut, is het voorschrijven en bepalen van het medicamenteus beleid een kerntaak van de arts. Daarom kan na farmacogenetische bepaling de farmaceut enkel advies geven tot wijziging en niet de wijziging zelf doorvoeren. Er werden daarom studies bij de eerdergenoemde *"early adopters"* uitgevoerd, waar de patiënten gerekruteerd werden door eerstelijnsartsen en ook nadien bij hen opgevolgd werden in plaats van bij de farmaceut. De arts bepaalde zijn beleid dan op de verkregen resultaten met verslag van de farmaceut, die de interpretatie op zich nam (140).

Implementatie van PGx en de uitvoering van de testen is idealiter preventief. Dit betekent dat de resultaten al gekend moeten zijn voor er medicatie opgestart wordt. Het nadeel van doorverwijzen naar een (gespecialiseerd) farmaceut of centra op indicatie (bv. ongewenste effecten) is dat de medicatie dan al is voorgeschreven. Zowel in de Amerikaanse als de Nederlandse implementatiemodellen wordt dit aangepakt door een panel genen te testen en deze resultaten met de arts te communiceren. Na de reden van doorverwijzing, in de meeste gevallen ongewenste neveneffecten van een specifiek geneesmiddel, zijn de resultaten van de andere genen wel reeds gekend en klaar voor gebruik in de toekomst. De huisartsenpraktijk is ook de plek waar veel nieuwe voorschriften opgestart worden. Hoewel de meeste huisartsen zich dus niet klaar voelen voor hun taken binnen de implementatie van PGx, loopt de huisarts hierdoor dus wel mee voorop bij de implementatie van PGx (141). Onderzoek liet ook zien dat huisartsen/eerstelijnsartsen zelf voorstander zijn van betrokkenheid van de apotheek/farmaceut, zowel in de eerste lijn als gemeenschapsapotheken (140).

Voordat de huisarts deze taken op zich kan nemen zijn er echter nog barrières die overwonnen moeten worden. Ten eerste is er een noodzaak tot opleiding van de huisarts, een taak die waarvan ook voorgesteld wordt dat deze door de apotheek/farmaceut verzorgd kan worden (145). Dit onderstreept nogmaals het multidisciplinaire karakter van de implementatie. Ook is het belangrijk voor de (huis)arts om toegang te hebben tot de resultaten van de patiënt in het elektronisch medisch dossier (EMD) en te weten wat daarmee dient te gebeuren (155).

Gebruik van farmacogenetische resultaten

Afhankelijk van de implementatievorm krijgen zowel zorgverlener als patiënt de resultaten van de farmacogenetische testen. Enkel in het geval van DTC was dit niet het geval. De patiënt is hier eveneens de aanvrager en ontvangt de resultaten dus zelf. Dit gebeurt meestal via een een digitaal platform van het laboratorium (139). In de klinische studies ontvingen zowel patiënt als zorgverlener de resultaten. Er zijn echter wel verschillende mogelijkheden om deze informatie met beide partijen te delen, zoals blijkt uit de verschillende implementatiestudies. In eerder besproken Amerikaanse zorginstellingen werden hiervoor eigen digitale toepassingen ontwikkeld verbonden aan het EMD waarin de data opgeslagen kan worden. Ook resultaten van preventieve testen zijn zo beschikbaar voor gebruik wanneer deze van toepasing zijn (143, 146, 150). Deze programma's worden wel binnen dezelfde ziekenhuisgroep gebruikt maar niet daarbuiten en zijn dus niet compatibel met andere ziekenhuizen (156). Patiënten kunnen vaak hun eigen resultaten bekijken via de reeds bestaande patiëntenportalen van de zorginstellingen, gelijkaardig aan DTC-bedrijven maar geïncludeerd bij andere resultaten en verslagen (143, 157). De arts kreeg in bijna alle studies een samenvatting van de relevante resultaten en aanbevelingen (140). De arts of farmaceut krijgt deze dan niet automatisch, maar enkel wanneer de patiënt deze met zijn zorgverlener deelt. In Europa hebben ziekenhuizen vaak niet dezelfde middelen om gelijkaardige toepassingen te ontwikkelen en gezien de grote diversiteit aan organisatie van de gezondheidszorg van Europese landen probeerde de PREPARE-studie uniforme implementatie te organiseren binnen de deelnemende landen (125). Ze stelden de resultaten beschikbaar als gecodeerde termen voor gebruik in het EMD, digitaal als PDF en op papier en als "*Medication Safety Code system*" (MSC). Dit laatste is een paspoort, vergelijkbaar met een identiteitskaart, waarop de belangrijkste resultaten staan en een *Quick Response* code (QR-code) (158).



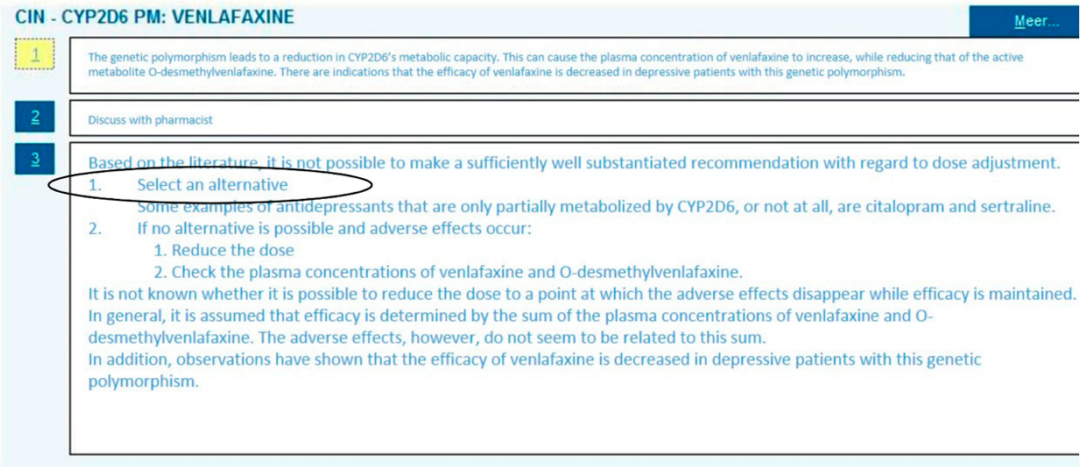
Figuur 4 De Medication Safety Code - Card gebruikt in de PREPARE studie. afbeelding van https://safety-code.org/#home

De patiënt kan op die manier zijn resultaten zelf meebrengen naar de gewenste zorgverlener. De zorgverlener kan de QR-code scannen en meer informatie krijgen rond de geteste farmacogenen en de gevolgen hiervan. Een gelijkaardige aanpak wordt in Nederland gehanteerd (152). Patiënten krijgen hier een gelijkaardig paspoort na het uitvoeren van farmacogenetische testen. Hierop wordt vermeld welk genotype de patiënt heeft, het hieruitvolgende fenotype, wat dit betekent voor het metabolisme van het eiwit en welke genotypes er getest zijn. Ook in enkele Amerikaanse studies

werd met een gelijkaardige "*gene card*" gewerkt (140) Afhankelijk van de uitgever zijn deze ondertussen ook als applicatie beschikbaar.

Tenzij de (huis)arts weet welke medicatie gemetaboliseerd wordt door welk eiwit en deze de desbetreffende richtlijn van buiten kent, kan deze hier geen klinisch beleid aan koppelen. Er zijn zoals eerder vermeld voor een groot aantal GGI's richtlijnen uitgeschreven door zowel de DPWG als het CPIC. Deze raden afhankelijk van het fenotype van de patiënt bijvoorbeeld aan om de medicatie te vermijden of de dosis te verlagen. De huisarts kan in principe zelf de bekomen resultaten evalueren aan de hand van vertaaltabellen van de DPWG, te vinden op de website van het DPWG om zo genotype naar fenotype te vertalen en nadien de relevante richtlijn te consulteren (159). Het koppelen van klinische handelingen aan de resultaten wordt klinische besliskundige ondersteuning of CDS genoemd. In verschillende studies werd het voorzien van aanbevelingen, o.b.v. de bestaande richtlijnen rekeninghoudend met de persoonlijke factoren, toegeschreven aan de farmaceut van de organisatie, die als expert een verslag opstelde voor de behandelende arts (139, 148). Bij de bekomen farmacogenetische resultaten van de PREPARE-studie, stelde het U-PGx project een implementatie op die in alle deelnemende landen toegepast kon worden. Daarom werden de relevante richtlijnen van de DPWG toegevoegd aan het verslag (160). Dit bij zowel de QR-code, de PDF versie en de papieren versie.

Het belang van toegankelijke PGx in het EMD en bijhorende CDS word herhaaldelijk aangegeven als zeer belangrijk of zelfs noodzakelijk voor vlotte implementatie van PGx (37, 139, 150, 155, 161, 162). Deze integratie staat zorgverleners toe om de informatie te gebruiken voor een nauwkeurigere behandelingskeuze (162). De implementatie van deze systemen bouwt wel best verder op reeds bestaande infrastructuur om acceptatie bij zorgverleners te bevorderen (160). In Nederland bestaat reeds een ingebouwde CDS. Deze is echter niet rechtstreeks gekoppeld aan de bekomen resultaten van farmacogenetische analyse. De patiënt kan de resultaten delen met diens gekozen zorgverlener, maar de apotheker moet de gevonden fenotypes als contra-indicatie ingeven. Vervolgens zal het EMD van de apotheek een melding zal geven wanneer een GGI optreedt waar de patiënt voor getest is (156). Figuur 5 laat hier een voorbeeld van zien bij een *CYP2D6* PM wanneer venlafaxine voorgeschreven zou worden. Deze CDS is ook opgenomen in de Nederlandse G-standaard (152). Dit laat ook de huisarts toe om gebruik maken van de CDS wanneer deze is ingebouwd in de voorschrijfmodule van het softwarepakket.



Figuur 5 Een schermopname van een voorschrijfmodule in Nederland met alert bij voorschrijven venlafaxine in CGM/MIRA.

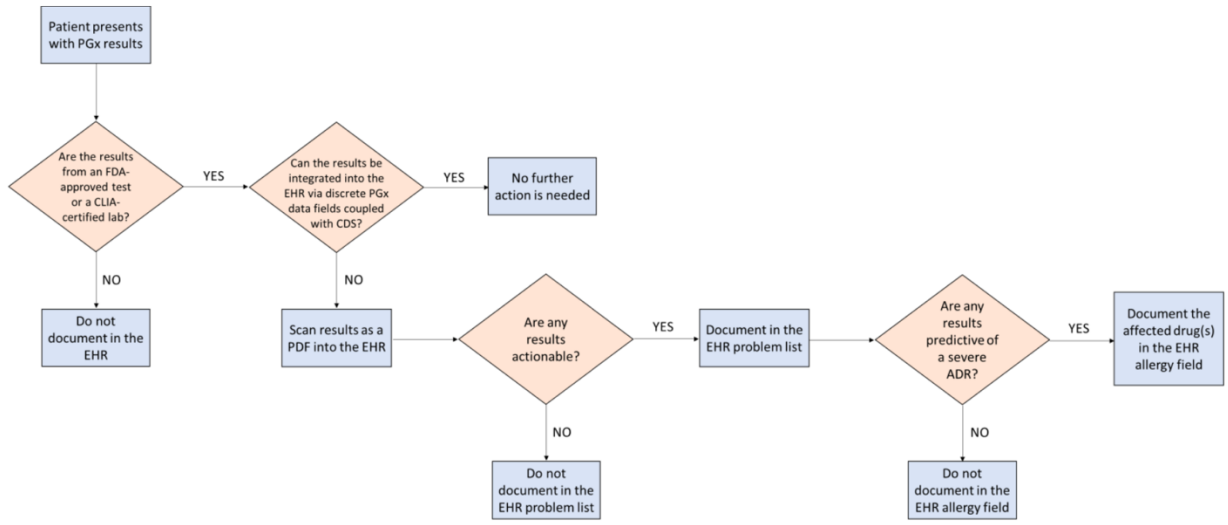
Bij Amerikaanse implementatiestudies wordt gebruik gemaakt van “discrete data” (139). “Discrete” betekent in deze context dat de data zo specifiek en eenduidig mogelijk opgeslagen wordt in een database en oproepbaar is voor CDS-software. De data wordt, wanneer deze beschikbaar is, op deze manier geïntegreerd in het EMD (150, 151). Het noteren van farmacogenetische gegevens als “discrete data”, in tegenstelling tot het inscannen van een manueel te lezen bestand, met het koppelen van CDS om tot klinisch bruikbare handelingen te komen wordt als gouden standaard genoemd voor farmacogenetica (156). Een voorbeeld van dit systeem en de toepassing ervan is het informatica systeem FLYPE gebruikt door de *Northshore* groep in Chicago (163). Dit systeem biedt de mogelijkheid om resultaten op te slaan, analyseren, verwerken en publiceren in het EMD met de rol van PGx-specialist. Ook het EMD, genaamd EPIC, werd op maat gemaakt om te voorzien aan de benodigdheden van farmacogenetica en andere ontwikkelingen (143). Dit laat ook toe om informatie op maat van de patiënt te voorzien in het systeem specifiek voor de bekomen resultaten, die dan toegevoegd kunnen worden aan het verslag van de patiënt (151). De ziekenhuizen ontwikkelden hun eigen CDS integraties in reeds bestaande voorschrijfmodules om een melding te geven wanneer de arts interagerende medicatie wenst voor te schijven aan een patiënt met een relevante GGI, gelijkaardig aan de ontwikkelde systemen van de apotheken in Nederland (164).

