

Farmacogenetica in de eerstelijnszorg

TOEPASSING EN TOEKOMSTVERWACHTINGEN

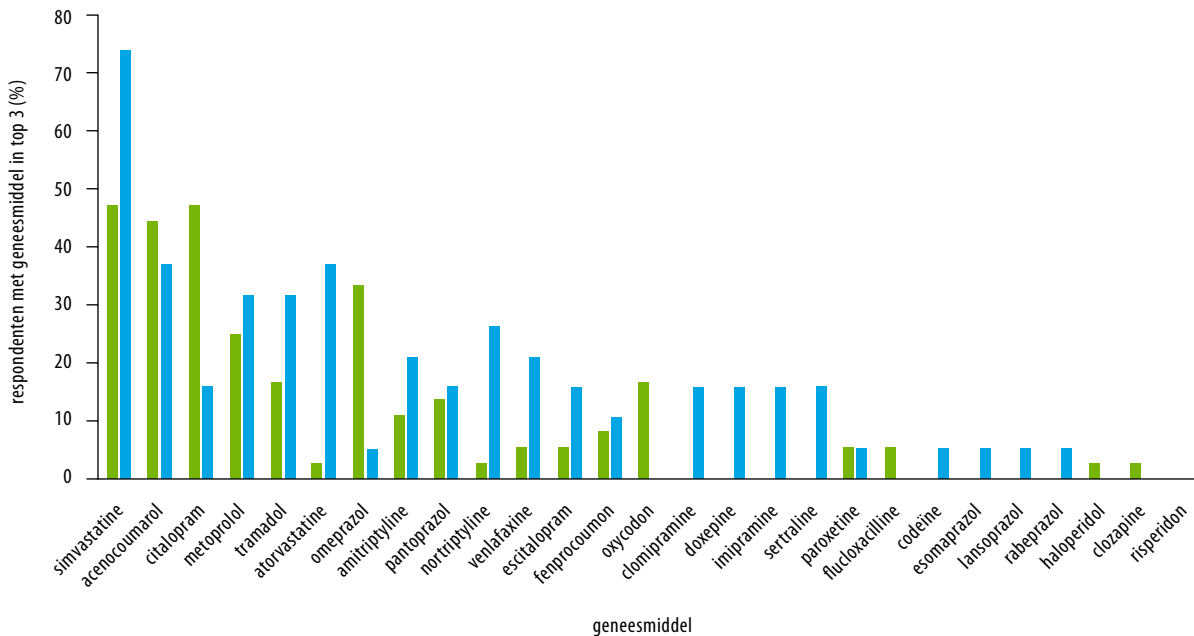
Elisa J.F. Houwink, Tessel Rigter, Jesse J. Swen, Martina C. Cornel, Anne Kienhuis, Wendy Rodenburg en Marjolein Weda

ERRATUM

Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A9204

Op dit artikel is de volgende verbetering gekomen:

Figuur 1 bij dit artikel is niet correct weergegeven. Onderstaande figuur vervangt figuur 1 bij artikel A9204



FIGUUR 1 Overzicht van geneesmiddelen die volgens huisartsen (■) en farmacogenetica-experts (■) prioriteit moeten krijgen bij invoering van farmacogenetica in de dagelijkse huisartsenpraktijk.¹⁾

STAND VAN ZAKEN

Farmacogenetica in de eerstelijnszorg

TOEPASSING EN TOEKOMSTVERWACHTINGEN

Elisa J.F. Houwink, Tessel Rigter, Jesse J. Swen, Martina C. Cornel, Anne Kienhuis, Wendy Rodenburg en Marjolein Weda

Therapie op maat ('personalised medicine') is een doelgerichte benadering van de preventie, diagnose en behandeling van aandoeningen op basis van het specifieke genetische profiel van de patiënt.

Farmacogenetisch onderzoek laat zien dat verschillen in de genetische profielen van patiënten een verklaring vormen voor interindividuele verschillen in de effectiviteit en bijwerkingen van een geneesmiddel.

Hoewel er in de zorg hoge verwachtingen zijn van therapie op maat en farmacogenetica, worden beide tot op heden beperkt toegepast.

