

(Bij)werking begrepen

Rede uitgesproken door

Prof. dr. Henk-Jan Guchelaar

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
in de geneeskunde om werkzaam te zijn op het
vakgebied van de klinische farmacie aan de
Universiteit Leiden op 30 januari 2004

Voor Lidwien, Niels en Daan

*Mijnheer de Rector Magnificus,
zeer gewaardeerde toehoorders,*

Stelt u zich eens voor: een werkzaam en veilig geneesmiddel voor iedere patiënt; dat zou toch fantastisch zijn. Ook degenen die door ziekte vandaag verstek moet laten gaan op het werk of bij deze openbare les, zouden na gebruik van een geneesmiddel zich beter voelen of beter zijn, en acte de présence kunnen geven. Farmacotherapie, even effectief als de reparatie van uw auto. De automonteur, en sinds kort ook de advocaat, zijn zó overtuigd van hun welslagen dat u gewoonweg bij voorbaat garanties krijgt: “*no cure, no pay*”. De werkelijkheid van de arts die een patiënt met geneesmiddelen tracht te genezen is weerbarstiger. De vice-president van een groot Brits farmaceutisch bedrijf stelde onlangs in de media dat “meer dan 90% van de geneesmiddelen slechts werkzaam is bij 30-50% van de patiënten waarbij ze worden toegepast” (1). Dat is bepaald geen fraai resultaat van de hedendaagse farmacotherapie.

Variabiliteit in reacties op geneesmiddelen

Een arts die bij een patiënt met bijv. hypertensie een behandeling start met geneesmiddelen kan kiezen uit verschillende geneesmiddelgroepen zoals diuretica en β -blokkers. Deze groepen bevatten gewoonlijk meerdere vertegenwoordigers en van ieder afzonderlijk middel is aangetoond dat het de bloeddruk effectief kan verlagen. De werkzaamheid en veiligheid van het middel vormen immers de belangrijkste criteria voor de registratieautoriteiten om het middel tot de geneesmiddelmarkt toe te laten.

De arts die in zijn spreekkamer het recept uitschrijft, zal zich in de keuze met name laten leiden door richtlijnen, die op hun beurt gebaseerd zijn op de wetenschappelijke literatuur. Daarnaast zal de aanwezigheid van andere ziekten zoals suikerziekte of eventuele nierschade de keuze bepalen. Ongetwijfeld zal ook de eigen ervaring van de arts met bepaalde middelen een belangrijke rol spelen. Heeft de patiënt een normale lever- en nierfunctie en een normaal lichaamsgewicht dan zal de arts een standaarddosering van het geneesmiddel voorschrijven. De patiënt gebruikt het voorgeschreven geneesmiddel gedurende een bepaalde periode, bijv. 4-6 weken, waarna de arts het effect, zowel wat betreft bloeddrukverlaging als eventuele bijwerkingen, evalueert.

Deze algemeen gangbare werkwijze blijkt om twee redenen niet erg succesvol. In de eerste plaats wordt bij circa 60% van de patiënten in eerste instantie een onvoldoende bloeddrukdaling bereikt (2). De behandelaar zal in een dergelijk geval veelal de dosering verhogen, met overigens vaak een toegenomen kans op bijwerkingen, en opnieuw na 4-6 weken evalueren. Na een dergelijke dosistitratie wordt bij circa 40-50% van de patiënten nog steeds een onvoldoende bloeddrukdaling gezien (3). Nu zal de arts een geneesmiddel uit een andere geneesmiddelgroep moeten proberen of een tweede middel toevoegen. Uiteindelijk zal na herhaalde aanpassingen bij verreweg het

merendeel van de patiënten, circa 75%, met een enkelvoudig middel wel een effectieve bloeddrukdaling kunnen worden bereikt (2). Bij de overige 25% van de patiënten, die op enkelvoudige therapie onvoldoende reageren, zullen bloeddrukverlagende middelen moeten worden gecombineerd. De meeste richtlijnen voor de behandeling van hypertensie, met uitzondering van die van het Nederlands Huisartsen Genootschap, geven overigens geen duidelijk antwoord op de vraag of bij een patiënt met onvoldoende bloeddrukverlagend effect op een eerste middel overgeschakeld moet worden op een middel uit een andere klasse of dat een tweede middel moet worden toegevoegd (4).

De tweede reden waarom de gevolgde strategie niet erg succesvol blijkt, is dat in circa 3-7% van de patiënten bijwerkingen optreden die continuering van de behandeling in de weg staan (5). Noodgedwongen, ook als het geneesmiddel op zich een goede bloeddrukdaling gaf, zal een ander middel moeten worden voorgeschreven.

Bij welke patiënten het voorgeschreven middel effectief zal zijn en bij welke niet en bij wie bijwerkingen optreden en bij wie niet, is vóór aanvang van de behandeling volstrekt onvoorspelbaar.

De beschreven variabiliteit in reacties op geneesmiddelen, zowel wat betreft effectiviteit als bijwerkingen, is zeker niet uniek voor de medicamenteuze behandeling van hypertensie, hoewel hiervoor mogelijk wel het meest uitgebreid bestudeerd en beschreven. De variabiliteit doet zich ook voor bij de medicamenteuze behandeling van bijv. tumoren, stemmingsstoornissen, psychosen, chronische darmontstekingen, en reumatische aandoeningen.

In feite is farmacotherapie omgeven door veel empirie; door “*trial-and-error*”, “domweg proberen” wordt vastgesteld welk middel bij de individuele patiënt het meest effectief, en goed verdraagbaar is. Ook vindt vaak, uitgaande van een standaarddosering, titratie plaats tot een effectieve en veilige dosering van het geneesmiddel. Als er al individualisering van de therapie, maatwerk in plaats van confectie, plaatsvindt, laat men zich leiden door factoren zoals leeftijd en bijkomende ziekten maar nog slechts zelden door factoren zoals individuele gevoeligheid voor het geneesmiddel.

Voordat een geneesmiddel werkt

Waar komt nu die variabiliteit in reacties op geneesmiddelen vandaan? Kunnen we werking en bijwerking beter begrijpen? Voordat ik hierop in ga, zal ik eerst iets moeten zeggen over wat er gebeurt met een geneesmiddel nadat het is toegediend; laten we zeggen, nadat een tablet is ingenomen.