Deze integratie a.d.h.v alerts die de relevante CDS tonen worden beschreven als een vereiste om in “real-time” gebruik te kunnen maken van de informatie bij het opstarten van medicatie (164). Zo kunnen ongewenste neveneffecten verminderd worden en medicatie vermeden worden die onvoldoende effect zal hebben (150). Dit faciliteert ook het volgen van de richtlijnen door voorschrijvers (37). Verschillende studies geven aan dat de hoge de kostprijs van het ontwikkelen en onderhouden van CDS niet onderschat mogen worden (156, 157, 161, 165). Deze investering mogen implementatie echter niet verhinderen gezien de noodzaak van de infrastructuur bij implementatie.

Een valkuil bij gebruik van meldingen en pop-ups is dat er “alert-fatigue” ontstaat bij de voorschrijver (143). Door de vele meldingen die het systeem geeft besteedt de arts steeds minder aandacht aan deze meldingen of negeert deze. Alerts werden zelfs als nutteloos beschouwd indien deze enkel voorzichtigheid adviseerden (140).Dit fenomeen wordt reeds beschreven bij het gebruik van de voorschrijfmodule in het kader van geneesmiddeleninteracties. Daarom is het belangrijk om hier rekening mee te houden bij het ontwikkelen van de CDS. Een mogelijke oplossing is om enkel informatie te presenteren die betrekking heeft tot de aandoening waarvoor medicatie wordt voorgeschreven (166).

Er worden ook externe CDS-programma’s ontwikkeld door derde partijen (167). Een voorbeeld hiervan is TreatGx, van bedrijf GenXys, een applicatie waar de patiënt zijn of haar gegevens kan ingeven waarna de arts deze kan aanvullen (168). Op basis van verschillende parameters zoals risicofactoren, nier- en leverfunctie en PGx en voorgeschiedenis kan de arts dan een onderbouwde keuze maken bij het voorschrijven van medicatie. Dit gebeurt aan de hand van voorgestelde medicatie afhankelijk van de geselecteerde aandoening (150). Een studie in Singapore toonde aan dat implementatie van PGx met deze CDS ook zonder de middelen van Amerikaanse ziekenhuisgroepen mogelijk is (169). Een studie ontwikkelende een mogelijke oplossing voor wanneer het gecodeerd noteren van resultaten (als discrete data) in het EMD niet mogelijk is (156).

Figuur 6 geeft de flowchart weer. De reden voor het ontwikkelen van deze werkwijze is dat op heden de meeste EMD's dit nog niet toelaten. Daarom wordt er voorgesteld om de resultaten die klinische gevolgen kunnen hebben te noteren in de probleemlijst van het EMD. Resultaten die betrekking hebben tot ernstige ongewenste neveneffecten moeten dan bij allergieën genoteerd worden. Dit lijkt aan te sluiten bij hoe de Nederlandse apothekers hun resultaten dienen te noteren in het EMD. Belangrijk is om op te merken dat dit geen allergieën maar contra-indicaties zijn en er wel degelijk een gelinkt CDS aanwezig is. Hoewel dit hier dus niet het geval is, wordt op deze manier de zichtbaarheid van de resultaten in het EMD verhoogd, terwijl *alert fatigue* tot een minimum wordt beperkt door enkel de ernstige interacties als allergie te noteren. Dit systeem biedt dan niet de mogelijkheid om meldingen met aanbevelingen te krijgen wanneer een relevant geneesmiddel wordt voorgeschreven. Het kan de arts wel verwittigen om relevante resultaten en aanbevelingen op te zoeken wanneer deze mogelijks relevante medicatie wil opstarten. Dit is enkel een noodzakelijke tijdelijke oplossing tot deze data op een later tijdstip wel gebruikt kan worden om CDS-meldingen te integreren in het EMD (156). Het uitsluitend noteren van resultaten die klinische gevolgen hebben is echter geen uniforme aanbeveling. Gezien de statische aard van de resultaten, is ook het noteren van farmacogenetische resultaten zonder huidig klinisch gevolg van belang (152). Het noteren van resultaten als tekst kan ook toelaten om toepassingen van derden te raadplegen wanneer nodig, zonder dat deze geïntegreerd zijn in het EMD. Niet alleen toepassingen kunnen geraadpleegd worden, ook de farmaceut/apotheker kan gevraagd worden voor het interpreteren van resultaten uit het EMD zowel voor individuele resultaten als verslagen (151).

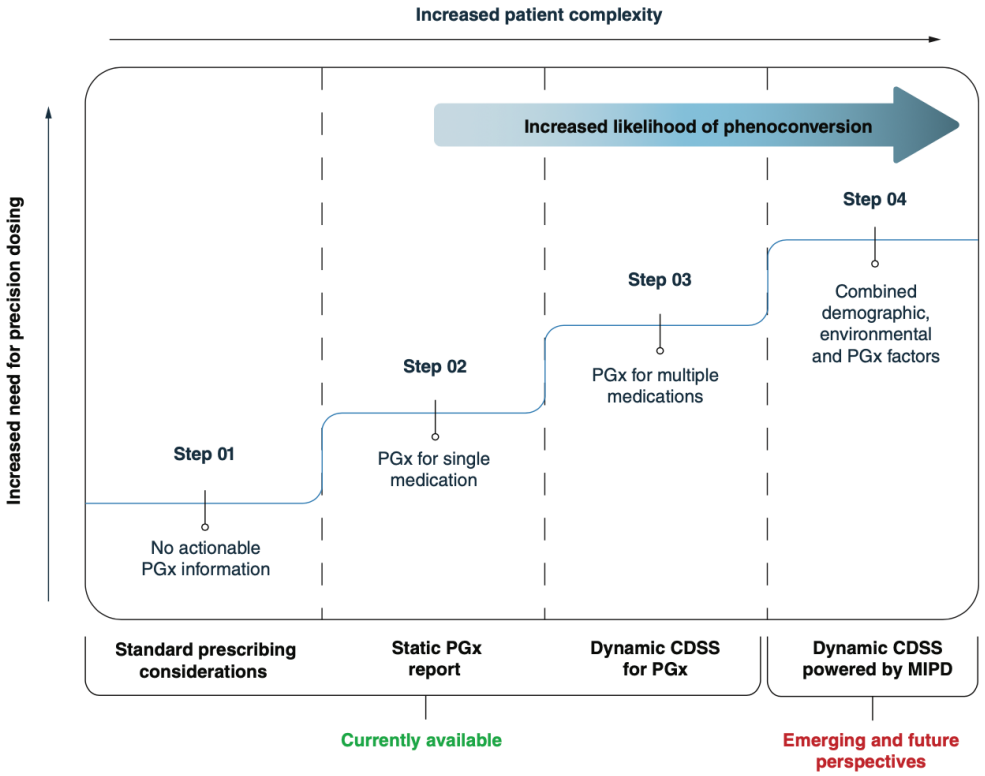


Figuur 6 De workflow ontwikkeld door Gammal et al. voor het noteren van PGx gegevens in het EMD.
PGx: Pharmacogenomics, FDA: Food and Drug Administration, CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments, EHR: Electronic Health Record, CDS: Clinical Decision Support, ADR: Adverse Drug Reaction
Afbeelding afkomstig uit studie van Gammal et al. (156)

Het bredere principe achter de vooruitgang van de CDS werd eveneens onderzocht. Op heden word voornamelijk gewerkt met statische verslagen. Deze verslagen kunnen onmogelijk alle veranderende factoren van een patiënt omvatten die invloed hebben op de fenoconversie van het genotype-voorspelde fenotype. De farmaceut zal daarom een blijvende rol spelen in het interpreteren van deze

interacties. Uiteindelijk zou CDS dynamisch en krachtig genoeg moeten zijn om deze interacties te voorspellen. Dit zou mogelijk gemaakt kunnen worden door middel van "*Model-informed Precision Dosing*" (MIPD). Dit is een koepelbegrip voor toepassingen waarbij a.d.h.v. modellen en simulaties getracht wordt de meest effectieve en veilige medicatie te voorspellen rekening houdend met patiëntgebonden factoren.

Onderstaande figuur 7 geeft de huidige situatie weer gebaseerd op een voorgesteld stappenplan. Aanvankelijk zijn er geen farmacogenetische gegevens beschikbaar om medicatie voor te schrijven (stap 1). Nadien is er wel een gekende GGI aanwezig bij een patiënt en wordt er o.b.v. het statisch verslag of aanbeveling gehandeld bij het voorschrijven (stap 2). Wanneer de complexiteit echter verhoogt door meerdere GGI's, is in de regel CDS ondersteund door een klinisch nazicht omtrent fenoconversie nodig om een accurate beslissing te kunnen nemen (stap 3). Hoe complexer de patiënt en zijn context, hoe groter de kans op fenoconversie en hoe belangrijker de rol van persoonlijke doseringsadviezen. Waar de eerste drie trappen reeds hun weg vinden naar de praktijk, is de laatste en meest complexe stap voorlopig nog theoretisch. Hierbij zou een model rekening kunnen houden met het volledige patiëntendossier (achtergrond, omgevingsfactoren, comorbiditeiten, huidige medicatie en eerder gebruikte medicatie), gekende farmacogenetische resultaten, continu geupdate richtlijnen en dynamische informatie zoals een continu hartritme via een smartwatch (81).



Figuur 7 Schematisch overzicht dat huidige situatie weergeeft o.b.v. de verhouding tussen toegenomen nood tot precisie geneeskunde en de complexiteit van het patiëntendossier.
PGx: Pharmacogenomics, CDSS: Clinical Decision Support Systems, MIPD: Model-Informed Precision Dosing
Afbeelding afkomstig uit studie van Mostafa et al. (81)

Zelfs wanneer de CDS dusdanig accuraat wordt dat deze hiermee rekening kan houden op basis van elementen uit het EMD, mag niet vergeten worden dat de farmaceut nodig zal zijn om deze interacties te onderzoeken en in te schatten voor deze geïmplementeerd kunnen worden in de CDS.

Belangrijk is dat, ongeacht de vorm van implementatie van de CDS, farmacogenetische resultaten gebruikt moeten worden als ondersteuning binnen een *evidence-based* selectie van medicatie en niet als middel om *a priori* selectie van medicatie te maken. Concreet moet PGx dus gebruikt worden om de nauwkeurigheid van farmacotherapie te verhogen, op maat van de patiënt en diens individu-specifieke factoren. Farmacogenetische resultaten geven vaak een schatting van waarschijnlijkheid i.t.t deterministische resultaten. Deze schattingen kunnen verschillen in klinische relevantie. Daarom wordt aangeraden om aanbevelingen van CDS enkel te baseren op GGI's met een hoge graad aan wetenschappelijk bewijskracht die klinische bruikbaarheid aantonen (147). De CPIC deelt de richtlijnen op van A t.e.m. D, waarbij A en B aanduiden dat er verandering van dosage moet gebeuren of een alternatief gekozen moet worden(147). Bij het DPWG wordt een schaal van 0 t.e.m. 4 gebruikt om de kwaliteit van de evidentie aan te duiden waarbij 0 de laagste evidentie weergeeft en 4 de hoogste (170).

Opslag en beheer van resultaten

Op heden wordt de meeste implementatie uitgevoerd doormiddel van typeringen van specifieke genen door het gebruik van een vooraf bepaald panel. Het betreft hier meestal het opzoeken van gekende polymorfismen of mutaties op bepaalde loci. Wanneer echter nieuwe varianten bekend worden, zal ook een nieuwe uitlezing moeten plaatsvinden. Daarom wordt in de toekomst verwacht dat sequencing de standaard wordt binnen (farmaco)genetica (37, 152). De kostprijs van "first generation -" of "Sanger-sequencing" is en blijft hoog. Met de continue verbetering van de sequencing-technologie en ontwikkeling van "next -" of "second generation" sequencing en nu ook "third generation" sequencing zien we kostprijs significant en blijvend dalen. Dit zal verschillende gevolgen hebben. Zo zullen kosten-effectiviteitsstudies nagenoeg irrelevant worden (152). Het genoom van de patiënt zal éénmalig uitgelezen worden en dus een éénmalige kost met zich meebrengen. Door het statische en onveranderlijke karakter inherent aan deze data, zal iedere farmacogenetische bepaling nadien zal dus een analyse zijn van deze reeds bestaande gegevens. Ook dit is een argument voor een preventieve benadering van PGx (37). De data die gegenereerd word zal nieuwe uitdagingen en mogelijkheden met zich meebrengen.