Farmacogenetica lijkt met name van belang bij ziekten met een slechte prognose en bij behandelingen met mogelijk ernstige bijwerkingen.

Farmacogenetische testen worden vergoed als een patiënt ernstige bijwerkingen heeft of als het medicijn onverwacht ineffectief is.

Van de patiënten in Nederland heeft 95% ten minste één afwijking in het panel van genen waarvoor een advies beschikbaar is.

Van de 80 geneesmiddelen waarvoor de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) een doseringsadvies geeft op basis van het genotype, worden er 27 regelmatig voorgeschreven in de eerste lijn.

Als huisarts schrijft u simvastatine 40 mg 1 dd voor aan een 54-jarige vrouw met een cardiovasculair risicoprofiel.¹ Na 2 weken komt ze terug wegens toenevende spierpijn en donkergekleurde urine. U laat direct haar creatinekinase(CK)-concentratie bepalen; deze is verhoogd (3000 U/l; referentiewaarde: < 150). Hierop stelt u vast dat de symptomen waarschijnlijk veroorzaakt worden door rhabdomyolyse, een zeldzame reactie op het gebruik van simvastatine. Bij navraag blijkt dat patiënte meedoet aan een wetenschappelijk onderzoek naar de toepassing van farmacogenetica. Daarom heeft zij een farmacogenetisch profiel en is bij haar het *SLCO1B1* 521TT-genotype vastgesteld. Dit genotype is gerelateerd aan een verlaagd transport van simvastatine naar de lever en zodoende aan een verhoogd risico op myopathie. U vraagt zich af of de klachten van patiënte voorkómen hadden kunnen worden als u bij het voorschrijven rekening had gehouden met haar farmacogenetische profiel.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.

Dr. E.J.F. Houwink, huisarts-onderzoeker (tevens: VUmc, afd.

Klinische Genetica, Amsterdam); dr. T. Rigter, onderzoeker (tevens: VUmc, afd. Klinische Genetica, Amsterdam);

dr. A. Kienhuis, bioloog en toxicoloog; dr. W. Rodenburg, medisch bioloog; dr. M. Weda, apotheker.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Klinische Farmacie en Toxicologie, Leiden.

Dr. J.J. Swen, ziekenhuisapotheker.

VUmc, afd. Klinische Genetica, Amsterdam.

Prof.dr. M.C. Cornel, arts-epidemioloog.

Contactpersoon: dr. E.J.F. Houwink (isa.houwink@rivm.nl).

Bovenstaande casus maakt duidelijk dat het klinische gevolgen kan hebben als er geen therapie op maat ('personalised medicine') wordt gegeven op basis van een farmacogenetisch profiel.² 'Therapie op maat' en 'farmacogenetica' zijn termen die vaak genoemd worden in medisch-wetenschappelijke publicaties. Maar wat houden deze begrippen eigenlijk in? Op welke manier worden ze toegepast in de praktijk? En wat kunnen we in de toekomst verwachten op dit gebied? Is er in de eerstelijnszorg plaats voor farmacogenetica? En wat zijn de drempels die we nog moeten nemen voor implementatie? In dit artikel schetsen we de huidige toepassingen en toekomstverwachtingen rond farmacogenetica en proberen we bewustwording te creëren van de mogelijkheden en drempels bij implementatie hiervan in de eerstelijnszorg.

FARMACOGENETICA EN THERAPIE OP MAAT

Hoe een lichaam op een geneesmiddel reageert, kan sterk tussen patiënten verschillen. Daarom worden de effectiviteit en eventuele toxiciteit van een medicijn doorgaans gecontroleerd met klinische parameters, zoals de bloeddruk, cholesterolconcentratie, nierfunctie of leverenzymwaarden. Ook wordt soms de geneesmiddelconcentratie in het bloed bepaald of wordt het effect op het welbevinden van de patiënt bekeken.³