De tablet belandt na doorslikken in de maag waarin het over het algemeen vrij snel uiteenvalt en de werkzame stof oplost in de daar aanwezige vloeistof. Vervolgens komt

het geneesmiddel in de dunne darm, de plaats waar meestal de werkzame stof in het bloed wordt opgenomen. Het geneesmiddel volgt daarmee de weg die ook voedingsmiddelen, die we tot ons nemen, volgen. Nu bevindt het geneesmiddel zich dus in het bloed maar dat is meestal niet de plaats waar de eigenlijke werking zich ontplooit; een slaapmiddel bijv. oefent zijn werking uit in de hersenen. Vervolgens wordt het geneesmiddel via het bloed en meestal aan eiwitten gebonden getransporteerd naar de plaats van werking. Daarbij passeert het als eerste de lever, de chemische fabriek in ons lichaam. De lever metaboliseert het geneesmiddel, zet het om in verwante chemische stoffen, die vervolgens met de gal of urine worden uitgescheiden. Zo ontdoet het lichaam zich van geneesmiddelen en andere stoffen. Het geneesmiddel dat is aangekomen op de plaats van werking reageert daar met zgn. receptoren. Het geneesmiddel en de receptor passen als het ware als een sleutel en een slot in elkaar. Als de sleutel in het slot steekt heeft dit een cascade van reacties tot gevolg die uiteindelijk leidt tot het farmacologisch effect bijv. verwijding van een bloedvat met daling van de bloeddruk als gevolg. Veel lichaamseigen stoffen bijv. adrenaline oefenen hun werking ook uit via hetzelfde werkingsmechanisme. Dat is ook eigenlijk wel te verwachten want de receptoren in ons lichaam bestaan natuurlijk niet omwille van de geneesmiddelen die door de mens zijn ontwikkeld.

Bij deze processen, bijv. de opname van een geneesmiddel in het bloed en de omzetting in de lever zijn tal van eiwitten betrokken. En ook de receptoren zelf zijn veelal eiwitten. Deze eiwitten vinden op hun beurt de oorsprong in genen in het DNA. Als een dergelijk gen een afwijking vertoont kan het zijn dat er geen of een afwijkend eiwit wordt gemaakt. Hierdoor kan de opname van een geneesmiddel in het bloed, de omzetting in de lever of het aangrijpen van het middel op de receptor afwijkend verlopen (6,7,8,9,10).

Farmaco-genetica, -genomica en –proteomica

Als ik zomers eens op een terras op de Markt in Gouda zit en aandachtig kijk en geniet van de passerende mensen, valt me altijd op hoe verschillend mensen zijn. Anderzijds doen modeverschijnselen in kleding en haardracht hun best, dat mensen juist zoveel mogelijk op elkaar lijken. De toga, maar dan niet als modeverschijnsel, is daarvan wellicht ook een uiting.

Toch stemmen we meer overeen dan we van elkaar verschillen.

Twee niet verwante personen stemmen genetisch gezien voor meer dan 99,9% overeen. Dat lijkt een grote mate van gelijkheid maar betekent wel dat ze voor ongeveer 3-10 miljoen DNA bouwstenen verschillen. Deze verschillen zijn niet alleen verantwoordelijk voor het zichtbare onderscheid tussen twee personen op de Goudse Markt maar ook voor factoren die bijdragen aan bijv. ziekte en reacties op geneesmiddelen (11,12,13,14).

De eenvoudigste en meest voorkomende verandering in het erfelijk materiaal, het DNA, is een zgn. “*single nucleotide polymorphism*” (SNP; “snip”) waarbij 1 basepaar, zo’n bouwsteen, verschillend is. Het is verbazingwekkend om te zien hoe groot de invloed kan zijn van vervanging van slechts één van zo’n DNA bouwsteen, bijv. de vervanging van het aminozuur arginine door glycine.

Aangenomen dat circa 10% van de genen op enigerlei wijze betrokken is bij de reacties op geneesmiddelen, betekent dit, dat er circa 6.000-12.000 van dergelijke SNPs zouden voorkomen die veroorzaken dat individuen zo verschillend reageren op geneesmiddelen (11). Het vakgebied dat zich hiermee bezighoudt noemt men farmacogenetica.

Al lange tijd voordat de term “farmacogenetica” voor het eerst werd gebruikt, was bekend dat sommige mensen anders reageren na inname van een bepaald geneesmiddel. Pas veel later konden deze verschillen worden toegeschreven aan variaties in het DNA (6,7,15,16,17). In 1957 is door Motulsky beschreven dat sommige Amerikaanse soldaten van Afrikaanse afkomst in de tweede wereldoorlog zeer gevoelig waren gebleken voor primaquine. Het doorgaans veilige antimalariamiddel veroorzaakte bij hen een soort beschadiging van de rode bloedcellen, hemolytische anemie. Pas later bleek dit toe te schrijven aan een door erfelijkheid bepaald tekort aan een enzym, het zgn. G6PD, in de rode bloedcellen. Ook is al lange tijd bekend dat bij sommige patiënten na toediening van de spierverslapper suxamethonium een spierverslapping van uren in plaats van minuten optreedt, soms gepaard gaand met ademhalingsproblemen en behoefte om langdurig te worden beademd. Dit blijkt toe te schrijven aan een tekort van het enzym pseudocholinesterase dat de spierverslapper afbreekt en daardoor inactiveert. Tenslotte is voor het eerst in 1954 beschreven dat in sommige patiënten die worden behandeld met isoniazide ernstige neurologische bijwerkingen kunnen optreden, hetgeen is geassocieerd met een vertraagde uitscheiding als gevolg van een genetische variabiliteit van het enzym dat bij de uitscheiding van dit middel is betrokken.

Vaak worden de termen farmacogenomica en farmacogenetica door elkaar gebruikt. Farmacogenomica is een veelomvattender begrip: het houdt zich bezig met de relatie tussen het erfelijk materiaal, het genoom, en geneesmiddelen, bijv. hoe verschillende geneesmiddelen de expressie van het genoom beïnvloeden. Deze kennis kan ondermeer worden gebruikt voor de ontdekking van nieuwe geneesmiddelen.

Farmacogenetica, de erfelijkheid van geneesmiddelreacties, is hiervan een onderdeel: het bestudeert de relatie tussen de individuele reacties op geneesmiddelen en de genetische constitutie van het individu. Er wordt dus gezocht naar biologische *markers*, veelal polymorfismen op DNA niveau, die de klinische effectiviteit en veiligheid van een geneesmiddel in de individuele patiënt kunnen voorspellen. Zoals aangegeven zijn veel van dergelijke *markers* bij toeval ontdekt doordat een patiënt na inname van

een “normale” dosering van een bepaald middel abnormale effecten ondervond. Tegenwoordig worden SNPs systematisch in kaart gebracht in zgn. “*SNP maps*” die publiekelijk toegankelijk zijn (14).