De verschuiving van panel- en exome-analyses naar whole-genome sequencing (WGS) gaat gepaard met een vermenigvuldiging van de hoeveelheid data. Waar de eerste twee resultaten ter groote van respectievelijk 0,15 Gigabyte (GB) en 5GB produceren, geeft WGS 30GB aan data (171). Dit gaat echter over de ruwe data in FastQ formaat. Deze bevat niet alleen de uitgelezen baseparen maar onder andere ook de identificatie van zowel de uitgelezen sequentie als waarmee deze uitgelezen werd en de kwaliteitsscore van de uitlezing met waarschijnlijkheid op fouten voor iedere nucleotide (172). Vanwege de grootte van deze FastQ-bestanden zijn er ook bestandsformaten ontwikkeld waarin enkel de variaties t.o.v. het referentiegenoom worden weergegeven. Dit zijn de VCF-

bestanden. Hoewel deze reeds beduidend kleiner zijn, kunnen deze voor WGS nog steeds 1GB benaderen in grootte (173). FastQ-bestanden worden vaak echter ook opgeslagen. Deze bieden bijvoorbeeld de mogelijkheid voor onderzoekers om de reproduceerbaarheid van onderzoeken na te gaan, tot eigen conclusies te komen of de oorspronkelijke data te analyseren met nieuwe toepassingen en algoritmes (174). Er worden dus reeds systemen ontworpen om deze data op te slaan, maar deze zullen dus voorzien moeten worden op WGS.

De voorbije jaren is de emancipatie van de patiënt steeds belangrijker geworden binnen de medische sector. Een belangrijk voorbeeld hiervan is de evolutie naar *Shared Decision Making*. De patiënt kan diens voorkeuren aangeven en waarden en normen mee laten wegen in het maken van beslissingen. De NHS beschrijft dit daarom ook als een sleutelelement van universele gepersonaliseerde geneeskunde (175). Een ander voorbeeld van deze emancipatie is ook de toegang tot zijn of haar eigen resultaten die de patiënt heeft via platformen als Cozo. Dat dit voor farmacogenetica ook geldt, is hier een logisch gevolg van (113). De manier waarop patiënten deze resultaten kunnen raadplegen en delen varieert echter. Het eerder beschreven MSC-system is een voorbeeld waarbij de patiënt zelf de data kan bijhouden en kan delen wanneer gewenst. Hoewel de data door het laboratorium worden opgeslagen, deelt de patiënt de resultaten door de gekregen QR-code te laten scannen. Voor de meest vlotte implementatie van PGx worden de resultaten echter geïntegreerd in het EMD en zijn deze bruikbaar voor de bestaande voorschrijfmodules (37, 156). Dit is bij PGx des te meer het geval. Omdat de data statisch is van aard en voor de rest van het leven van de patiënt onveranderd blijft, is deze dus ook blijvend relevant voor beslissingen rondom het beleid van de patiënt. Hoewel deze integratie in het EMD voor de individuele ziekenhuisgroepen in de VS dus het geval is, is deze data vaak niet bruikbaar bij andere ziekenhuizen in het land (156). Dit is het gevolg van het ontwikkelen van eigen software binnen iedere individuele ziekenhuisgroep. Om niet beperkt te worden door de locatie van afname voor het gebruik van de genetische data worden ook centrale oplossingen ontwikkeld voor de opslag hiervan. Deze bieden de mogelijkheid tot het maken van een digitale biobank. Dit zal vervolgens grootschalige retrospectieve studies mogelijk maken zoals reeds gedaan wordt bij de huidige biobanken, maar zal ook een verandering in denken vragen binnen het wetenschappelijk onderzoek. De data zijn reeds verzameld, computationele modellen moeten daarom enkel de data mijnen door middel van routine en reproduceerbare protocollen om een hypothese te beantwoorden. Op deze manier kunnen ook de genomen onderling vergeleken worden om de frequenties van polymorfismen en mutaties accurater te verkrijgen evenals het ontdekken van nieuwe varianten (176).

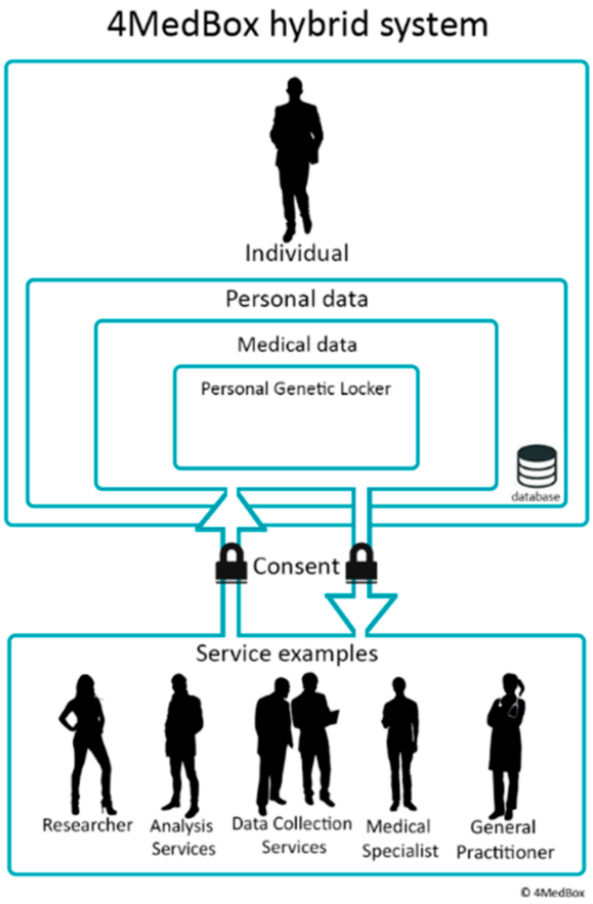
Een andere uitdaging bij farmacogenetische data, en punt van controverse, is het inherent kenmerk van deze gegevens dat anonimiseren en tegelijk de informatie intact houden niet mogelijk is. Enerzijds is de informatie nodig om medische zorg toe te dienen of onderzoek te verrichten, anderzijds is de informatie rechtstreeks verbonden met een individu en valt deze onder de *General Data Protection Regulation* (GDPR). Vanuit de bio-informatica werd het concept van de genetische locker voorgesteld, gebaseerd op FAIR principles. Dit staat voor *Findable, Accessible*, *Interoperable* en *Reusable*. Deze locker is een plek waar, zoals de naam reeds impliceert, de genetische data veilig opgeslagen kan worden. Een interessant concept is de “personal health train” op basis van de FAIR principes. Hierbij kan de data wel gelezen maar niet verplaatst worden. Voorwaarden vastgelegd in

de metadata (de data die informatie geeft over de opgeslagen data) laten analyseverzoeken wel of niet toe. De analyse vindt dan plaats in deze veilige locatie en niet identificeerbare resultaten kunnen deze omgeving verlaten. Onderzoekers kunnen op deze manier verschillende lockers bezoeken en data vergelijken. Individuen kunnen in deze veilige omgeving wel hun eigen data raadplegen en toestemming geven of intrekken om deze te delen met zorgverleners. Binnen het concept van de genetische locker zijn er nog twee mogelijkheden. Een eerste mogelijkheid is een gedecentraliseerde oplossing waarbij de patiënt zelf kiest waar de data wordt opgeslagen. De tweede is een gecentraliseerde oplossing waarbij een instituut de data opslaat en beheert voor het individu. Dit kunnen onderzoeksinstellingen, overheden of privébedrijven zijn. Een praktische uitwerking van de eerste mogelijkheid is het 4MedBox systeem. Het individu is hier het startpunt aan wie verschillende diensten worden aangeboden door bv artsen, farmaceuten, onderzoekers, etc. De genetische data staat centraal en de metadata (in dit geval klinische beslissingen, richtlijnen, notities, verslagen, etc.) worden opgeslagen met een directe correlatie tot de data van het individu. Het individu kiest dan zelf wie hier toegang tot heeft en wie niet (177). Figuur 8 geeft een schematische voorstelling van deze toepassing weer.

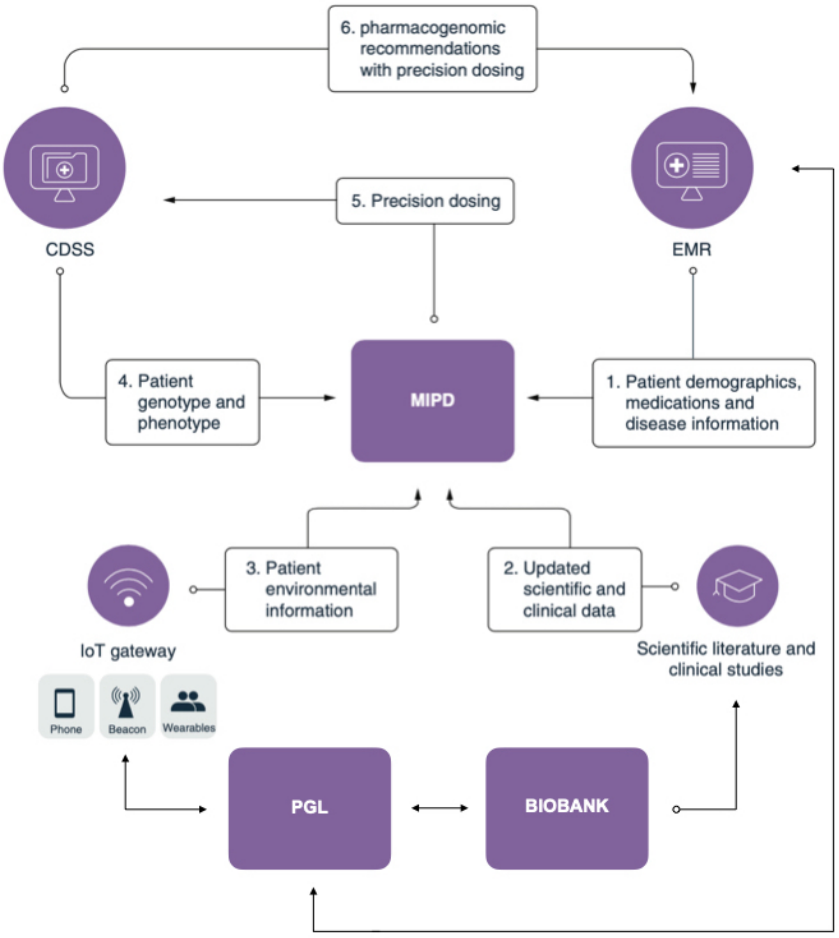
Biobanken sluiten zich aan bij een centraliseerde benadering en worden vooral voor onderzoeksdoeleinden gebruikt. De UK Biobank bevat op heden genetische gegevens van 500.000 individuen met WGS data van 200.000 van deze personen. Deze data werd reeds gebruikt om aan te tonen dat 99,5% van de populatie risico had op een atypische respons voor minstens 1 van de 14 geteste geneesmiddelen met CPIC-richtlijnen (155). Ook de eerder genoemde biobank van Estland bevat van 3000 deelnemers WGS data. Deze data werd ook reeds gekoppeld aan levensstijl en genealogische gegevens (178). Estland ging echter nog een stap verder. Zij ontwikkelden e-Estonia. Dit wordt omschreven als een digitale samenleving en is een platform om overheidsgerelateerde zaken digitaal te regelen. Een belangrijk aspect hiervan is het e-health platform. Dit is een overkoepelend EMD waar de verscheidene programma's van zorgverleners en ziekenhuizen data uit kunnen lezen van de patiënt en naar kunnen uploaden (179). In Nederland is ook reeds een digitaal platform ontwikkeld, genaamd het "Landelijk Schakelpunt" (LSP), waar de genetische data van een persoon opgeslagen kan worden. Enkel na *informed consent* van de patiënt kan dit gebruikt worden en kunnen er resultaten gedownload worden in het EMD van de hulpverlener (152).