Een deel van de verschillen in de reactie op geneesmiddelen kan worden verklaard door variatie in de genetische profielen van mensen, ofwel: variatie in het DNA. Het genetische profiel kan bijvoorbeeld invloed hebben op de snelheid waarmee een medicament wordt gemetaboliseerd. Farmacogenetica onderzoekt in hoeverre deze verschillen tussen genetische profielen een verklaring vormen voor de interindividuele verschillen in effectiviteit en bijwerkingen van geneesmiddelen. De registratieautoriteit European Medicines Agency (EMA) definieert farmacogenetica als het vaststellen of bepalen van DNA-varianten die verband houden met de reactie op medicijnen. Het doel van farmacogenetisch onderzoek is voornamelijk om te komen tot een geneesmiddeltherapie op maat voor de individuele patiënt, waarbij aspecten als dosering, interactie, effectiviteit en bijwerkingen beter kunnen worden voorspeld.⁴ Zo kan een huisarts aan een patiënt met een genetisch bepaalde inactiviteit van het CYP2D6-enzym in de lever – een zogenoemde trage metaboliseerder ('poor metaboliser') – een lagere dosering van een antidepressivum, antipsychoticum of bètablokker voorschrijven dan de CBO-richtlijn adviseert.^{2,3} Als een patiënt 2 inactieve CYP2D6-genen heeft, leidt dat tot een inactief CYP2D6-enzym. Dat veroorzaakt een vertraagde afbraak van bepaalde geneesmiddelen en een hogere blootstelling aan die medicijnen. Daardoor heeft

zo'n patiënt een verhoogd risico op bijwerkingen vergeleken met een patiënt die 2 actieve CYP2D6-genen heeft. Circa 10% van de blanke bevolking is een trage CYP2D6-metaboliseerder (bron: Farmacogenetica.nl, www.farmacogenetica.nl).

Genetische factoren zijn natuurlijk niet de enige factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij het voorschrijven van medicatie. De werking van een leverenzym kan bijvoorbeeld ook beïnvloed worden door interacties tussen geneesmiddelen, zoals competitie voor een enzym, enzyminductie of enzymremming. Therapie op maat houdt rekening met al deze factoren.

HUIDIGE MOGELIJKHEDEN EN TOEPASSINGEN

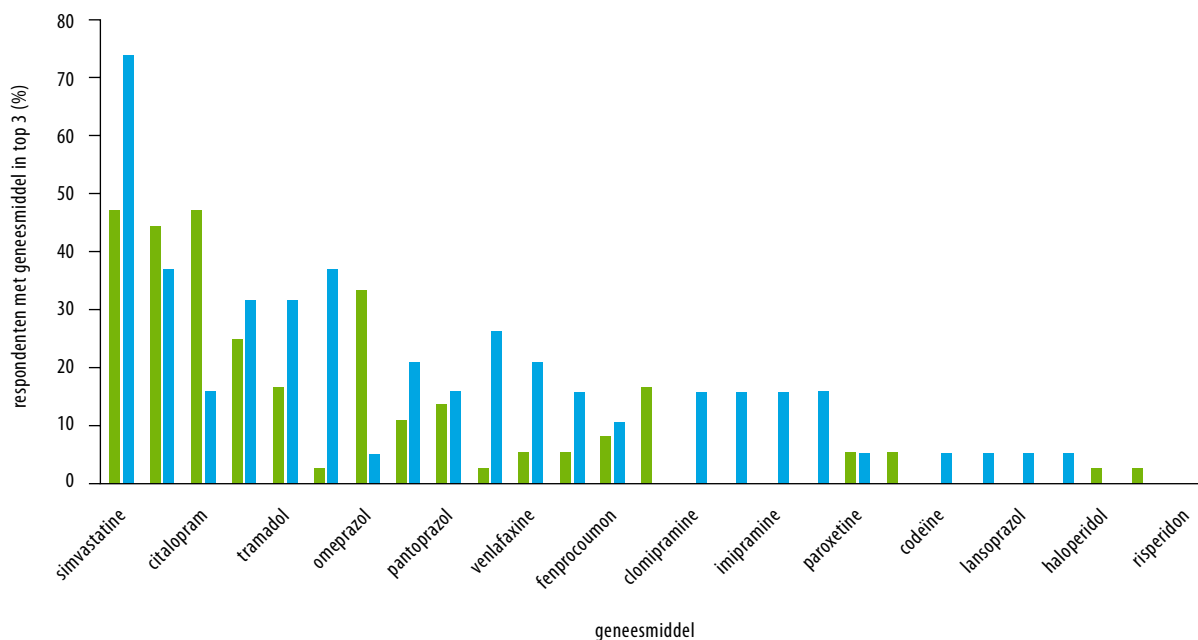
Toen meer dan 10 jaar geleden het humane genoom in kaart werd gebracht, waren er in de zorg hoge verwachtingen van toepassingen van deze genetica-kennis.⁵ Hoewel tegenwoordig diverse interacties tussen genen en geneesmiddelen bekend zijn op zowel farmacokinetisch als -dynamisch gebied, wordt kennis over farmacogenetica nog relatief weinig toegepast in de zorg.^{3,4} Dit gebeurt tot nu vooral bij tweedelijns geneesmiddelen waarvoor de indicatie en het genetische profiel bepalen of een patiënt in aanmerking komt voor het geneesmiddel.