De functionele eiwitten, als uiteindelijke producten van genen, zijn overigens waarschijnlijk een betere biologische *marker* dan het gen zelf. Immers de eiwitten zijn veelal aangrijpingspunt voor geneesmiddelen en zullen daardoor nauwer gerelateerd zijn aan werking of bijwerking. Nieuwe technieken maken het mogelijk een eiwitprofiel van serum of weefsels te bepalen en vergelijkingen te maken tussen bijv. gezonde en zieke weefsels of voor en na behandeling met een geneesmiddel. Deze informatie kan, behalve voor de opsporing van ziekten, ook worden gebruikt voor het voorspellen van een effectieve en veilige medicamenteuze therapie (18,19). Het vakgebied dat zich hiermee bezighoudt noemt men farmacoproteomica.

We stelden ons de vraag: waar komt de variabiliteit in reacties op geneesmiddelen vandaan? Kunnen we werking en bijwerking beter begrijpen? Momenteel wordt verondersteld dat variaties in het erfelijk materiaal hierin een belangrijke rol spelen. Sommigen beweren zelfs dat genetische variatie voor 20-95% de waargenomen variabiliteit in reacties op geneesmiddelen verklaart (20).

Farmacokinetiek en farmacogenetica

Dames en heren, zojuist hebben we de weg van het geneesmiddel door het lichaam besproken, van opname in het bloed tot de interactie met de receptor en het uiteindelijke effect. Ik zal nu enkele voorbeelden geven waar op die weg farmacogenetica een belangrijke rol blijkt te spelen.

Bij zowel de opname van geneesmiddelen als de verdeling over weefsels en de uitscheiding in de urine en gal spelen transporteiwitten een belangrijke rol. Een voorbeeld: het zgn. P-glycoproteïne (PGP) is het product van het MDR-1 gen en functioneert als een soort pomp voor o.a. bilirubine, maar ook voor tal van geneesmiddelen (o.a. digoxine, ciclosporine en HIV protease-remmers) (21). Het PGP bevindt zich o.a. in de holte van de dunne darm. De natuurlijke functie van het PGP is waarschijnlijk, dat het een barrière vormt van het lichaam tegen blootstelling aan toxische stoffen, bacteriën en virussen. Genoemde geneesmiddelen worden door PGP als het ware in de holte van de darm, de urine of gal gepompt, zodat blootstelling van het lichaam aan deze middelen zoveel mogelijk wordt voorkomen.

Er zijn 20 mutaties, genetische varianten, van het MDR-1 gen bekend waarvan één ertoe leidt dat de functie van de PGP pomp in de darm sterk vermindert (21,22). Circa 30% van de mensen behorend tot het Kaukasisch ras heeft dit afwijkend MDR-1 gen en bij hen zal inname van een standaarddosering van digoxine leiden tot een 20% hogere concentratie van het geneesmiddel in het bloed (22,23) met een intensievere werking of bijwerkingen tot gevolg.

Een tweede voorbeeld heeft betrekking op de chemische omzetting van geneesmiddelen in de lever. Deze chemische reacties vinden plaats onder invloed van enzymen en het zgn. cytochroom P450 systeem, het CYP450, in de lever vormt het belangrijkste enzymstelsel dat hierbij is betrokken. Het bestaat uit tal van subtypen die worden aangeduid als bijv. CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 (24,25). Van een aantal van deze CYP450 enzymen zijn varianten, polymorfismen, bekend. Vijf-10% van de blanke Europese en 1% van de Aziatische en Afrikaanse bevolking heeft een genetisch polymorfisme van CYP2D6. Dat dit betekenis heeft blijkt ondermeer hieruit, dat ongeveer 20% van de huidige frequent voorgeschreven geneesmiddelen, door dit enzym in de lever in belangrijke mate wordt afgebroken (6,16,17). Afhankelijk van het type polymorfisme hebben mensen met een dergelijke genetische variatie van het CYP2D6 een relatief tekort of een dysfunctionerend CYP2D6 eiwit waardoor zij geneesmiddelen die hierdoor worden gemetaboliseerd (bijv. metoprolol, nortriptyline) anders afbreken (24). Het resultaat hiervan is dat deze personen langduriger een hoge concentratie van het geneesmiddel in het bloed hebben en een sterker of langduriger effect of zelfs bijwerkingen van het middel ondervinden. In het geval van codeïne, dat zelf goeddeels onwerkzaam is maar door CYP2D6 wordt omgezet tot het werkzame morfine, leidt een CYP2D6 polymorfisme tot het uitblijven van de pijnstillende werking van het middel (26). Ook komen mensen voor, die zgn. "ultra-snelle metaboliseerders" zijn: zij hebben een grotere hoeveelheid van het enzym. Als gevolg hiervan breken zij bijv. het antidepressivum nortriptyline zeer snel af, en dit leidt ertoe dat ze nauwelijks een effect van het middel in de standaarddosering ondervinden.

Twee andere bekende voorbeelden van polymorfismen, leidend tot een tekort aan geneesmiddelenafbrekend enzym, hebben betrekking op geneesmiddelen voor kanker, nl. fluorouracil en mercaptopurine. Polymorfisme van het enzym DPD, betrokken bij de afbraak van het middel fluorouracil dat o.a. wordt toegepast bij darmtumoren (27,28), en van het TPMT, betrokken bij de afbraak van mercaptopurine dat wordt toegepast bij leukemie (29, 30) leidt bij patiënten met een dergelijk polymorfisme tot ernstige bijwerkingen, en zelfs soms tot sterfte, als ze in een standaarddosering met genoemde middelen worden behandeld.

Farmacodynamiek en farmacogenetica

Dames en Heren, in de tot nu toe gegeven voorbeelden beïnvloedden de polymorfismen de werking van het geneesmiddel in feite op een indirecte manier bijv. doordat het transport of de afbraak van het geneesmiddel door de genetische variatie werd aangedaan. Polymorfismen kunnen echter ook op een directe manier de werking van geneesmiddelen beïnvloeden. Dat is bijv. het geval als het polymorfisme een gen betreft dat betrokken is bij de aanmaak of functie van de receptor zelf (7,9,31,32). Dit terrein is als onderzoeksgebied nog veel minder ontgonnen en heeft in het bijzonder onze belangstelling.