Daarnaast zou deze genetische informatie ook aangevuld kunnen worden met wat beschreven wordt als "Real World Data" (RWD). De EMA definieert RWD als een verzamelterm voor "routinematige verzamelde gegevens die verband houden met de patiënt zijn gezondheidsstatus of toediening van gezondheidszorg van een variëteit aan bronnen buiten klinische studies (180). Enkele voorbeelden hiervan zijn gegevens uit het EMD, gegevens van smart-toestellen, patiënt-gerapporteerde uitkomsten, … Helaas bereikt deze data nooit eerstelijns zorgmedewerkers aangezien er geen mechanismen zijn om deze data, verzameld door de patiënt, op te slaan en er is ook geen geïntegreerd mechanisme om deze data te zien, interpreteren en te delen met een zorgverlener (177). Nochtans bieden deze RWD en biobanken een unieke kans om voldoende grote datasets te verkrijgen die statistisch significante resultaten produceren na analyse. Zo kunnen predictieve en stratificatie modellen gemaakt worden met voldoende precisie voor klinisch besliskundige ondersteuningstoepassingen die zo ook bijdragen aan gepersonaliseerde geneeskunde (162, 181).

Ook de eerder aangehaalde NorthShore groep investeerde in een biobank voor onderzoek, de *Genomic Health Initiative* (GHI). Hiermee wordt translationeel onderzoek uitgevoerd aan de hand van de intersectie tussen het EMD en genetische gegevens van meer dan 30.000 DNA-stalen (143). De toepassingen die persoonlijke genetische lockers, biobanken en het verzamelen van RWD met zich meebrengen laten de noodzaak van deze infrastructuur zien voor de gepersonaliseerde geneeskunde. Onderstaande figuur 9 geeft een schematische voorstelling van de interactie tussen de mogelijke data en eerder beschreven CDS, MIPD en het EMD.



Figuur 8 Schematische voorstelling van de 4MedBox genetische locker en de interactie tussen het individu en zorgverleners. Afbeelding afkomstig uit studie van Overkleeft et al. (177)



Figuur 9 Overzicht tussen de verschillende partijen en interacties die hierdoor ontstaan.Gebaseerd op grafiek uit Mostafa et Al en verder aangevuld (81). PGL: Personal Genetic Locker, IoT: Internet of things, MIPD: Model-informed Precision Dosing, CDSS: Clinical Decision Support System, EMR: Electronic Medical Record

Discussie

Binnen de eerste lijn kan het meest complete beeld van een patiënt geschetst worden. Nu de geneeskunde meer en meer evolueert naar een gepersonaliseerd model waar data maximaal geïntegreerd en gebruikt kan worden, kan dit complete beeld van de patiënt nuttiger zijn dan ooit. Huisartsen betrekken bij het implementeren van farmacogenetische toepassingen en het teachen van patiënten en andere zorgverleners zorgt voor een bredere kijk binnen het volledige vakgebied. Het samenwerken met de eerste lijn aan studies of via de eerste lijn bijkomende informatie aan patiënten omtrent een studie of resultaten communiceren verhoogt de participatiegraad (182)

Diversiteit

Landen met meer beperkte financiële middelen vertonen over het algemeen een lagere output van farmacogenetische data (103). Het opzetten van grotere, internationale studies kan landen betrekken die zelf niet de middelen hebben om toe te wijzen aan dit onderzoek.

Het erkennen van structurele oorzaken voor de verschillen tussen onderzoeksgroepen is essentieel om deze aan te kunnen pakken (106). Een belangrijk obstakel is dat veel ondergerepresenteerde populatiegroepen een bepaalde argwaan vertonen naar genetisch onderzoek toe. Specifieke gemeenschappen op gemeenschapsniveau betrekken, door bijvoorbeeld met lokale hoogstaande personen binnen een gemeenschap samen te werken, kan voor een verhoogde participatie in studieverbanden zorgen (183, 184). Door in eenvoudige taal uit te lichten wat de opzet en mogelijke (voordelige) gevolgen een studie kan hebben kan de participatiegraad verhogen (185). Het betrekken van gemeenschappen in studieparticipatie stimuleert ook toekomstige onderzoekskansen en kan waardevolle feedback opleveren (183). Een voorbeeld van deze aanpak is het *Translational Approaches to Personalized Health* (TAPH) team in de VS waar men de frequentie van *actionable variants* in de ondervertegenwoordigde groep van oudere Afro-Amerikanen onderzoekt (186).

Het ontvangen van de resultaten als deelnemer is een van de belangrijkste voorwaarden of redenen tot deelname aan genetische studies. De angst voor discriminatie door verzekeringsmaatschappijen is voor velen dan weer een reden om niet deel te nemen, hoewel dit vaak tegen te gaan is door het principe van geheimhouding te garanderen (187).

Het beleidsmatig integreren van regiogebonden genpanels, zoals eerder werd aangehaald, is zinvol op een breed populatieniveau maar toont zijn beperkingen op een individueel niveau in een populatie die steeds diverser wordt door onder andere immigratie (188). Het *pharmacoequity* concept gaat dus breder dan het erkennen van onderbelichte populaties voor verder onderzoek maar dient ook te waken op de juiste herkenning van de noden van het individu.

Teststrategieën en randvoorwaarden

Genomische variabiliteit is een fundamenteel aspect van de humane biologie, en de farmacogenetische wetenschap baseert zich op de stelling dat deze diversiteit de respons op medicatie beïnvloedt. Het enthousiasme in de medische wereld suggereert een paradigmaverschuiving naar een meer gepersonaliseerde of doelgerichte geneeskunde met het potentieel de gezondheidszorg te transformeren van een populatiegebaseerd naar een meer op maat gemaakt ziektemanagement. Het gedachtegoed is veelbelovend en wereldwijd worden studies opgezet om de farmacogenetische testen klinisch te implementeren in de routinezorg. Echter zijn er nog een aantal obstakels die een vlotte integratie verhinderen (12).

Gezien het inefficiënt karakter van het gen per gen screenen, waarbij de resultaten vaak nog niet aanwezig zijn op het moment dat men therapeutische beslissingen moet nemen, toont onze literatuurzoektocht aan dat er een trend is naar een preëmptieve setting met genpanelgebaseerde testen, gestimuleerd door de resultaten van de PREPARE-studie van het U-PGx consortium, waarbij een derde minder ongewenste effecten werd aangetoond in de arm met een behandeling gebaseerd op het genetisch profiel (125). Ondanks dat deze studie als eerste grootschalige prospectieve gerandomiseerde studie evidentie geeft voor preëmptieve genpanel testing, blijven er nog openstaande vragen met betrekking tot de kosteneffectiviteit, de invloed van polyfarmacie, de extrapolatie van de geteste farmacogenetische richtlijnen bij niet-Europese populaties (cfr. supra) en de rol van zeldzame farmacogenetische varianten die niet opgepikt worden door de courante genotyperingstechnologieën (115). Er zijn veel factoren die de kostenfficiëntie beïnvloeden, zoals de prevalentie van bepaalde genvarianten in de populatie, de accuraatheid van een test, en de kostprijs van het testen zelf. De vraag wordt terecht gesteld of men hierop moet wachten, of indien men al kleine interventies kan doen, zoals de *DPYD*-screening in de oncologie voor fluoropyrimidine chemotherapieopstart (118). Het onderzoek naar nieuwe geneesmiddel-geninteractieparen gaat verder, alsook de onderzoeken naar optimalisatie van de screeningstechnologieën, waardoor resultaten steeds opnieuw kunnen geherevalueerd worden naarmate meer interactieparen en varianten gekend zijn.

Qua terugbetaling zijn de huidige indicaties beperkt en vaak onder strikte voorwaarden, dikwijls kandidaatgengebaseerd en in reactieve setting. Er is nog geen uniform of gestandaardiseerd genpanel, noch een klinische richtlijn om farmacogenetisch onderzoek aan te vragen. De patiënt met vragen zoekt zijn heil op het internet, waar DTC testen heel gemakkelijk toegankelijk zijn. Het juridisch kader omtrent wetgeving en privacy is een lappendeken van wetten op nationaal, internationaal of Europees niveau, in de hoop dat dit voorlopig de lading dekt (114). Toch zijn er nog mazen in het net, waar onder andere de commerciële bedrijven tussenuit glippen. De testen worden als medisch hulpmiddel beschouwd, en niet als medische dienstverlening, waardoor veel verantwoordelijkheid, zoals nood aan medische supervisie en genetische opvolging, wegvalt (114). Deze kunnen op hun plaats zijn indien er toevalsbevindingen zijn, zoals bijvoorbeeld positief testen op een E4-variant van het apolipoproteïne die enerzijds geassocieerd is met een gedaalde respons op statines, maar ook met een verhoogd risico op de ziekte van Alzheimer (12). Vaak zijn patiënten niet voldoende geïnformeerd over waarmee ze toestemmen en zijn er nog veel onduidelijkheden over

wat met hun data gebeurt. Op het vlak van genetische discriminatie is er in de VS geen dekking voor levens-, arbeidsongeschiktheids- en langdurige zorgverzekeringen. Er mag geen onderscheid gemaakt worden door de werkgever op basis van het genetisch profiel, doch telt deze wet pas bij een bedrijf vanaf 15 medewerkers (126).

Er is een exponentiële toename aan commerciële bedrijven die DTC testen aanbieden aan het grote publiek, waardoor de druk opgevoerd wordt om een specifiek wettelijk kader inzake privacy en terugbetaling op te stellen. Om farmacogenetische screening te implementeren in het gezondheidszorgsysteem hebben beleidsmakers kosteneffectieve studies nodig, om een juridisch en veilig kader te ontwikkelen. De PREPARE-studie gaf een eerste aanzet, maar meer onderzoek is nodig (125). Het is dan ook de vraag of het ethisch verantwoord is een gerandomiseerde gecontroleerde studie te organiseren met medicatie waarbij er ernstige toxische effecten kunnen optreden.

Toch is er enige scepsis over de meerwaarde van farmacogenetische testing te standaardiseren. Men stelt zich de vraag indien we niet te overenthousiast zijn over dit snel evoluerende onderzoeksterrein richting gepersonaliseerde geneeskunde. Studies tonen aan dat een heel groot aandeel van de populatie drager zou zijn van minstens één *actionable* variant, maar de terughoudende vraag stelt zich welk aandeel van de patiënten baat zal hebben van die ene variant gedurende de levensloop. Eveneens wordt de vraag gesteld naar de penetrantie van die bepaalde genvarianten (189). Zo kunnen twee patiënten met eenzelfde genotype significant verschillende modificaties op het post-transcriptioneel, post-translationeel of epigenetisch niveau dragen, met bijgevolg een andere impact op de DNA-eiwitactiviteit as, waardoor er interindividueel verschillende (metabolizer)fenotypes mogelijk zijn voor eenzelfde variant. Farmacogenetische testing geeft dus een mogelijke inschatting van het fenotype, maar geeft nooit met absolute zekerheid de reactie weer (12).

De beschikbare genpanels bevatten frequent te veel medicatiesoorten, vaak gegroepeerd per klasse of per medische specialisatie. De geselecteerde varianten zijn niet alle varianten voor een bepaald gen, en niet altijd volgens de gecureerde richtlijnen, wat de klinische significantie niet altijd helder maakt en een vals gevoel van veiligheid of anderzijds net onnodige stress induceert. Als het labo dus de resultaten van de verschillende geteste genen combineert, kan het gebeuren dat de aanbevelingen niet altijd matchen met de bestaande nationale of internationale farmacogenetische richtlijnen. Bovendien worden in geval van comedicatie geneesmiddeleninteracties typisch niet geïncludeerd in de resulterende aanbevelingen (39). Het risico bestaat erin dat patiënten met een commercieel geanalyseerd rapport bij de huisarts komen, die vaak de kennis en training niet bezit om duidelijkheid te scheppen omtrent de resultaten. Bovendien sluipt het gevaar erin dat de huisarts de resulterende aanbevelingen blind volgt, zonder aandacht te geven aan de nuances die CPIC vermeldt bij de richtlijnen (voordelen en risico's voor patiënt, correct gebruik van genetische testen). Artsen kunnen mogelijks een gevestigd en goedwerkend behandelingsplan onnodig aanpassen door de aanbevelingen letterlijk te nemen (189). Polasek et al. ontwikkelde een *Pharmacogenomics Benefit Score* tool om voorschrijvende artsen te begeleiden in de keuze om farmacogenetische testen bij een bepaalde patiënt al dan niet aan te vragen (190). In Nederland adviseert men eveneens

om bij ongewenst of bij uitblijven van effect eerst andere mogelijke oorzaken te overwegen, zoals therapietrouw, interacties (al dan niet met voeding en/of rookgedrag) en aanwezige comorbiditeiten. Omzetten naar een ander geneesmiddel, de dosering aanpassen of de geneesmiddelplasmaspiegel bepalen kan in deze situaties een alternatief voor farmacogenetisch onderzoek zijn. (112)

De onduidelijkheden op ethisch vlak omtrent patiënt autonomie, informed consent en het risico op genetisch determinisme maakt dat er nood is aan een transparante communicatie naar patiënten toe omtrent de implicaties van hun genetische resultaten op behandelingsbeslissingen, met respect voor hun recht op geïnformeerde toestemming. Gezien de gevoelige aard van dergelijke gegevens is de garantie van de privacy en het beschermen tegen onrechtmatige toegang van het grootste belang om op deze manier het risico op genetische discriminatie inzake tewerkstelling, verzekeringskwesties en maatschappelijke stigmatisering op basis van genetische aanleg te minimaliseren (127).