Zo wordt bij patiënten met hiv gekeken naar aanwezigheid van het HLA-B*5701-allel, omdat bij mensen met dit genotype een ernstige overgevoeligheidsreactie kan optreden als ze het geneesmiddel abacavir gebruiken. En bij vrouwen met borstkanker wordt gekeken of in het tumorweefsel sprake is van HER2-overexpressie, omdat deze patiënten dan in aanmerking komen voor een behandeling met trastuzumab.⁶

KLINISCH NUT

In bepaalde situaties heeft farmacogenetica duidelijk een klinisch nut, zoals bij ineffectieve behandeling van patiënten met een snelgroeiende of metastaserende tumor.⁶ Er zijn echter ook omstandigheden waarin de gezondheidswinst van farmacogenetische toepassingen beperkt of onvoldoende is aangetoond.^{3,7-10}

De werkgroep Farmacogenetica van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) heeft adviezen opgesteld voor gen-geneesmiddelinteracties van 80 geneesmiddelen, waaronder medicijnen die in de eerste lijn worden voorgeschreven (meer informatie over deze adviezen is te vinden op www.farmacogenetica.nl en www.huisartsengenetica.nl). Van deze 80 geneesmiddelen is bekend of een individuele dosis aanpassing nuttig kan zijn bij mensen die een mutatie hebben in een gen dat codeert voor een bepaald leverenzym. De adviezen zijn gebaseerd op systematisch literatuuronderzoek en op de mening van experts die therapie op maat in de praktijk toepassen.



FIGUUR 1 Overzicht van geneesmiddelen die volgens huisartsen (■) en farmacogenetica-experts (■) prioriteit moeten krijgen bij invoering van farmacogenetica in de dagelijkse huisartsenpraktijk.¹¹

Farmacogenetica zal vooral klinisch nut hebben bij patiënten die lijden aan een ziekte met een slechte prognose, en wanneer vertraging in het vinden van een effectieve behandeling snel tot verslechtering leidt. Ook bij behandelingen met mogelijke ernstige bijwerkingen met klinische gevolgen speelt farmacogenetica een belangrijke rol. Daarnaast lijkt farmacogenetica met name van belang bij een slecht voorspelbare respons op medicijnen of als pas na maanden of jaren het effect van medicijnen kan worden geëvalueerd.⁸⁻¹⁰

Zo kan bij patiënten met een antistollingsindicatie de INR doorschieten aan het begin van behandeling met acenocoumarol wanneer deze volgens de gangbare richtlijnen wordt gegeven. 2-3% van de mensen heeft namelijk een inactief CYP2C9-enzym, waardoor hun metabolisme van coumarinederivaten anders verloopt. Daardoor kunnen zij levensgevaarlijke bloedingen krijgen, die voorkomen hadden kunnen worden door een lagere begindose-ring.⁷