Een paar voorbeelden van polymorfismen die rechtstreeks de werking van een geneesmiddel beïnvloeden wil ik met u bespreken. In de eerste plaats is dat een polymorfisme van het gen dat codeert voor de zgn. β_2 -receptor. Deze receptor die zich o.a in de luchtwegen bevindt vormt het aangrijpingspunt voor de luchtwegverwijder salbutamol; dit middel wordt veel gebruikt bij de behandeling van astma.

Er zijn verschillende polymorfismen van de β_2 -receptor beschreven (33,34). Hoewel niet alle studies in dezelfde richting wijzen (35), lijkt het er op dat deze polymorfismen geassocieerd zijn met de mate waarin luchtwegverwijding optreedt na inhalatie van salbutamol (36,37,38). Weer een ander polymorfisme van de β_2 -receptor lijkt samen te hangen met vermindering van het aantal β_2 -receptoren bij langdurig gebruik van salbutamol; de consequentie hiervan voor de patiënt is, dat bij chronisch gebruik, deze minder gevoelig wordt voor het geneesmiddel (39).

Een tweede voorbeeld betreft polymorfismen van het zgn. ACE-gen; het gen dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van het eiwit “angiotensine converterend enzym”. Het bloeddrukverlagend middel enalapril oefent zijn werking uit via remming van dit eiwit.

Personen met een bepaald polymorfisme van het ACE-gen hebben een circa 60% hogere concentratie van het ACE-eiwit in het bloed (40,41,42). Hoewel studies elkaar soms tegenspreken, is wel beschreven dat een bepaald polymorfisme van het ACE-gen samenhangt met een verminderd bloeddrukverlagend effect van enalapril (41,43,44).

In de gegeven voorbeelden werden de geneesmiddelen, salbutamol en enalapril, al vele jaren toegepast voordat de invloed van de genetische variatie op de werking van deze middelen werd ontdekt. Het kan ook anders gaan, nl. dat een geneesmiddel specifiek wordt ontwikkeld voor een groep patiënten met zekere genetische kenmerken. De ontwikkeling van het antikankermiddel trastuzumab (Herceptin®) wordt in dit verband vaak genoemd. Het middel is een zgn. antilichaam dat gericht is tegen het her-2 eiwit, een bepaalde receptor voor een groeifactor. Dit eiwit is bij circa 25-30% van de vrouwen met een borsttumor overmatig aanwezig en leidt tot een agressieve vorm van de ziekte met een relatief slechte prognose (45). De effectiviteit van trastuzumab is afhankelijk van de mate waarin het her-2 eiwit tot expressie komt (46). Een test wordt uitgevoerd om patiënten te selecteren met overexpressie van het her-2 eiwit in de tumor en zodoende wordt bepaald of het middel aan een betreffende patiënt moet worden voorgeschreven. Hier wordt farmacogenetica dus in feite al in de praktijk toegepast.

Binnen onze eigen afdeling zijn onlangs twee nieuwe farmacogenetische onderzoeken gestart. De eerste betreft het voorspellen van de effectiviteit van verschillende vormen van chemotherapie bij dikke-darm tumoren. In het onderzoek, waaraan een groot aantal ziekenhuizen in Nederland meedoet, en dat in samenwerking met Dr. A.J.

Gelderblom en Prof. Dr. J.W.R. Nortier van de afdeling medische oncologie van het LUMC wordt verricht, wordt nagegaan of bepaalde polymorfismen van genen die betrokken zijn bij de werking of afbraak van de antikankermiddelen, voorspellend zijn voor de individuele reactie op de behandeling. Het tweede onlangs gestarte onderzoek betreft de individualisering van de therapie bij patiënten met reumatoïde artritis die worden behandeld met het middel methotrexaat; dit onderzoek wordt in samenwerking met Prof. Dr. Th.W.J. Huizinga van de afdeling reumatologie van het LUMC verricht. In beide genoemde onderzoeken wordt ook nauw samengewerkt met Mw. Prof. Dr. P. Slagboom van de afdeling Moleculaire Epidemiologie van het LUMC.

Het in de inleiding genoemde voorbeeld over de behandeling van hypertensie is niet geheel toevallig. In een samenwerkingsverband met het AMC in Amsterdam, met Dr. R.P. Koopmans en Mw. P. van Rijn-Bikker, wordt onderzoek gedaan naar de rol van farmacogenetica en etniciteit bij de behandeling van hypertensie.

Bijwerkingen

Polymorfismen kunnen, behalve met de werking van geneesmiddelen, ook samenhangen met het optreden van bijwerkingen. We bespraken al dat een polymorfisme van een gen dat verantwoordelijk is voor de vorming van een eiwit dat het geneesmiddel afbreekt, ertoe kan leiden dat het geneesmiddel minder snel wordt afgebroken en hierdoor langdurig te hoge concentraties van het middel in de patiënt optreden. Er zijn echter ook genetische variaties bekend die niets te maken hebben met de afbraak van geneesmiddelen maar wel samenhangen met het optreden van bijwerkingen (31). Van een aantal geneesmiddelen, bijv. erythromycine, terfenadine, en disopyramide is bekend dat ze in staat zijn een bepaalde hartritmestoornis en een zgn. verlengd QT-interval, dat is een bepaalde afwijking op het ECG, te veroorzaken. Het blijkt nu dat patiënten met bepaalde polymorfismen van genen die eiwitten maken voor iontransportsystemen in het hart een groter risico lopen op deze bijwerking (47,48).

Andere voorbeelden van polymorfismen die samenhangen met ongewenste effecten van geneesmiddelen zijn: polymorfisme van het gen dat codeert voor de dopamine D3 receptor die predisponeert voor een bewegingsstoornis, tardieve dyskinesie, als bijwerking van antipsychotica (49) en polymorfismen van het gen dat codeert voor de ryanodine (RYR1) receptor die blijken te zijn geassocieerd met het optreden van de bijwerking maligne hypertensie door narcosemiddelen (50).

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen

Zoals al in het begin van mijn betoog aangegeven zal de kennis van farmacogenomica ook een grote invloed hebben op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Wat moeten we ons daarbij voorstellen en wat voor mogelijke financiële consequenties zal dat hebben?