Multidisciplinaire implementatie

Onderzoek laat ons zien dat er meer dan één manier is om PGx toe te passen in de eerste lijn. Verschillende landen hebben verschillende modellen ontwikkeld passend in hoe de plaatselijke gezondheidszorg gestructureerd en gefinancierd is. Er werd aangetoond dat implementatie zowel mogelijk is met een farmaceut als centraal persoon, als met de arts centraal. De juiste vraag lijkt echter niet wie er centraal staat, maar wel hoe de taken het best verdeeld kunnen worden in een vakgebied dat hoe dan ook multidisciplinair zal zijn. De farmaceut/apotheker komt naar voren als de specialist betreffende PGx en de daarbij horende complexiteit en diversiteit aan resultaten. De huisarts speelt daarentegen al een centrale rol om de verschillende medische en paramedische disciplines van de gezondheidszorg te coördineren rond de patiënt. Zo is deze ook verantwoordelijk voor het globaal medisch dossier van een patiënt. Gelijkaardig bij andere diagnostische onderzoeken en verwijzingen is de huisarts het aanspreekpunt waar o.b.v. *shared decision-making* besloten wordt om wel of niet verder onderzoek te laten uitvoeren. Dat de arts daarom in staat zal moeten zijn om patiënten met mogelijk GGI's te herkennen lijkt daarom bijna een zekerheid. Deze taakverdeling moet echter geen harde scheiding tussen de twee disciplines zijn. Net zoals de verantwoordelijkheid voor het medicatieschema reeds gedeeld wordt door arts en apotheker, kan ook het herkennen van patiënten die baat hebben bij PGx een gedeelde verantwoordelijkheid zijn.

In de huidige organisatie van de Belgische gezondheidszorg is er voor de meeste onderzoeken een verwijzingsattest van een verwijzer nodig, zeker indien de patiënt terugbetaling zou willen genieten. Patiënten kunnen bijvoorbeeld geen beeldvorming of kinesitherapie krijgen zonder eerdergenoemd attest. In de huidige situatie mogen kinesitherapeuten, die vaak een minstens even kwalitatief diagnostisch onderzoek kunnen uitvoeren van het bewegingsstelsel als een (huis)arts, enkel therapie verlenen na aflevering van een attest van een arts. Hoewel dit een andere discussie is, kunnen we wel verwachten dat de farmaceut vermoedelijk afhankelijk zal blijven van een arts die de patiënt doorverwijst voor farmacogenetisch onderzoek, ook al is deze vermoedelijk beter in staat indicaties te identificeren. Het aanpassen van medicatieschema's op basis van farmacogenetische resultaten zal hoogstwaarschijnlijk ook een verantwoordelijkheid van de arts zijn in België. Door de

reeds bestaande taakverdeling in België kunnen we verwachten dat de arts PGx dus zal voorschrijven voor de patiënt om hiervoor terugbetaling te krijgen, waarna een staal afgenomen kan worden. Hoewel er in de huisartsenpraktijk reeds verscheidene stalen afgenomen worden, zou dit bijvoorbeeld ook in de apotheek kunnen. Op deze manier is er reeds een farmaceut betrokken die de resultaten kan opvolgen en noteren samen met de huisarts. Interpretatie kan dan zowel door een farmaceut van het laboratorium gebeuren, als die van de apotheek. Men kan zich de vraag stellen of er dan overwogen moet worden om, gelijkaardig aan Nederland, patiënten zich in te laten schrijven bij een "vaste" apotheek. Een derde optie waar in studies mee gewerkt werd is dat de patiënt een afname set aan huis geleverd krijgt voor staalafname. Ook dit is een optie in België

Net zoals in Nederland zijn de softwarepakketten voor huisartsen en apotheken in België geavanceerd en goed ontwikkeld. Op heden is het nog niet mogelijk om farmacogenetische resultaten gecodeerd te noteren in het dossier als huisarts. De literatuur vermeldt dit echter herhaaldelijk als belangrijk of zelfs noodzakelijk voor implementatie. De bestaande classificatiesystemen zullen uitgebreid moeten worden om dit mogelijk te maken. Dit zal ook essentieel zijn als in tweede tijd de bestaande voorschrijfmodules uitgebreid worden om rekening te houden met de farmacogenetische resultaten van de patiënt. Het ontwikkelen van de voorschrijfmodules wordt gedaan door de ontwikkelaars van de gebruikte softwarepakketten. De vraag is dan of dit overgelaten moet worden aan de vrije markt van de concurrerende bedrijven en/of de overheid dit moet stimuleren of ondersteunen.

Patiëntgegevens

De organisatie van de gezondheidszorg in België heeft een belangrijke invloed op hoe deze geleverd wordt en dus ook voor PGx als dit geïmplementeerd wordt. België heeft een publieke zorgsector met een "*single payer*" systeem. Concreet betekent dit dat de overheid de enige betaler is, naast de eigen inbreng, van medische kosten en dit doet met geld verworven door middel van belastingen (191). Dit zal uiteraard van invloed zijn voor de terugbetaling van farmacogenetische testen voor de patiënt. Deze financiering van de gezondheidszorg heeft echter ook invloed op hoe de onderliggende infrastructuur ontwikkeld kan worden. In deze financieringsmodellen zijn overheden vaak de ontwikkelaars van achterliggende infrastructuur waar verschillende partners in de zorgverlening hun individuele systemen op voortbouwen. Dit in tegenstelling tot de VS waar individuele ziekenhuisgroepen eigen systemen ontwikkelen die vaak niet compatibel zijn. Er werden vanuit de verschillende overheden in België reeds gezondheidsplatformen ontwikkeld zoals e-Health en Vitalink. Ook werden er vanuit universitaire ziekenhuizen ook reeds applicaties ontwikkeld waar de patiënt en andere artsen toegang kunnen krijgen tot resultaten en verslagen uit het verleden. Voorbeelden hiervan zijn CoZo en NexuzHealth. Vitalink laat op heden reeds toe om gecodeerde data uit te lezen en rechtstreeks te integreren in het EMD van de huisarts (192). Dit wordt op heden reeds gebruikt bij vaccinaties, medicatieschema's en een samenvatting van het dossier. Deze *Summarized Electronic Health Record* of "Sumehr" wordt door de huisarts opgesteld en kan uitgelezen worden door andere artsen. Ook andere zorgverleners kunnen deze uitlezen, maar enkel de voor hen relevante delen. Farmacogenetische resultaten zouden hier mogelijks ook gebruik van kunnen maken. Een Sumehr bevat op heden reeds de belangrijkste informatie zoals risicofactoren

en allergieën, vaccinaties, huidige medicatie, etc. Hier kunnen ook klinisch relevante farmacogenetische resultaten aan toegevoegd worden. Vitalink zou dan alle geanalyseerde resultaten kunnen bevatten en het Sumehr bijvoorbeeld enkel de klinisch relevante. Beiden zouden dan bijvoorbeeld door artsen en apothekers gezien kunnen worden. Op deze manier zal bij een ziekenhuisopname de data beschikbaar zijn indien nieuwe medicatie opgestart moet worden en kan de ziekenhuisapotheek dit integreren in medicatienazichten, maar ook de apotheek waar de patiënt in de eerste lijn zijn medicatie verkrijgt. In platformen zoals CoZo of Nexuzhealth kunnen de verslagen van de farmacogenetische bepalingen opgenomen worden om na te lezen door arts en patiënt indien nodig. Al deze platformen zijn enkel toegankelijk na geïnformeerde toestemming van de patiënt en aanwezigheid van een therapeutische relatie. Deze wordt op heden geverifieerd door de unieke gegevens op de identiteitskaart van de patiënt. Op de meeste van deze digitale platformen kan de patiënt ook zelf zien wie er toegang heeft en deze intrekken indien gewenst (193).

Met het oog op de toekomst is de Vlaamse overheid persoonlijke datakluizen aan het ontwikkelen. Deze passen binnen een groter project om opslag en uitwisselen van data mogelijk te maken voor inwoners van Vlaanderen en de bedrijven en diensten waar zij mee interageren. De persoonlijke datakluizen moeten mensen toelaten te kiezen met wie ze welke data delen (194). Ook medische gegevens moeten zo op een veilige manier gedeeld kunnen worden door de patiënt, een essentieel aspect bij PGx.

Conclusie

Ondanks dat er nog obstakels overwonnen moeten worden voor de implementatie van PGx in België en wereldwijd, liggen er reeds fundamenten op het vlak van infrastructuur om dit mogelijk te maken. Er is echter geen gouden standaard of één juiste manier om PGx te implementeren. Er zijn in verschillende landen reeds initiatieven opgestart om de integratie in het gezondheidszorg-systeem te vergemakkelijken, maar dit heeft nog altijd wat voeten in de aarde. Dankzij de snel evoluerende sequencing technologieën komt deze aanpak van gepersonaliseerde geneeskunde dichterbij, maar er is nog werk aan de juiste omkadering, zoals een uniform wettelijk vastgelegde bescherming voor privacy van genetische data, gepaste terugbetalingsinitiatieven en een correcte integratie in het medisch dossier van de patiënt. Belangrijk is dat er de komende jaren aan parallelle vooruitgang wordt gedaan op de nodige vlakken (opleiding, beleid, taakverdeling, …) om PGx tot bij de patiënt te krijgen. Welke vorm dit uiteindelijk ook aanneemt, het staat vast dat het een multidisciplinaire samenwerking wordt met huisarts en farmaceut op de voorgrond.

Abstract

Farmacogenetica richt zich op de interactie van het genetisch profiel van een individu en de effectiviteit, veiligheid en de tolereerbaarheid van een farmacotherapeutische interventie/ geneesmiddel. Over de jaren heen is er heel wat vooruitgang geboekt in het ontrafelen van de complexe genetische architectuur die het metabolisatieproces, transport en doelwitten van een geneesmiddel reguleren. Deze zijn een basis geweest om medicamenteuze therapie te personaliseren, met het doel het therapeutisch effect te optimaliseren en het risico op (toxische) bijwerkingen te minimaliseren. Op deze manier wil men evolueren van de traditionele "o*ne-size-fits-all*" aanpak naar een therapie op maat van de patiënt. Met de opkomst van *high-throughput genotyping* technologieën is de kennis rond farmacogenetica exponentieel toegenomen, en biedt deze een waaier aan potentiële toepassingen in de klinische praktijk.

Er wordt getracht een overzicht te geven over de huidige stand van zaken betreffende de implementatie van farmacogenetische testen in de routinezorg, vanuit het standpunt van de huisarts. De thesis onderzocht de toepassingsdomeinen op geleide van een voorbeeldenzym CYP2D6 en mogelijke teststrategieën, de rolverdeling van zorgverleners, wat er met de resulterende data gebeurt (opslag, besliskundige ondersteuning) en de randvoorwaarden zoals bescherming van de privacy en terugbetalingsmodaliteiten.

In deze masterproef werd in een samenwerking van drie onderzoekers getracht de huidige stand van zaken omtrent de klinische implementatie van farmacogenetica in kaart te brengen, door middel van een literatuurstudie in de databanken PubMed en Google Scholar.

Het CYP2D6 enzyme speelt een rol in de metabolisatie van minstens 20-25% van de beschikbare geneesmiddelen, vnl in psychiatrische, cardiologische en oncologische context. Belangrijke aandachtspunten bij farmacogenetische interpretatie en toekomstperspectieven zijn het concept van fenoconversie en de hiaten binnen de kennis over genetische diversiteit in onze multiculturele wereld. Zowel het versnipperd landschap qua juridisch kader inzake bescherming van de gegevens en terugbetalingsmodalteiten, als duidelijkheid over de toegewezen verantwoordelijkheden bij zorgverleners worden besproken. Implementatie werd in verchillende studies aangetoond haalbaar te zijn. De resulterende data kunnen aangewend worden voor klinische besliskundige ondersteuning alsook worden opgeslaan in biobanken voor verder onderzoek of nieuwe analyses. Belangrijk is dat de patiënt kiest wie er toegang krijgt.

Er is echter geen gouden standaard of één juiste manier om PGx te implementeren. Ondanks dat er nog obstakels overwonnen moeten worden voor de implementatie van PGx in België en wereldwijd, liggen er reeds fundamenten op het vlak van infrastructuur om dit mogelijk te maken. Welke vorm dit uiteindelijk ook aanneemt, het staat vast dat het een multidisciplinaire samenwerking wordt met de huisarts en farmaceut op de voorgrond.