VERGOEDING

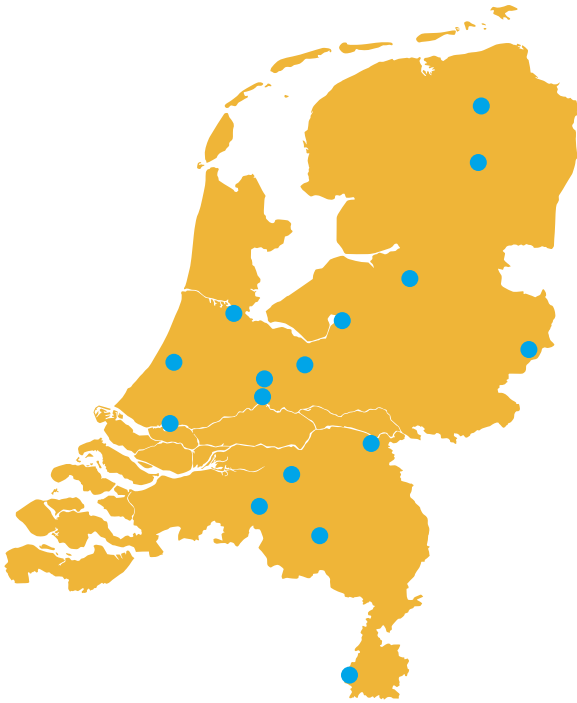
De vergoeding van farmacogenetische testen is niet altijd duidelijk geregeld, vooral niet als een test wordt uitgevoerd vóórdat een geneesmiddel wordt voorgeschreven (screening). De kosten van het farmacogenetisch onderzoek dat uitgevoerd is nadat ernstige bijwerkingen of onverwachte ineffectiviteit is vastgesteld, worden in

principe vergoed. Dit is echter afhankelijk van de verzekeraar en gaat af van het eigen risico. Zorgverzekeraars lijken te wachten op aanvullend wetenschappelijk bewijs voordat farmacogenetisch onderzoek binnen screening op grotere schaal kan worden vergoed.¹¹

Een belangrijk argument om screening te vergoeden kan zijn dat het testen op farmacogenetische varianten tot een rationele geneesmiddelkeuze of -dosis zal leiden, en niet een kettingreactie van kostbaar follow-uponderzoek teweegbrengt, zoals dat met veel medische screenings wel het geval is. Vooral de eerste lijn zou veel kunnen hebben aan het prospectief, preventief screenen van grote groepen mensen als daardoor bijwerkingen kunnen worden voorkomen of de effectiviteit van geneesmiddelen kan worden versterkt. Duidelijkheid over vergoeding zou wenselijk zijn.

TOEPASSING IN EERSTE LIJN

Ongeveer 95% van de patiënten in Nederland heeft ten minste één afwijking in het panel van genen waarvoor een advies beschikbaar is.¹² Farmacogenetica speelt een rol bij de beoordeling van bijna 15% van de nieuwe geneesmiddelen. Juist in de eerste lijn zou je dus verwachten dat je therapie op maat zou kunnen toepassen met veel impact voor de volksgezondheid, omdat het een grote groep mensen betreft. Van de 80 geneesmiddelen



FIGUUR 2 Verspreid over Nederland zijn er 16 geaccrediteerde laboratoria die farmacogenetische testen uitvoeren (bron: www.farmacogenetica.nl).

waarvoor de KNMP een doseringsadvies geeft op basis van het genotype worden er 27 regelmatig voorgeschreven in de eerste lijn. Dit is medicatie die met name in de reguliere huisartsgeneeskunde wordt toegepast, zoals simvastatine, acenocoumarol, citalopram en omeprazol. In een project van het RIVM werd huisartsen en farmacogenetica-experts gevraagd welke van de 27 geneesmiddelen prioriteit moeten krijgen voor invoering van farmacogenetica in de eerste lijn (figuur 1). Ook werd gevraagd argumenten hiervoor te benoemen. Huisartsen noemden als argumenten vooral dat (a) het veelgebruikte geneesmiddelen zijn, (b) de effectiviteit van de geneesmiddelen moeilijk is in te schatten, en (c) het gebruik van de middelen vaak of ernstige bijwerkingen geeft. De farmacogenetica-experts lijken het toekennen van prioriteit vooral te baseren op klinisch bewijs voor de validiteit van farmacogeneticagebruik bij deze geneesmiddelen. Uit eerder inventariserend onderzoek blijkt dat huisartsen behoefte hebben aan informatie over farmacogenetica.¹³ Het is echter nog onduidelijk in hoeverre farmacogenetica een rol kan spelen in de huisartsenpraktijk en apotheek als het gaat om het daadwerkelijk leveren van eerstelijnszorg op maat.^{8,14} Hoewel deze rol nog onduidelijk is, kunnen eerstelijnszorgverleners nu al met het farmacogenetische profiel van de patiënt kennis toepassen

over een bijwerking of het uitblijven van effectiviteit van een van de eerder genoemde 27 specifieke geneesmiddelen.