Volgens een studie van de Boston Consulting Group zouden de ontwikkelkosten voor

een nieuw geneesmiddel door het toepassen van farmacogenetica maar liefst met tweederde kunnen dalen en twee jaar korter kunnen duren (51). Aan klinische studies zouden alleen die patiënten hoeven deelnemen waarvan men op grond van het SNP-profiel mag verwachten dat er een aanzienlijke kans is dat het nieuwe middel effectief en veilig is. The Boston Consulting Group stelt, dat het welslagen van de ontwikkeling van het zojuist besproken Herceptin®, het middel bij borstkanker, te danken is aan toepassing van farmacogenetica (51). Doordat men in vroege klinische studies in staat was patiënten vooraf te testen op expressie van het her-2 gen kon men mensen die niet zouden reageren, van te voren uitsluiten. Hierdoor was het mogelijk om in een subgroep van patiënten sneller effectiviteit aan te tonen en kon het middel sneller de markt bereiken. Zonder deze screening vooraf had men het middel in circa 9 maal zoveel patiënten moeten bestuderen om effectiviteit in een ongeselecteerde populatie te kunnen aantonen.

Het is nog maar de vraag of deze redenering van de Boston Consulting Group juist is. Immers, in de oncologie is het niet ongebruikelijk dat geneesmiddelen die slechts een effectiviteit laten zien bij 20-30% van de patiënten, worden ontwikkeld en toegelaten tot de markt.

Als door toepassing van farmacogenetica vooraf duidelijker is bij wie het nieuwe middel gaat werken en bij wie niet, zal dit leiden tot een strikter indicatiegebied. De potentiële opbrengst van de farmaceutische industrie voor een dergelijk middel is hierdoor waarschijnlijk lager. Overigens is het zo dat 75% van de totale ontwikkelkosten van de farmaceutische industrie gaan naar middelen die nooit de markt bereiken (51); farmacogenetica zou het succespercentage sterk kunnen verhogen. Voor de farmaceutische industrie is in de ontwikkelfase van geneesmiddelen dus een sterke reductie van de kosten realiseerbaar maar eenmaal in het marketingtraject zal de opbrengst ook geringer zijn. Er zijn dus evenveel redenen om te verwachten dat geneesmiddelen dankzij de farmacogenetica goedkoper zullen worden als om te denken dat ze juist duurder zullen worden. Daarnaast zal toepassing van farmacogenetica een grotere behoefte aan diagnostische tests met zich meebrengen. Welk effect dit heeft op de kosten van geneesmiddelen c.q. de gezondheidszorg is nog onduidelijk.

De toegenomen kennis van de genetica zal niet alleen bijdragen aan de nieuw ontwikkelde geneesmiddelen. Men is bijv. terughoudend met het gebruik van het oude maar in principe effectieve antibioticum chlooramfenicol vanwege de zeldzame, maar potentieel dodelijke bijwerking aplastische anemie, een vorm van bloedcellenafbraak. Als met behulp van farmacogenetica voorspelbaar is bij wie de bijwerking optreedt, dan zou een dergelijk middel een tweede leven kunnen krijgen (52).

De snel voortschrijdende technologie maakt het mogelijk om uitgebreid systematisch veiligheidsonderzoek te doen (53). Men kan zich voorstellen dat bij een dergelijk vei-

ligheidsonderzoek enkele duizenden patiënten die een bepaald nieuw geneesmiddel gebruiken eenmalig een monster voor DNA-onderzoek afstaan dat zorgvuldig wordt opgeslagen. Als een zeldzame ernstige bijwerking wordt geconstateerd kan men het DNA van deze patiënten met dat van degenen die de bijwerking niet ondervonden, vergelijken, en het SNP-profiel dat patiënten gevoelig maakt voor de bijwerking, vaststellen. Zo heeft men patiënten kunnen identificeren die een risico lopen op het krijgen van een overgevoelighedsreactie op het anti-HIV middel abacavir, een ernstige bijwerking die bij circa 4 % van de patiënten optreedt (54).

Geneesmiddeldiagnostiek en “Personal Pills”

Door farmacogenetica zal ook ziektebegrip en diagnostiek veranderen (55).

Diagnostiek zal in toenemende mate geneesmiddeldiagnostiek worden, met als uitkomst bijv. diuretica-gevoelige hypertensie of β -blokker-gevoelige hypertensie. Het ziektebegrip wordt daarmee zeer pragmatisch, nl. ze wordt gedefinieerd en ingedeeld naar hoe ze wordt behandeld. Iets dergelijks hanteren we nu nog maar zelden, bijv. niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus.

Het belangrijkste doel van farmacogenetica is dat de behandeling steeds verder, en op rationale gronden, zal worden geïndividualiseerd: “*personal pills*” (17,29,56) en “*personal therapy*”. Het individuele en persoonlijke maatwerk vindt nu proefondervindelijk en beschrijvend plaats: op welk middel heeft de patiënt in een eerdere behandeling wel of niet goed gereageerd en welk middel werd al dan niet goed verdragen.

Zoals in de inleiding aangegeven zijn etnische verschillen in effecten van geneesmiddelen al sinds de jaren 1950 bekend en doorgaans worden in farmacogenetische studies verschillende rassen voor de selectie van proefpersonen gebruikt (57). In farmacogenetisch opzicht is etniciteit echter niets meer dan een bepaalde ordening van genetische variaties waarbij relatief een hoge mate van verwantschap en overeenkomst bestaat.

Farmacogenetica in de praktijk

Als farmacogenetica in de komende jaren inderdaad zich zo voortvarend ontwikkelt, technische en ethische problemen zijn overwonnen en sociaal maatschappelijk is geaccepteerd, dan zou de praktische toepassing van farmacogenetica zich als volgt in de spreekkamer kunnen voltrekken (14).

Uw behandelend arts heeft hypertensie bij u vastgesteld en acht behandeling met geneesmiddelen aangewezen. Om het voor u meest effectieve en veilige middel te selecteren is nadere diagnostiek nodig. U wordt gevraagd uw mond te spoelen met enkele milliliters spoelvloeistof en de mondspoeling in een flesje uit te spugen. Dit materiaal wordt gebruikt voor genetisch onderzoek. De volgende dag verneemt u de precieze diagnose: diuretica-gevoelige hypertensie. Ook is uit het onderzoek naar

voren gekomen dat u beter geen ACE-remmer kunt gebruiken, omdat de kans dat u hoest ontwikkelt als bijwerking groot is. Uw “eerste keus medicatieprofiel” is hiermee bekend en uw arts schrijft u een diureticum voor.