Bibliografie

1. Bouvy J DBM, Koopmanschap M. . Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. Drug Safety. 2015;38(5):17.
2. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. Drug safety. 2006;29(5):385-96.
3. Wang CW, Preclaro IAC, Lin WH, Chung WH. An Updated Review of Genetic Associations With Severe Adverse Drug Reactions: Translation and Implementation of Pharmacogenomic Testing in Clinical Practice. Frontiers in pharmacology. 2022;13:886377.
4. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. Anal Bioanal Chem. 2008;392(6):1093-108.
5. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. Drug metabolism reviews. 2009;41(2):89-295.
6. Van Driest SL, Shi Y, Bowton EA, Schildcrout JS, Peterson JF, Pulley J, et al. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. Clinical pharmacology and therapeutics. 2014;95(4):423-31.
7. Kimpton JE, Carey IM, Threapleton CJD, Robinson A, Harris T, Cook DG, et al. Longitudinal exposure of English primary care patients to pharmacogenomic drugs: An analysis to inform design of pre-emptive pharmacogenomic testing. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(12):2734-46.
8. Groessl EJ, Tally SR, Hillery N, Maciel A, Garces JA. Cost-Effectiveness of a Pharmacogenetic Test to Guide Treatment for Major Depressive Disorder. J Manag Care Spec Pharm. 2018;24(8):726-34.
9. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, Van Driest SL. Pharmacogenomics. Lancet (London, England). 2019;394(10197):521-32.
10. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? The pharmacogenomics journal. 2017;17(5):395-402.
11. Denny JC, Collins FS. Precision medicine in 2030-seven ways to transform healthcare. Cell. 2021;184(6):1415-9.
12. De Pauw A, Martinet W, Theuns D, Vandeven K, De Loof H. Farmacogenetische tests in de Belgische zorg:(hoe) beginnen we eraan? Tijdschrift voor geneeskunde/Nederlandstalige medische fakulteiten in België-Leuven, 1966-2020. 2021;77.
13. Rigter T, Jansen ME, de Groot JM, Janssen SWJ, Rodenburg W, Cornel MC. Implementation of Pharmacogenetics in Primary Care: A Multi-Stakeholder Perspective. Front Genet. 2020;11:10.
14. Robinson J. Everything you need to know about the NHS genomic medicine service. Pharm J. 2020;2(2).
15. Journal TP. Everything you need to know about the NHS genomic medicine service Online2021 [15/05/2022]. Available from: https://pharmaceutical-journal.com/article/feature/everything-you-need-to-know-about-the-nhs-genomic-medicine-service.
16. Houwink E, Rigter T, Swen JJ, Cornel MC, Kienhuis A, Rodenburg W, Weda M. Pharmacogenetics in primary health care: implementation and future expectations. Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde. 2015;159:A9204-A.
17. Rafi I, Qureshi N, Lucassen A, Modell M, Elmslie F, Kai J, et al. 'Over-the-counter' genetic testing: what does it really mean for primary care? Br J Gen Pract. 2009;59(561):283-7.
18. Patrinos GP, Baker DJ, Al-Mulla F, Vasiliou V, Cooper DN. Genetic tests obtainable through pharmacies: the good, the bad, and the ugly. Hum Genomics. 2013;7(1):17.
19. Peruzzi E, Roncato R, De Mattia E, Bignucolo A, Swen JJ, Guchelaar HJ, et al. Implementation of pre‐emptive testing of a pharmacogenomic panel in clinical practice: Where do we stand? British Journal of Clinical Pharmacology. 2023.
20. PharmgKB. Clinical Guideline Annotations Online2024 [updated 21/04/202416/04/2024]. Available from: https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations.
21. Shekhani R, Steinacher L, Swen JJ, Ingelman-Sundberg M. Evaluation of Current Regulation and Guidelines of Pharmacogenomic Drug Labels: Opportunities for Improvements. Clinical pharmacology and therapeutics. 2020;107(5):1240-55.
22. Iversen DB, Andersen NE, Dalgård Dunvald AC, Pottegård A, Stage TB. Drug metabolism and drug transport of the 100 most prescribed oral drugs. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2022;131(5):311-24.
23. Wang B, Yang LP, Zhang XZ, Huang SQ, Bartlam M, Zhou SF. New insights into the structural characteristics and functional relevance of the human cytochrome P450 2D6 enzyme. Drug Metab Rev. 2009;41(4):573-643.
24. Turner AJ, Nofziger C, Ramey BE, Ly RC, Bousman CA, Agúndez JAG, et al. PharmVar Tutorial on CYP2D6 Structural Variation Testing and Recommendations on Reporting. Clin Pharmacol Ther. 2023;114(6):1220-37.
25. Nofziger C, Turner AJ, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Agúndez JAG, Black JL, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2D6. Clin Pharmacol Ther. 2020;107(1):154-70.
26. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Genet Med. 2017;19(2):215-23.
27. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. Clin Pharmacol Ther. 2008;83(2):234-42.
28. Hicks JK, Swen JJ, Gaedigk A. Challenges in CYP2D6 phenotype assignment from genotype data: a critical assessment and call for standardization. Curr Drug Metab. 2014;15(2):218-32.
29. Gaedigk A, Dinh JC, Jeong H, Prasad B, Leeder JS. Ten Years' Experience with the CYP2D6 Activity Score: A Perspective on Future Investigations to Improve Clinical Predictions for Precision Therapeutics. J Pers Med. 2018;8(2).
30. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE, et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. Clin Transl Sci. 2020;13(1):116-24.

31. Cicali EJ, Elchynski AL, Cook KJ, Houder JT, Thomas CD, Smith DM, et al. How to Integrate CYP2D6 Phenoconversion Into Clinical Pharmacogenetics: A Tutorial. Clin Pharmacol Ther. 2021;110(3):677-87.
32. Nahid NA, Johnson JA. CYP2D6 pharmacogenetics and phenoconversion in personalized medicine. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2022;18(11):769-85.
33. Shah RR, Smith RL. Addressing phenoconversion: the Achilles' heel of personalized medicine. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(2):222-40.
34. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. Genes (Basel). 2020;11(11).
35. Scott SA. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. Genet Med. 2011;13(12):987-95.
36. El Shamieh S, Zgheib NK. Pharmacogenetics in developing countries and low resource environments. Human genetics. 2022;141(6):1159-64.
37. Li L, Legeay S, Tessier L, Tremblay K. Moving towards the implementation of pharmacogenetic testing in Quebec: frontiersin.org; 2024.
38. Evans W, Meslin EM, Kai J, Qureshi N. Precision Medicine-Are We There Yet? A Narrative Review of Precision Medicine's Applicability in Primary Care. Journal of personalized medicine. 2024;14(4).
39. Nicholson WT, Formea CM, Matey ET, Wright JA, Giri J, Moyer AM. Considerations When Applying Pharmacogenomics to Your Practice. Mayo Clinic proceedings. 2021;96(1):218-30.
40. House OW. The Precision Medicine Initiative 2015 [Available from: https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine.
41. Keogh B. Personalised Medicine Strategy. NHS England; 2015. Contract No.: Paper: PB.24.09.15/05.
42. Research CIoH. Personalized Medicine Overview: Canadian Institutes of Health Research; [updated 2023. Available from: http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/43707.html.
43. Chumnumwat S, Lu ZH, Sukasem C, Winther MD, Capule FR, Abdul Hamid A, et al. Southeast Asian Pharmacogenomics Research Network (SEAPharm): Current Status and Perspectives. Public health genomics. 2019;22(3-4):132-9.
44. E BT, M AA, M SP. Barriers to Implementing Clinical Pharmacogenetics Testing in Sub-Saharan Africa. A Critical Review. Pharmaceutics. 2020;12(9).
45. Al-Mahayri ZN, Khasawneh LQ, Alqasrawi MN, Altoum SM, Jamil G, Badawi S, et al. Pharmacogenomics implementation in cardiovascular disease in a highly diverse population: initial findings and lessons learned from a pilot study in United Arab Emirates. Human genomics. 2022;16(1):42.
46. Edris A, Callier E, Lahousse L. Precision medicine from a citizen perspective: a survey of public attitudes towards pharmacogenomics in Flanders. BMC Med Genomics. 2022;15(Suppl 3):193.
47. Edris A, Vanoverschelde A, Bushaj P, Van Nieuwerburgh F, Lahousse L. Pharmacogenetics in clinical practice: current level of knowledge among Flemish physicians and pharmacists. The pharmacogenomics journal. 2021;21(1):78-84.
48. Principi N, Petropulacos K, Esposito S. Impact of pharmacogenomics in clinical practice. Pharmaceuticals. 2023;16(11):1596.
49. Kabbani D, Akika R, Wahid A, Daly AK, Cascorbi I, Zgheib NK. Pharmacogenomics in practice: a review and implementation guide. Frontiers in pharmacology. 2023;14:1189976.
50. Mehta D, Uber R, Ingle T, Li C, Liu Z, Thakkar S, et al. Study of pharmacogenomic information in FDA-approved drug labeling to facilitate application of precision medicine. Drug Discov Today. 2020;25(5):813-20.
51. Scott LJ. Eliglustat: A Review in Gaucher Disease Type 1. Drugs. 2015;75(14):1669-78.
52. Balwani M, Burrow TA, Charrow J, Goker-Alpan O, Kaplan P, Kishnani PS, et al. Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States. Mol Genet Metab. 2016;117(2):95-103.
53. Smith HS. The metabolism of opioid agents and the clinical impact of their active metabolites. Clin J Pain. 2011;27(9):824-38.
54. Lötsch J, Skarke C, Liefhold J, Geisslinger G. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics: clinical utility and future perspectives. Clin Pharmacokinet. 2004;43(14):983-1013.
55. Solhaug V, Molden E. Individual variability in clinical effect and tolerability of opioid analgesics - Importance of drug interactions and pharmacogenetics. Scand J Pain. 2017;17:193-200.
56. Arakawa R, Takano A, Halldin C. Serotonin and Norepinephrine Transporter Occupancy of Tramadol in Nonhuman Primate Using Positron Emission Tomography. Int J Neuropsychopharmacol. 2019;22(1):53-6.
57. Wong AK, Somogyi AA, Rubio J, Philip J. The Role of Pharmacogenomics in Opioid Prescribing. Curr Treat Options Oncol. 2022;23(10):1353-69.
58. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. Clin Pharmacol Ther. 2021;110(4):888-96.
59. Chidambaran V, Sadhasivam S, Mahmoud M. Codeine and opioid metabolism: implications and alternatives for pediatric pain management. Curr Opin Anaesthesiol. 2017;30(3):349-56.
60. Zipursky J, Juurlink DN. The Implausibility of Neonatal Opioid Toxicity from Breastfeeding. Clin Pharmacol Ther. 2020;108(5):964-70.
61. Gammal RS, Crews KR, Haidar CE, Hoffman JM, Baker DK, Barker PJ, et al. Pharmacogenetics for Safe Codeine Use in Sickle Cell Disease. Pediatrics. 2016;138(1).
62. Yamamoto PA, Conchon Costa AC, Lauretti GR, de Moraes NV. Pharmacogenomics in chronic pain therapy: from disease to treatment and challenges for clinical practice. Pharmacogenomics. 2019;20(13):971-82.
63. Tobias JD, Green TP, Coté CJ. Codeine: Time to Say "No". Pediatrics. 2016;138(4).
64. Deodhar M, Turgeon J, Michaud V. Contribution of CYP2D6 Functional Activity to Oxycodone Efficacy in Pain Management: Genetic Polymorphisms, Phenoconversion, and Tissue-Selective Metabolism. Pharmaceutics. 2021;13(9).
65. Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L, Pedersen RS, Mikkelsen S, Nielsen F, et al. The hypoalgesic effect of oxycodone in human experimental pain models in relation to the CYP2D6 oxidation polymorphism. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2009;104(4):335-44.

66. Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap CB, Rebsamen MC, et al. The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. Br J Pharmacol. 2010;160(4):907-18.
67. Shin J, Johnson JA. Pharmacogenetics of beta-blockers. Pharmacotherapy. 2007;27(6):874-87.
68. Thomas CD, Johnson JA. Pharmacogenetic factors affecting β-blocker metabolism and response. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2020;16(10):953-64.
69. Altoum SM, Al-Mahayri ZN, Ali BR. Antihypertensives associated adverse events: a review of mechanisms and pharmacogenomic biomarkers available evidence in multi-ethnic populations. Front Pharmacol. 2023;14:1286494.
70. Rae JM, Regan MM, Thibert JN, Gersch C, Thomas D, Leyland-Jones B, et al. Concordance between CYP2D6 genotypes obtained from tumor-derived and germline DNA. J Natl Cancer Inst. 2013;105(17):1332-4.
71. Bertilsson L, Dahl ML, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2002;53(2):111-22.
72. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmöller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. Mol Psychiatry. 2004;9(5):442-73.
73. Vasiliu O. The pharmacogenetics of the new-generation antipsychotics - A scoping review focused on patients with severe psychiatric disorders. Front Psychiatry. 2023;14:1124796.
74. Karamperis K, Koromina M, Papantoniou P, Skokou M, Kanellakis F, Mitropoulos K, et al. Economic evaluation in psychiatric pharmacogenomics: a systematic review. Pharmacogenomics J. 2021;21(4):533-41.
75. Yoshida K, Müller DJ. Pharmacogenetics of Antipsychotic Drug Treatment: Update and Clinical Implications. Mol Neuropsychiatry. 2020;5(Suppl 1):1-26.
76. Teng Y, Sandhu A, Liemburg EJ, Naderi E, Alizadeh BZ. The Progress and Pitfalls of Pharmacogenetics-Based Precision Medicine in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pers Med. 2023;13(3).
77. Liu M, Rossow KM, Maxwell-Horn AC, Saucier LA, Van Driest SL. Pediatric considerations for pharmacogenetic selective serotonin reuptake inhibitors clinical decision support. Pharmacotherapy. 2023;43(7):691-704.
78. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. Clin Pharmacol Ther. 2017;102(1):37-44.
79. Kanu AA, Johnston MM, Poweleit EA, Vaughn SE, Strawn JR, Ramsey LB. Influence of CYP2D6 Metabolizer Status on Risperidone and Paliperidone Tolerability in Children and Adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2024;34(1):34-41.
80. Stassen HH, Bachmann S, Bridler R, Cattapan K, Herzig D, Schneeberger A, Seifritz E. Detailing the effects of polypharmacy in psychiatry: longitudinal study of 320 patients hospitalized for depression or schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2022;272(4):603-19.
81. Mostafa S, Polasek TM, Bousman CA, Müeller DJ, Sheffield LJ, Rembach J, Kirkpatrick CM. Pharmacogenomics in psychiatry - the challenge of cytochrome P450 enzyme phenoconversion and solutions to assist precision dosing. Pharmacogenomics. 2022;23(15):857-67.
82. Bousman C, Maruf AA, Müller DJ. Towards the integration of pharmacogenetics in psychiatry: a minimum, evidence-based genetic testing panel. Curr Opin Psychiatry. 2019;32(1):7-15.
83. Bousman CA, Jaksa P, Pantelis C. Systematic evaluation of commercial pharmacogenetic testing in psychiatry: a focus on CYP2D6 and CYP2C19 allele coverage and results reporting. Pharmacogenet Genomics. 2017;27(11):387-93.
84. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, et al. Recommendations for Clinical CYP2D6 Genotyping Allele Selection: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, and the European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy. J Mol Diagn. 2021;23(9):1047-64.
85. Fan M, Bousman CA. Commercial Pharmacogenetic Tests in Psychiatry: Do they Facilitate the Implementation of Pharmacogenetic Dosing Guidelines? Pharmacopsychiatry. 2020;53(4):174-8.
86. Bousman CA, Dunlop BW. Genotype, phenotype, and medication recommendation agreement among commercial pharmacogenetic-based decision support tools. Pharmacogenomics J. 2018;18(5):613-22.
87. Fabbri C, Zohar J, Serretti A. Pharmacogenetic tests to guide drug treatment in depression: Comparison of the available testing kits and clinical trials. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018;86:36-44.
88. Ong FS, Deignan JL, Kuo JZ, Bernstein KE, Rotter JI, Grody WW, Das K. Clinical utility of pharmacogenetic biomarkers in cardiovascular therapeutics: a challenge for clinical implementation. Pharmacogenomics. 2012;13(4):465-75.
89. Kleine Schaars K, van Westrhenen R. Pharmacogenomics and the Management of Mood Disorders-A Review. J Pers Med. 2023;13(7).
90. Nassan M, Nicholson WT, Elliott MA, Rohrer Vitek CR, Black JL, Frye MA. Pharmacokinetic Pharmacogenetic Prescribing Guidelines for Antidepressants: A Template for Psychiatric Precision Medicine. Mayo Clin Proc. 2016;91(7):897-907.
91. Wang X, Wang C, Zhang Y, An Z. Effect of pharmacogenomics testing guiding on clinical outcomes in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of RCT. BMC Psychiatry. 2023;23(1):334.
92. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 1998;351(9114):1451-67.
93. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. J Natl Cancer Inst. 2005;97(1):30-9.
94. Drögemöller BI, Wright GEB, Shih J, Monzon JG, Gelmon KA, Ross CJD, et al. CYP2D6 as a treatment decision aid for ER-positive non-metastatic breast cancer patients: a systematic review with accompanying clinical practice guidelines. Breast Cancer Res Treat. 2019;173(3):521-32.
95. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, Bisagni G, Arpino G, Sarobba MG, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(4):474-85.

96. Rachner TD, Göbel A, Jaschke NP, Hofbauer LC. Challenges in Preventing Bone Loss Induced by Aromatase Inhibitors. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(10).
97. Fleeman N, Martin Saborido C, Payne K, Boland A, Dickson R, Dundar Y, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of genotyping for CYP2D6 for the management of women with breast cancer treated with tamoxifen: a systematic review. Health Technol Assess. 2011;15(33):1-102.
98. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. Clin Pharmacol Ther. 2018;103(5):770-7.
99. Zhou Y, Lauschke VM. Population pharmacogenomics: an update on ethnogeographic differences and opportunities for precision public health. Hum Genet. 2022;141(6):1113-36.
100. Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. Eur J Hum Genet. 2020;28(1):88-94.
101. Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019;12(5):407-42.
102. Sirugo G, Williams SM, Tishkoff SA. The Missing Diversity in Human Genetic Studies. Cell. 2019;177(1):26-31.
103. Céspedes-Garro C, Naranjo MG, Rodrigues-Soares F, A LL, Duconge J, Montané-Jaime LK, et al. Pharmacogenetic research activity in Central America and the Caribbean: a systematic review. Pharmacogenomics. 2016;17(15):1707-24.
104. Need AC, Goldstein DB. Next generation disparities in human genomics: concerns and remedies. Trends Genet. 2009;25(11):489-94.
105. Chiurillo MA. Genomic biomarkers related to drug response in Venezuelan populations. Drug Metab Pers Ther. 2015;30(1):33-41.
106. Luczak T, Stenehjem D, Brown J. Applying an equity lens to pharmacogenetic research and translation to under-represented populations. Clin Transl Sci. 2021;14(6):2117-23.
107. Mersha TB, Abebe T. Self-reported race/ethnicity in the age of genomic research: its potential impact on understanding health disparities. Hum Genomics. 2015;9(1):1.
108. Zhang F, Finkelstein J. Inconsistency in race and ethnic classification in pharmacogenetics studies and its potential clinical implications. Pharmgenomics Pers Med. 2019;12:107-23.
109. Mulder N, Abimiku A, Adebamowo SN, de Vries J, Matimba A, Olowoyo P, et al. H3Africa: current perspectives. Pharmgenomics Pers Med. 2018;11:59-66.
110. Fricke-Galindo I, Jung-Cook H, A LL, López-López M. Interethnic variability of pharmacogenetic biomarkers in Mexican healthy volunteers: a report from the RIBEF (Ibero-American Network of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics). Drug Metab Pers Ther. 2016;31(2):61-81.
111. Kehinde O, Ramsey LB, Gaedigk A, Oni-Orisan A. Advancing CYP2D6 Pharmacogenetics through a Pharmacoequity Lens. Clin Pharmacol Ther. 2023;114(1):69-76.
112. Hooymans C, Verduijn M, Burgers J. NHG-Standpunt Farmacogenetisch onderzoek in de huisartsenpraktijk. Huisarts en wetenschap. 2018;61.
113. Balogun O, Ayo-Farai O, Ogundairo O, ... The Role of pharmacists in personalised medicine: a review of integrating pharmacogenomics into clinical practice. International Medical .... 2024.
114. Kalokairinou L, Howard HC, Slokenberga S, Fisher E, Flatscher-Thöni M, Hartlev M, et al. Legislation of direct-to-consumer genetic testing in Europe: a fragmented regulatory landscape. Journal of community genetics. 2018;9(2):117-32.
115. Peruzzi E, Roncato R, De Mattia E, Bignucolo A, Swen JJ, Guchelaar HJ, et al. Implementation of pre-emptive testing of a pharmacogenomic panel in clinical practice: Where do we stand? British journal of clinical pharmacology. 2023.
116. Zhu Y, Moriarty JP, Swanson KM, Takahashi PY, Bielinski SJ, Weinshilboum R, et al. A model-based cost-effectiveness analysis of pharmacogenomic panel testing in cardiovascular disease management: preemptive, reactive, or none? Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2021;23(3):461-70.
117. Berm EJ, Looff M, Wilffert B, Boersma C, Annemans L, Vegter S, et al. Economic Evaluations of Pharmacogenetic and Pharmacogenomic Screening Tests: A Systematic Review. Second Update of the Literature. PloS one. 2016;11(1):e0146262.
118. Hamzic S, Aebi S, Joerger M, Montemurro M, Ansari M, Amstutz U, Largiadèr C. Fluoropyrimidine chemotherapy: recommendations for DPYD genotyping and therapeutic drug monitoring of the Swiss Group of Pharmacogenomics and Personalised Therapy. Swiss Med Wkly. 2020;150:w20375.
119. Leary E, Brilliant M, Peissig P, Griesbach S. Preliminary outcomes of preemptive warfarin pharmacogenetic testing at a large rural healthcare center. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2019;76(6):387-97.
120. Peruzzi E, Roncato R, De Mattia E, Bignucolo A, Swen JJ, Guchelaar HJ, et al. Implementation of pre-emptive testing of a pharmacogenomic panel in clinical practice: Where do we stand? Br J Clin Pharmacol. 2023.
121. Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, Caudle KE, Broeckel U, Howard SC, et al. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015;55:89-106.
122. Administration FaD. FDA authorizes first direct-to-consumer test for detecting genetic variants that may be associated with medication metabolism Online2018 [updated 31/10/201826/04/2024]. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-first-direct-consumer-test-detecting-genetic-variants-may-be-associated-medication.
123. Elliott LS, Henderson JC, Neradilek MB, Moyer NA, Ashcraft KC, Thirumaran RK. Clinical impact of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool in polypharmacy home health patients: A prospective pilot randomized controlled trial. PloS one. 2017;12(2):e0170905.
124. Finkelstein J, Friedman C, Hripcsak G, Cabrera M. Pharmacogenetic polymorphism as an independent risk factor for frequent hospitalizations in older adults with polypharmacy: a pilot study. Pharmgenomics Pers Med. 2016;9:107-16.

125. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, 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):347-56.
126. Clayton EW, Evans BJ, Hazel JW, Rothstein MA. The law of genetic privacy: applications, implications, and limitations. J Law Biosci. 2019;6(1):1-36.
127. Showbharnikhaa S, Vijayalakshmi M, ... Unlocking the Genetic Code: Pharmacogenomics and the Potential of Personalized Medicine. Journal of Pharma Insights .... 2024.
128. Prevention CfDCa. Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA) | CDC Online2022 [updated 28/06/202226/04/2024]. Available from: https://www.cdc.gov/phlp/publications/topic/hipaa.html.
129. Gegevensbeschermingsautoriteit. Kaderwet | Gegevensbeschermingsautoriteit Online2024 [updated 30/04/2024. Available from: https://www.gegevensbeschermingsautoriteit.be/publications/kaderwet.pdf.
130. FAGG. Wetgeving | Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproblemen Online2024 [updated 30/04/202430/04/2024]. Available from: https://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/gezondheidsproducten/medische_hulpmiddelen_hulpstukken/algemeenheden/wetgeving.
131. CMS. What's a MAC | Centers for Medicare & Medicaid Services Online2020 [updated 13/03/202026/04/2024]. Available from: https://www.cms.gov/medicare/coding-billing/medicare-administrative-contractors-macs/whats-mac.
132. Cicali EJ, Lemke L, Al Alshaykh H, Nguyen K, Cavallari LH, Wiisanen K. How to Implement a Pharmacogenetics Service at your Institution. Journal of the American College of Clinical Pharmacy : JACCP. 2022;5(11):1161-75.
133. van der Wouden CH, Paasman E, Teichert M, Crone MR, Guchelaar HJ, Swen JJ. Assessing the Implementation of Pharmacogenomic Panel-Testing in Primary Care in the Netherlands Utilizing a Theoretical Framework. J Clin Med. 2020;9(3).
134. Thornley T, Esquivel B, Wright DJ, Dop HVD, Kirkdale CL, Youssef E. Implementation of a Pharmacogenomic Testing Service through Community Pharmacy in the Netherlands: Results from an Early Service Evaluation. Pharmacy (Basel, Switzerland). 2021;9(1).
135. Nederland VKG. Farmacogenetica | Arts en Genetica Online2024 [updated 22/04/202422/04/2024]. Available from: https://artsengenetica.nl/info/farmacogenetica.
136. Farmacogenetica.nl. Faq's - Farmacogenetica Online2020 [updated 04/02/202020/04/2024]. Available from: https://www.farmacogenetica.nl/faqs.
137. Vozikis A, Cooper DN, Mitropoulou C, Kambouris ME, Brand A, Dolzan V, et al. Test Pricing and Reimbursement in Genomic Medicine: Towards a General Strategy. Public health genomics. 2016;19(6):352-63.
138. Koleva-Kolarova R, Szilberhorn L, Zelei T, Vellekoop H, Nagy B, Huygens S, et al. Financial incentives to promote personalized medicine in Europe: an overview and guidance for implementation. Personalized medicine. 2023;20(4):305-19.
139. Tuteja S, Salloum RG, Elchynski AL, Smith DM, Rowe E, Blake KV, et al. Multisite evaluation of institutional processes and implementation determinants for pharmacogenetic testing to guide antidepressant therapy. Clin Transl Sci. 2022;15(2):371-83.
140. Hayward J, McDermott J, Qureshi N, Newman W. Pharmacogenomic testing to support prescribing in primary care: a structured review of implementation models. Pharmacogenomics. 2021;22(12):761-76.
141. van der Drift D, Simoons M, Koch BCP, Brufau G, Bindels P, Matic M, van Schaik RHN. Implementation of Pharmacogenetics in First-Line Care: Evaluation of Its Use by General Practitioners. Genes (Basel). 2023;14(10).
142. Institute NHGR. Discipline-Specific Genomic Competencies Online2024 [25/04/2024]. Available from: https://www.genome.gov/For-Health-Professionals/Provider-Genomics-Education-Resources/Competencies.
143. David SP, Dunnenberger HM, Choi S, DePersia A, Ilbawi N, Ward C, et al. Personalized medicine in a community health system: the NorthShore experience. Front Genet. 2023;14:1308738.
144. Brown-Johnson CG, Safaeinili N, Baratta J, Palaniappan L, Mahoney M, Rosas LG, Winget M. Implementation outcomes of Humanwide: integrated precision health in team-based family practice primary care. BMC Fam Pract. 2021;22(1):28.
145. Arwood MJ, Dietrich EA, Duong BQ, Smith DM, Cook K, Elchynski A, et al. Design and Early Implementation Successes and Challenges of a Pharmacogenetics Consult Clinic. J Clin Med. 2020;9(7).
146. Weitzel KW, Duong BQ, Arwood MJ, Owusu-Obeng A, Abul-Husn NS, Bernhardt BA, et al. A stepwise approach to implementing pharmacogenetic testing in the primary care setting. Pharmacogenomics. 2019;20(15):1103-12.
147. Bishop J, Schneiderhan M, Butler T, ... Pharmacogenomics to support mental health medication therapy management: Clinical practice considerations and a conceptual framework to enhance patient care. Journal of the .... 2024.
148. Stäuble CK, Jeiziner C, Bollinger A, Wiss FM, Hatzinger M, Hersberger KE, et al. A Guide to a Pharmacist-Led Pharmacogenetic Testing and Counselling Service in an Interprofessional Healthcare Setting. Pharmacy (Basel). 2022;10(4).
149. Rodríguez-Escudero I, Cedeño JA, Rodríguez-Nazario I, Reynaldo-Fernández G, Rodríguez-Vera L, Morales N, et al. Assessment of the clinical utility of pharmacogenetic guidance in a comprehensive medication management service. J Am Coll Clin Pharm. 2020;3(6):1028-37.
150. Tsermpini EE, Al-Mahayri ZN, Ali BR, Patrinos GP. Clinical implementation of drug metabolizing gene-based therapeutic interventions worldwide. Hum Genet. 2022;141(6):1137-57.
151. Natasha P, Baye J, Aifaoui A, Wilke RA, Lupu RA, Savageau J, et al. Implementation of wide-scale pharmacogenetic testing in primary care. Pharmacogenomics. 2019;20(12):903-13.
152. van der Wouden CH, Bank PCD, Özokcu K, Swen JJ, Guchelaar HJ. Pharmacist-Initiated Pre-Emptive Pharmacogenetic Panel Testing with Clinical Decision Support in Primary Care: Record of PGx Results and Real-World Impact. Genes (Basel). 2019;10(6).
153. van der Wouden CH, Paasman E, Teichert M, Crone MR, Guchelaar HJ, Swen JJ. Assessing the Implementation of Pharmacogenomic Panel-Testing in Primary Care in the Netherlands Utilizing a Theoretical Framework. Journal of clinical medicine. 2020;9(3).
154. 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):1532-41.
155. Lauschke V, Zhou Y, ... Pharmacogenomics beyond single common genetic variants: the way forward. Annual Review of .... 2024.

156. Gammal RS, Berenbrok LA, Empey PE, Massart MB. Documenting Pharmacogenomic Test Results in Electronic Health Records: Practical Considerations for Primary Care Teams. J Pers Med. 2021;11(12).
157. Cavallari LH, Van Driest SL, Prows CA, Bishop JR, Limdi NA, Pratt VM, et al. Multi-site investigation of strategies for the clinical implementation of CYP2D6 genotyping to guide drug prescribing. Genet Med. 2019;21(10):2255-63.
158. Samwald M. Medication Safety Code System Online: Medical University of Vienna; 2024 [26/04/2024]. Available from: https://safety-code.org/#home.
159. Group DPW. Vertaaltabel genotype – fenotype CYP2D6, volgens consensuswerkgroep Vertaaltabel van de KNMP Online2024 [24/04/2024]. Available from: https://www.knmp.nl/media/113.
160. Blagec K, Swen JJ, Koopmann R, Cheung KC, Crommentuijn-van Rhenen M, Holsappel I, et al. Pharmacogenomics decision support in the U-PGx project: Results and advice from clinical implementation across seven European countries. PLoS One. 2022;17(6):e0268534.
161. Olorunsogo T, Balogun O, Ayo-Farai O, ... Bioinformatics and personalized medicine in the US: A comprehensive review: Scrutinizing the advancements in genomics and their potential to revolutionize ...: wjarr.com; 2024.
162. Bastaki K, Adnan M, Mohammed S, Mbarek H, ... Forging the Path to Precision Medicine in Qatar: A Public Health Perspective on Pharmacogenomics Initiatives. Frontiers in Public .... 2024.
163. Helseth DL, Jr., Gulukota K, Miller N, Yang M, Werth T, Sabatini LM, et al. Flype: Software for enabling personalized medicine. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2021;187(1):37-47.
164. Obeng AO, Scott SA, Kaszemacher T, Ellis SB, Mejia A, Gomez A, et al. Prescriber Adoption of SLCO1B1 Genotype-Guided Simvastatin Clinical Decision Support in a Clinical Pharmacogenetics Program. Clin Pharmacol Ther. 2023;113(2):321-7.
165. Magavern EF, Kaski JC, Turner RM, Drexel H, Janmohamed A, Scourfield A, et al. Challenges in cardiovascular pharmacogenomics implementation: a viewpoint from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022;8(1):100-3.
166. Dawes M. Pharmacogenetics in primary care. Healthc Manage Forum. 2020;33(3):97-101.
167. A LL, Peñas LE, de Andrés F, Mata-Martín C, Sánchez CL, Pijierro A, Cobaleda J. Clinical implementation of pharmacogenetics and personalized drug prescription based on e-health: the MedeA initiative. Drug Metab Pers Ther. 2020;35(3).
168. GenXys.com. GenXys Clinical Decision Support Online2024 [26/04/2024]. Available from: https://www.genxys.com.
169. Smith H, Dawes M, Katzov-Eckert H, Burrell S, Xin Hui S, Winther MD. Improving prescribing: a feasibility study of pharmacogenetic testing with clinical decision support in primary healthcare in Singapore. Fam Pract. 2022.
170. Swen J, Wilting I, de Goede A, Grandia L, Mulder H, Touw D, et al. Pharmacogenetics: From Bench to Byte. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2008;83(5):781-7.
171. Sequencing.com. How To Use Whole Genome Sequencing Data Online2024 [25/04/2024]. Available from: https://sequencing.com/blog/post/how-to-use-genome-sequencing-data-files.
172. Kumar S, Singh MP, Nayak SR, Khan AU, Jain AK, Singh P, et al. A new efficient referential genome compression technique for FastQ files. Functional & Integrative Genomics. 2023;23(4):333.
173. Bagger FO, Borgwardt L, Jespersen AS, Hansen AR, Bertelsen B, Kodama M, Nielsen FC. Whole genome sequencing in clinical practice. BMC Medical Genomics. 2024;17(1):39.
174. Genomize.com. Why FastQ is a Better Starting Point for Clinical NGS Analysis? 2022 [updated 19/07/202228/04/2024]. Available from: https://genomize.com/why_fastq_is_a_better_point_for_clinical_analysis/.
175. England NHS. Shared Decision Making 2024 [25/04/2024]. Available from: https://www.england.nhs.uk/personalisedcare/shared-decision-making/.
176. Rollinson V, Turner R, Pirmohamed M. Pharmacogenomics for Primary Care: An Overview. Genes (Basel). 2020;11(11).
177. Overkleeft R, Tommel J, Evers AWM, den Dunnen JT, Roos M, Hoefmans MJ, et al. Using Personal Genomic Data within Primary Care: A Bioinformatics Approach to Pharmacogenomics. Genes (Basel). 2020;11(12).
178. Zhou Y, Lauschke V. Next-generation sequencing in pharmacogenomics–fit for clinical decision support? Expert Review of Clinical Pharmacology. 2024.
179. Estonia EE. e-Estonia: e-health records Online: Estonian Government; 2024 [26/04/2024]. Available from: https://e-estonia.com/solutions/healthcare/e-health-records/.
180. Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. Clin Pharmacol Ther. 2019;106(1):36-9.
181. Koch E, Pardiñas A, O'Connell K, Selvaggi P, ... How real-world data can facilitate the development of precision medicine treatment in psychiatry: Elsevier; 2024.
182. Clark LT, Watkins L, Piña IL, Elmer M, Akinboboye O, Gorham M, et al. Increasing Diversity in Clinical Trials: Overcoming Critical Barriers. Curr Probl Cardiol. 2019;44(5):148-72.
183. Brown KE, Fohner AE, Woodahl EL. Beyond the Individual: Community-Centric Approaches to Increase Diversity in Biomedical Research. Clin Pharmacol Ther. 2023;113(3):509-17.
184. Shah-Williams E, Levy KD, Zang Y, Holmes AM, Stoughton C, Dexter P, Skaar TC. Enrollment of Diverse Populations in the INGENIOUS Pharmacogenetics Clinical Trial. Front Genet. 2020;11:571.
185. Beans JA, Trinidad SB, Blacksher E, Hiratsuka VY, Spicer P, Woodahl EL, et al. Communicating Precision Medicine Research: Multidisciplinary Teams and Diverse Communities. Public Health Genomics. 2022:1-9.
186. L JS, Mackiewicz M, Roman Y, Diallo A, Russell S, Falls K, et al. The Translational Approaches to Personalized Health Collaborative: Pharmacogenomics for African American Older Adults. Clin Transl Sci. 2021;14(2):437-44.
187. Burnett-Hartman AN, Blum-Barnett E, Carroll NM, Madrid SD, Jonas C, Janes K, et al. Return of Research-Related Genetic Test Results and Genetic Discrimination Concerns: Facilitators and Barriers of Genetic Research Participation in Diverse Groups. Public Health Genomics. 2020;23(1-2):59-68.
188. Chalasani R, Krishnamurthy S, Suda KJ, Newman TV, Delaney SW, Essien UR. Pursuing Pharmacoequity: Determinants, Drivers, and Pathways to Progress. J Health Polit Policy Law. 2022;47(6):709-29.

189. Polasek TM. Pharmacogenomics–a minor rather than major force in clinical medicine. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2024(just-accepted).
190. Polasek TM. Calculation of the pharmacogenomics benefit score for patients with medication-related problems. Frontiers in genetics. 2023;14:1152585.
191. Volksgezondheid F. ORGANISATIE VAN DE GEZONDHEIDSZORG Online2024 [30/04/2024]. Available from: https://www.health.belgium.be/nl/gezondheid.
192. Vitalink.be. Welke gegevens deelt Vitalink? | Vitalink 2024 [updated 30/04/2024. Available from: https://www.vitalink.be/gegevens/welke-gegevens-deelt-vitalink.
193. **(CoZo) CZ**. Over CoZo Online2024 [30/04/2024]. Available from: https://www.cozo.be/meerovercozo.
194. Vlaanderen AD. Athumi - Het Vlaams Datanutsbedrijf. Vlaamse overheid; 2024.