Huisartsen kunnen tegenwoordig farmacogenetische testen aanvragen met een aanvraagformulier, waarna het bloed van de patiënt verstuurd wordt naar een ziekenhuis waar de testen worden uitgevoerd. De geaccrediteerde laboratoria waarin deze testen worden uitgevoerd zijn aangesloten bij het Netwerk Klinische Farmacogenetica Nederland (figuur 2).

MOGELIJKE HINDERNISSEN BIJ IMPLEMENTATIE

In opdracht van het ministerie van VWS heeft het RIVM in 2014 het rapport 'Personalised medicine products: evaluation of the regulatory framework' uitgebracht.¹⁵ Hoewel sinds kort voor markttoelating van een nieuwe geneesmiddel geëist wordt dat onderzocht is of genen een rol spelen bij het metabolisme van het specifieke medicament, noemt dit rapport een aantal knelpunten voor brede implementatie van farmacogenetica:

- Onduidelijkheid over welke genetische test voor welk geneesmiddel geschikt is en waar deze test beschikbaar is.
- Onduidelijkheid of de uitslag van de farmacogenetische test klinische gevolgen zou moeten hebben en of deze gevolgen daadwerkelijk van klinisch belang kunnen zijn – breder dan nu al in de oncologische zorg succesvol wordt toegepast.¹⁶
- Onduidelijkheid over de vergoeding van farmacogenetische testen. Met uitzondering van het tumorgenoem hoeft een farmacogenetische test slechts 1 maal te worden uitgevoerd. De testuitslag geeft dan in principe voor de rest van het leven informatie over genetische achtergrond van het medicatiemetabolisme.¹⁷ De kosten zijn beperkt, namelijk eenmalig € 80-€ 485 (bron: www.farmacogenetica.nl).
- Gebrek aan kennis over therapie op maat en farmacogenetische testen onder medische professionals.¹⁸
- Onvoldoende afstemming van de regelgeving voor diagnostische genetische testen die worden uitgevoerd in vitro, en de regelgeving voor markttoelating van geneesmiddelen. In klinische studies die bedoeld zijn voor markttoelating, wordt een test met een specifiek testprincipe gebruikt. Dat leidt tot stratificatie van groepen die op basis van de testuitkomst wél of niet worden behandeld met het geneesmiddel. Een gunstige balans tussen de baten en risico's is alleen voor de behandelde groep vastgesteld. Na markttoelating kunnen er andere testen op de markt komen. Er bestaat een risico dat bij gebruik van een andere test wellicht de stratificatie, en daarmee de afweging van voor- en nadelen, anders uitvalt.¹⁵

WAAR GAAN WE NAARTOE?

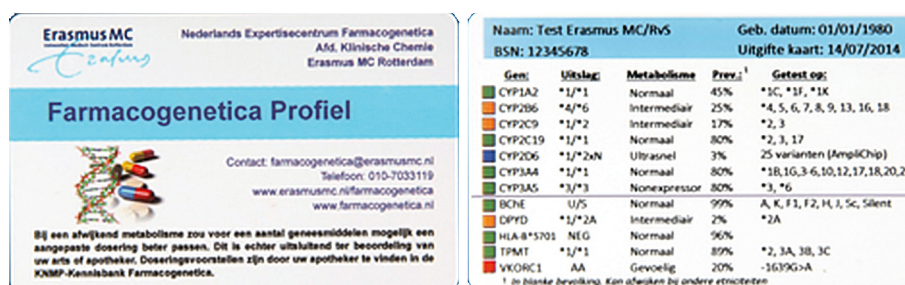
Het is momenteel mogelijk om bloed te laten analyseren op de aanwezigheid van verschillende genen die invloed hebben op het geneesmiddel. Zo bestaat de mogelijkheid om een farmacogenetisch profiel te laten maken en hiervan een zogenoemd 'DNA-paspoort Farmacogenetica' te krijgen (figuur 3, bron: www.farmacogenetica.nl). Het genotype van de patiënt kan via een elektronische koppeling terechtkomen in het elektronisch patiëntendossier van de huisarts, de apotheker en het ziekenhuis. Dit geeft perspectief op therapie op maat en op de toepassing van farmacogenetica in het bijzonder. Het is echter nog geen gemeengoed in de dagelijkse zorg en de mogelijkheden zijn niet algemeen bekend bij de patiënt.¹¹