We kunnen ons nu afvragen of de geschetste situatie sterk afwijkt van de huidige werkwijze. Als een arts nu bij een patiënt met te hoge bloeddruk bijv. een β -blokker voorschrijft, baseert hij zijn keuze op basis van wetenschappelijke informatie, over de kans dat het middel bij de betreffende patiënt zal helpen en de kans dat het bijwerkingen geeft. Zo is een β -blokker op zich een effectief middel bij te hoge bloeddruk maar een minder gelukkige keuze bij een patiënt die tevens astma heeft. Met farmacogenetica is dat niet veel anders; de aanwezigheid van polymorfismen geeft immers ook informatie over de kans op succes of de kans op bijwerkingen. De informatie zal hoogstens preciezer en gedetailleerder zijn dan nu het geval is. Een belangrijk verschil is evenwel dat nu wordt gewerkt met kansen die gelden voor grote, en daardoor inhomogene, groepen omdat ze zijn afgeleid uit grote populaties. De generaliseerbaarheid naar de individuele patiënt is daardoor lastig. Dat geldt ook voor bijwerkingen. In bijsluiters van geneesmiddelen staat vaak eenvoudigweg een lijst van allerlei gesignaleerde bijwerkingen; soms worden percentages gegeven maar vermelding van predisponerende factoren is zeldzaam.

Met farmacogenetica zal het dus mogelijk zijn om bij een individuele patiënt beter te voorspellen of een geneesmiddel al dan niet werkt of al dan niet bijwerkingen geeft maar het resultaat van de farmacogenetische test is niet zwart-wit; het geeft nog steeds een kans weer. Daardoor zal de arts voor de individuele patiënt in zijn spreekkamer toch een kansberekening moeten maken (6,7,58).

U bemerkt hopelijk mijn enthousiasme voor farmacogenetica, maar enige bescheidenheid ten aanzien van de bijdrage van de farmacogenetica in het verklaren van variabiliteit van effecten van geneesmiddelen lijkt wel op zijn plaats. Het werkelijke effect van een geneesmiddel in de praktijk situatie, d.w.z. niet onder gecontroleerde omstandigheden zoals in wetenschappelijke studies, is van veel factoren afhankelijk en die worden niet alle noodzakelijkerwijs door genetica bepaald.

Onjuist gebruik van geneesmiddelen, bijv. foutieve inhalatie van luchtwegverwijders, of een slechte therapietrouw, zal in de dagelijkse praktijk in hoge mate het welslagen van de therapie bepalen. Zelfs in gecontroleerde klinische studies, verklaart variatie in de farmacokinetiek vaak slechts 30-40% van de totale variabiliteit in het effect van het geneesmiddel. De associaties tussen erfelijke opmaak van een individu en het effect van een geneesmiddel zijn dus niet altijd zo sterk. In een recente studie naar variaties tussen het geneesmiddelfabrekerend enzym CYP2D6 en de effectiviteit van een bepaalde groep geneesmiddelen, de zgn. 5HT3 antagonisten, dat zijn middelen die worden toegepast bij de behandeling van misselijkheid als gevolg van chemotherapie, is bere-

kend dat maar liefst 50 patiënten onderzocht moeten worden om te voorkomen dat één patiënt onbedoeld toch misselijk wordt (59). Is zo'n verhouding van 1 op 50 voldoende om de genetische test in de routine patiëntenzorg toe te gaan passen? Ik vrees dat we moeten concluderen dat dit niet doelmatig is (60). Bescheidenheid ten aanzien van de toepassing van genetische tests in de huidige klinische praktijk is dus op zijn plaats. Volgens Urquhart zou het "overall" effect van bijv. halvering van de variatie in farmacokinetiek en farmacodynamiek met behulp van farmacogenetische methoden ongeveer gelijk zijn aan het effect van halvering van de variatie in therapietrouw (61).

Bij de behandeling met geneesmiddelen is het dus te kortzichtig om een grenzeloos vertrouwen in uitsluitend de farmacogenetica te hebben. De uitdaging van het klinisch farmacologisch onderzoek van de toekomst zou wel eens kunnen zijn het ontdekken, kwantificeren en in praktijk brengen van de verschillende factoren die bijdragen aan de variabiliteit van de reactie op een geneesmiddel; de farmacogenetica vormt slechts één van die factoren.

Patiëntenzorg

Er is dus meer dan de, tot dusver besproken, hoogstaande technologie. Henri Manasse, als vice-president van de Amerikaanse ziekenhuisapothekers vereniging ASHP schreef onlangs in een commentaar "*Not too perfect: hard lessons and small victories*" (62). Hij had het niet over hoogstaande technologie, niet over farmacogenetica maar over medicatieveiligheid.

In het, in 1999 verschenen en inmiddels veel geciteerde, rapport "*To Err is Human*" van het Amerikaanse *Institute of Medicine*, wordt aangegeven dat fouten, waaronder medicatiefouten, in ziekenhuizen veel voorkomen. De omvang is, in termen van morbiditeit en mortaliteit, veel groter dan aanvankelijk gedacht en vergelijkbaar met risico's die men loopt in het verkeer. Medicatieveiligheid is naast bijv. verkeersveiligheid een begrip geworden.

De jaren 2003 en 2004 zijn door de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, de NVZA, uitgeroepen als jaren van de medicatieveiligheid. Er is inmiddels veel gebeurd en ziekenhuisapothekers hebben daar een belangrijke rol in gespeeld. In diverse ziekenhuizen in Nederland wordt bijv. gewerkt aan de implementatie van een elektronisch voorschrijfsysteem ter voorkoming van voorschrijffouten, de invoering van robotisering in de geneesmiddelendistributie, de controle van toediening van geneesmiddelen m.b.v. *barcode-scanning*, en de exploitatie van satelliet-apotheken, ter voorkoming van bereidingsfouten, waar apothekersassistenten geneesmiddelen zodanig gereed maken dat ze door verpleegkundige of arts direct kunnen worden toegediend. In het LUMC wordt momenteel, zowel in de kliniek als op de polikliniek een elektronisch voorschrijfsysteem ingevoerd, en vanaf aanstaande maandag wordt gestart met een satellietapothek op de kinder-intensieve care.