In steeds meer wetenschappelijke geneesmiddelbijsluiters staat informatie over farmacogenetica.¹⁹ Het blijft echter een uitdaging op welke wijze deze informatie door artsen en apothekers kan worden gebruikt om de farmaco-therapie verder te optimaliseren.¹⁰ Om tot verdere implementatie van farmacogenetica te komen, is het belangrijk dat er afstemming is tussen de verschillende belanghebbenden, namelijk ontwikkelaars van eerste- en tweedelijnsrichtlijnen, ziekenhuisapothekers, openbare apothekers, klinisch chemici, verzekeraars, beleidsmakers, patiëntvertegenwoordigers, huisartsen en medisch specialisten.²⁰

Verder onderzoek naar de kosteneffectiviteit van inzet van het farmacogenetische profiel in de dagelijkse praktijk vindt plaats nadat in kaart is gebracht welke farmacogenetische testen geschikt zijn en welke klinisch nut hebben.¹⁷ In Nederland lopen diverse onderzoeksprojecten op dit terrein en recent heeft de Europese Unie vanuit het programma 'Horizon 2020' 15 miljoen euro beschikbaar gesteld voor Nederlands onderzoek naar farmacogenetica (voor meer informatie over dit laatste onderzoeksproject, zie U-PGx/Ubiquitous Pharmacogenomics, www.upgx.eu).

- **Hoewel er hoge verwachtingen zijn van farmacogenetica in de zorg, blijft implementatie hiervan nog achter.**
- **Farmacogenetica is met name van belang bij een slecht voorspelbare respons op medicijnen of als pas na maanden of jaren het effect van medicijnen kan worden geëvalueerd.**
- **Farmacogenetica heeft de potentie om een grote rol te spelen bij therapie op maat voor de individuele patiënt.**
- **Farmacogenetica speelt een rol bij de beoordeling van bijna 15% van de nieuwe geneesmiddelen.**
- **Sinds kort wordt voor markttoelating van een nieuwe geneesmiddel geëist dat onderzocht is of genen een rol spelen bij het metabolisme van het specifieke medicament.**
- **Informatie van het individuele farmacogenetische profiel in het 'DNA-paspoort Farmacogenetica' kan artsen helpen om rationeler geneesmiddelen voor te schrijven, en om veiligere en efficiëntere zorg te bieden.**

De afgelopen jaren wordt er steeds meer nadruk gelegd op de preventie en het voorspellen van factoren die van invloed zijn op gezondheid, in plaats van te reageren op ineffectiviteit of complicaties van een behandeling.⁵ Het steeds preciezer diagnosticeren en behandelen van nadelige gevolgen van bijvoorbeeld farmaceutische behandeling, zoals bijwerkingen of ineffectiviteit, waarbij gebruik wordt gemaakt van farmacogenetische profielen, is tot de mogelijkheden gaan behoren.²¹ Om deze reden heeft Barack Obama kortgeleden voorgesteld om 1 miljoen individuele genetische profielen te verzamelen en heeft hij hier een uitgebreid financieel budget voor vrijgemaakt.²² Ontwikkelingen rond therapie op maat en farmacogenetica, vragen terecht om aandacht.



FIGUUR 3 Het Erasmus MC geeft per 1 januari het farmacogeneticaprofiel uit als een 'DNA-paspoort Farmacogenetica', dat zo groot is als een bankpasje. Het paspoort wordt aangemaakt bij aanvraag van 3 of meer farmacogeneticatesten door de huisarts, of 4 of meer testen vanuit een ziekenhuis (bronnen: www.erasmusmc.nl en www.farmacogenetica.nl).

CONCLUSIE

Toen meer dan 10 jaar geleden het humane genoom in kaart werd gebracht, waren er hoge verwachtingen van farmacogenetica in de zorg. Tot op heden is er echter nog weinig gerealiseerd. De toekomst van de geneeskunde zal steeds meer van 'one size fits all' naar zorg op maat gaan. De effectiviteit en toxiciteit van geneesmiddelen die vaak worden voorgeschreven, verschillen tussen individuen. Een farmacogenetische test kan helpen inzicht te krijgen in deze variatie, waardoor artsen individuele patiënten beter kunnen behandelen.

Het gebruik van sterk voorspellende farmacogenetische testen kan ertoe leiden dat medici rationeler voorschrijven, en veiligere en efficiëntere zorg bieden; in potentie kunnen ze daarmee kosteneffectiever werken. Momenteel onderzoeken het RIVM/VUmc, het LUMC en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering

der Pharmacie de relevantie en de belemmerende en bevorderende factoren van toepassing van farmacogenetica in de eerstelijnszorg, en de betrokkenheid van de verschillende belanghebbenden daarbij.²³

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 16 september 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A9204

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A9204**

LITERATUUR

- NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (Tweede herziening). Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap; 2012.
- Link E, Parish S, Armitage J, et al; SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359:789-99.
- Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: testing for cytochrome P450 polymorphisms in adults with nonpsychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Genet Med*. 2007;9:819-25.
- De Boer A, Maitland-van der Zee AH. Farmacogenetica: geneesmiddelen therapie aangepast aan het genotype van de patiënt? *Geneesmiddelenbulletin*. 2003;37:25-30.
- Collins F. Has the revolution arrived? *Nature*. 2010;464:674-5.
- Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 4 augustus 2015 (epub).
- Baranova EV, Verhoef TI, Asselbergs FW, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Genotype-guided coumarin dosing: where are we now and where do we need to go next? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11:509-22.
- Swen JJ, van der Straaten T, Wessels JA, et al. Feasibility of pharmacy-initiated pharmacogenetic screening for CYP2D6 and CYP2C19. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:363-70.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- Gillis NK, Innocenti F. Evidence required to demonstrate clinical utility of pharmacogenetic testing: the debate continues. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96:655-7.
- Horgan D, Jansen M, Leyens L, et al. An index of barriers for the implementation of personalised medicine and pharmacogenomics in Europe. *Public Health Genomics*. 2014;17:287-98.
- Bank PC, Swen JJ, Guchelaar HJ. Pharmacogenetic biomarkers for predicting drug response. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14:723-35.
- Houwink EJ, van Luijk SJ, Henneman L, van der Vleuten C, Jan Dinant G, Cornel MC. Genetic educational needs and the role of genetics in primary care: a focus group study with multiple perspectives. *BMC Fam Pract*. 2011;12:5.
- Swen JJ, Guchelaar HJ. Just how feasible is pharmacogenetic testing in the primary healthcare setting? *Pharmacogenomics*. 2012;13:507-9.
- Weda M, Kienhuis A, van der Heyden L, et al. Personalised medicine products. Evaluation of the regulatory framework. Bilthoven: RIVM; 2014.
- Janssens AC, Deverka PA. Useless until proven effective: the clinical utility of preemptive pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96:652-4.
- Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, et al. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:89-106.
- Guttmacher AE, McGuire AL, Ponder B, Stefánsson K. Personalized genomic information: preparing for the future of genetic medicine. *Nat Rev Genet*. 2010;11:161-5.
- Ehmann F, Caneva L, Prasad K, et al. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharmacogenomics J*. 2015;15:201-10.
- Rigter T, Henneman L, Broerse JE, et al. Developing a framework for implementation of genetic services: learning from examples of testing for monogenic forms of common diseases. *J Community Genet*. 2014;5:337-47.
- Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:662-73.
- Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015;372:793-5.
- EMGO+. Personalised medicine: eligible or not? (WC2014-021) www.emgo.nl/research/quality-of-care/research-projects/1475/personalised-medicine-eligible-or-not/background, geraadpleegd op 30 september 2015.