Studies laten zien dat circa 4-30% van de oudere patiënten, opgenomen in een ziekenhuis, wordt opgenomen vanwege een geneesmiddel-gerelateerd probleem (63,64,65,66,67). Dat kan een bijwerking zijn en farmacogenetica kan mogelijk in de toekomst ertoe bijdragen dat dit kan worden voorkomen. Maar er kan ook sprake zijn van bijv. onjuist gebruik van het geneesmiddel, een te hoge of juist te lage dosering, of het gebruik van geneesmiddelen die elkaars werking beïnvloeden. Dat is een zorg voor apothekers. De ziekenhuisapothek levert farmaceutische patiëntenzorg waar de levering van het geneesmiddel zelf slechts een onderdeel van uitmaakt. Om die taak goed te kunnen verrichten, zullen ziekenhuisapothekers zich wel zichtbaar moeten opstellen in de kliniek.

Met een juist verworven overheidssubsidie zal door onze afdeling een methodiek worden ontwikkeld waarmee patiënten met zgn. geneesmiddel-gerelateerde problemen kunnen worden opgespoord met behulp van zgn. *clinical rules*. Deze *clinical rules* bevatten o.a. demografische gegevens van de patiënten, het individuele geneesmiddelprofiel en ook laboratoriumgegevens. Op een intelligente wijze kunnen hiermee patiënten worden opgespoord die een groot risico lopen om een geneesmiddel-gerelateerd probleem te ontwikkelen of zij die sub-optimaal medicamenteus worden behandeld.

Studenten Geneeskunde, Biomedische Wetenschappen, apothekers in opleiding tot ziekenhuisapotheker, ziekenhuisapothekers in opleiding tot klinisch-farmacoloog
Studenten Geneeskunde, Biomedische Wetenschappen, apothekers in opleiding tot ziekenhuisapotheker, en ziekenhuisapothekers in opleiding tot klinisch-farmacoloog, graag wil ik het woord tot jullie richten.

Studenten en ziekenhuisapothekers in opleiding zijn voor de ontwikkeling van ons vakgebied van groot belang. Vanaf deze plaats wordt vaak tegen jullie gezegd dat studenten en assistenten in opleiding de toekomst hebben. Dat lijkt mij een wat te passieve houding.

In het onderwijs hoop ik jullie te kunnen leren, niet alleen wat de kracht en potentie, maar ook wat de risico's en gevaren van hedendaagse farmacotherapie zijn. Uit studies naar fouten bij het voorschrijven blijkt dat één van de belangrijkste oorzaken is gelegen in de attitude ten aanzien van het voorschrijven: het uitschrijven van een recept wordt vaak gezien als een administratieve handeling (68). Ik hoop jullie ervan te kunnen overtuigen dat het voorschrijven van geneesmiddelen één van de belangrijkste en meest voorkomende medische besliskundige handelingen is van de arts. In het farmacotherapieonderwijs zal daarom worden geleerd hoe op gestructureerde wijze het besliskundig proces kan worden doorlopen.

Apothekers in opleiding tot ziekenhuisapotheker, jullie hebben voor een fantastisch vak gekozen. De rol van de ziekenhuisapotheker verandert, wordt meer patiëntge-

richt. Onze omgeving vraagt erom. In Medisch Contact verwoordde de voormalige voorzitter van de Orde van Medisch Specialisten, naar aanleiding van het verschijnen van het KNMG rapport “De arts van straks” het als volgt: “zorg voor de patiënt kan het best plaatsvinden op basis van competenties en dient niet automatisch voort te vloeien uit een oude hiërarchie” (69). Voor mij nu reden om te zeggen: “Ziekenhuisapothekers, laat uw competenties zien”. Ik zie in dit opzicht taakdifferentiatie als een grote kans voor de gezondheidszorg en voor de ziekenhuisapotheker, als farmaceutisch specialist, in het bijzonder.

Samenvattend

Deze oratie samenvattend zou ik enkele kernpunten willen noemen:

- farmacogenetica zal ons helpen te begrijpen, waarom individuele personen zo verschillend reageren op geneesmiddelen, zowel wat betreft effectiviteit als toxiciteit;
- van deze kennis kunnen we in de geneeskunde gebruik maken, met het doel de medicamenteuze therapie te optimaliseren;
- farmacogenetica zal dit nooit alleen kunnen waar maken; farmaceutische patiëntenzorg en de inbreng hierbij van de klinische farmacie is essentieel voor verdere optimalisatie van de farmacotherapie.

Dankwoord

Hiermee kom ik tot het slot van mijn betoog. Het doet me groot plezier een aantal mensen te mogen bedanken.

Het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het LUMC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. U onderstreept, met de continuering van deze kernleerstoel, het belang van de klinische farmacie in de patiëntenzorg, het onderzoek en het onderwijs.

Aan Albert Versluis, mijn opleider, heb ik veel te danken. Ik betreur het dat hij deze dag niet meemaakt. Bovenal een vriendelijk mens, maar mij ook sturend naar de combinatie van opleiding en promotieonderzoek. Een combinatie die heden ten dage heel gewoon lijkt maar destijds niet zo vanzelfsprekend was.

Hooggeleerde Mulder, beste Nanno, jij hebt als mijn promotor een zeer belangrijke rol gespeeld in mijn wetenschappelijke ontwikkeling. Je durfde een experiment aan met een farmaceut. Ontzag had ik altijd al voor je vanwege je diepgaande kennis en inzicht; bewondering heb ik voor je gekregen toen we als dokter met je te maken kregen.

Hooggeleerde Oosterhuis, mijn tweede promotor, beste Wolter, de Groningse tijd op jouw laboratorium was de beste tijd. Jouw gedrevenheid en enthousiasme zijn, tot op de dag van vandaag, aanstekelijk.

Hooggeleerde de Vries, beste Liesbeth, onderzoek doen en kritisch zijn, heb ik van jou geleerd. Er valt nog veel van je te leren; dank tot dusver.

Hooggeleerde Uges, beste Donald, dank voor je collegialiteit en het vele plezier dat we samen hebben beleefd; ik, als je voormalige gezelschap, geniet ervan te zien hoe mijn benoeming tot hoogleraar de meester plezier doet.

Hooggeleerde Spaan, beste Willy, jij legde het eerste contact vanuit Leiden en dat verliep zo goed dat we er zomaar opeens uit waren. Je biedt mij en de afdeling veel mogelijkheden en vrijheden.

Collega's en medewerkers van de afdeling Klinische Farmacie & Toxicologie van het LUMC; ik zou nooit naar Leiden zijn gekomen als ik niet zeker wist dat de samenwerking met jullie plezierig zou verlopen. In de korte tijd dat ik nu bij jullie ben, voel ik me warm onthaald en heb ik jullie leren kennen als deskundige, hard werkende en uiterst betrokken collega's. Samen vormen we een afdeling met hoge ambities; ik hoop dat wij in de gelegenheid worden gesteld, ook financieel, onze ambities waar te maken. Ik heb vertrouwen in een goede toekomst met jullie.

Ex-collega's en medewerkers van de apotheek AMC, ik koester de herinneringen aan de goede tijd die we hebben gehad en dank jullie voor het vertrouwen en de uitstekende samenwerking. We delen enthousiasme voor farmaceutische patiëntenzorg en onderzoek en ik wens jullie daarvoor volledige erkenning.

Lieve moeder, lieve familie en schoonfamilie, dank voor jullie stimulans en interesse, zowel op het vakgebied als daarbuiten. Zeker op een dag als vandaag gaan mijn gedachten uit naar hen die niet meer bij ons zijn.

Mijn grote kameraden Niels en Daan, zo klein als jullie ook zijn; ik wil jullie graag in een paar woorden uitleggen wat pappa zo bezighoudt. Waarom hij nog al eens laat thuis is en vroeg weer weg. Ik zal jullie een stukje voorlezen uit het kinderboek Dokter Deter van de schrijver en huisarts Toon Tellegen (70).

“Op de hoek van de straat woonde dokter Deter. Soms had hij het zo druk dat de zieken uit zijn ramen puilden. De zieken hadden er alles voor over om beter te worden. Dokter Deter was heel goed in pijn. Daar draai ik mijn hand niet voor om, zei hij. Dokter Deter maakte alles beter. Ook verdriet. Dokter Deter hield niet van de dood, net zomin als hij van andijvie hield of van koude voeten. Hij geneest alles, nou ja, alles, behalve domheid want daar is geen medicijn tegen. Aan de andere kant van de stad, in een smal wit huis, woonde dokter Wom. Dokter Wom weet waarom. Hij legde het geduldig uit. Dat beter maken, zei dokter Wom, dat is toch geen goochelen of zoiets. En het is toch ook geen wonder of zo. Het werd een lang verhaal. Dokter Deter, hij maakte alle dagen mensen beter”.

Tenslotte, Lidwien, ik zal je hier niet plechtig beloven voortaan minder hard te werken of zoiets, of je om begrip vragen, maar weet “jullie zijn mijn lust en mijn leven”.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Anoniem. Multinational drug company: honest, decent, public-spirited? The Independent, 8 December 2003.
2. Dickerson JEC, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008-2013.
3. Materson BJ, Reda DJ, Cushman, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, Hamburger RJ, Fye C, Lakshman R, Gottdiener J, Ramirez EA, Henderson WG. Single-drug therapy for hypertension in men- a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993;328(13):914-921.
4. Deary AJ, Schumann AL, Murfet H, Haydock SF, Foo RS-Y, Brown MJ. Double-blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. *J Hypert* 2002;20:771-777.
5. Ross SD, Akhras KS, Zhang S, Rozinsky M, Nalysnyk L. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2001;21(8):940-953.
6. Weinshilboum R. Genomic Medicine: inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003;348:529-537.
7. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286(5439):487-91.
8. Dickins M, Tucker G. Drug disposition: to phenotype or genotype. *Int J Pharmac Med* 2001;15:70-73.
9. Lu AYH. Drug-metabolism research challenges in the new millennium: individual variability in drug therapy and drug safety. *Drug Metab and Disp* 1998;26(12):1217-1222.
10. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001;250(3):186-200.
11. McCarthy JJ. Turning SNPs into useful markers of drug response. In: Pharmacogenomics; the search for individualized therapies. Julio Licinio en Ma-Li Wong (editors). Wiley-VCH Verlag-GmbH, Weinheim (Duitsland), 2002 (ISBN: 3-527-30380-4): p. 35-55.
12. Jazwinska EC. Exploiting human genetic variation in drug development. *Drug Discovery Today* 2001;6:198-205.
13. Halushka MK, Fan JB, Bentley K, Hsie L, Shen N, Weder A, Cooper R, Lipshutz R, Chakravarti A. Patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeostasis. *Nat Genet* 1999 Jul;22(3):239-47.

14. Pfost DR, Boyce-Jacino MT, Grant DM. A SNPshot: pharmacogenetics and the future of drug therapy. *Tr Biotechnol* 2000;18:334-8.
15. McLeod HL, Ameyaw MM. Ethnicity and pharmacogenomics. In: *Pharmacogenomics; the search for individualized therapies*. Julio Licinio en Ma-Li Wong (editors). Wiley-VCH Verlag-GmbH, Weinheim (Duitsland), 2002 (ISBN: 3-527-30380-4): p. 489-514.
16. Meyer U. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356:1667-71.
17. Kalow W. Pharmacogenetics and personalised medicine. *Fund Clin Pharmacol* 2002;16:337-42.
18. Reitsma PH, de Koster ChG. Proteomics: het in kaart brengen van alle humane eiwitten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147(3):99-104.
19. Banks RE, Dunn MJ, Hochstrasser DF, Sanchez J-C, Blackstock W, Pappin DJ, Selby PJ. Proteomics: new perspectives, new biomedical opportunities. *Lancet* 2000;356:1749-1756.
20. Kalow W, Tang BK, Endrenyi I. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics* 1998;8:283-289.
21. Fromm MF, Eichelbaum M. The pharmacogenomics of human P-glycoprotein. In: *Pharmacogenomics; the search for individualized therapies*. Julio Licinio en Ma-Li Wong (editors). Wiley-VCH Verlag-GmbH, Weinheim (Duitsland), 2002 (ISBN: 3-527-30380-4): p. 159-178.
22. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I. Functional polymorphisms of the human multi-drug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(7):3473-3478.
23. Verstuyft C, Schwab M, Schaeffeler E, Kerb R, Brinkmann U, Jaillon P, Funch-Brentano C, Bequemont L. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol* 2003 ;58 :809-812.
24. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *TIPS* 1999;20:342-349.
25. Linder MW, Prough RA, Valdes Jr. R. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997;43(2):254-266.
26. Fagerlund TH, Braaten O. No pain relief from codeine ...? An introduction to pharmacogenomics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:140-9.

27. van Kuilenburg ABP, Haasjes J, Richel DJ, Zoetekouw L, van Lenthe H, de Abreu RA, Maring JG, Vreken P, van Gennip AH. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. *Clin Cancer Res* 2000;6:4705-4712.
28. Wei X, McLeod HL, McMurrrough J, Gonzalez FJ, Fernandez-Salguero P. Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. *J Clin Invest* 1996;98(3):610-615.
29. Krynetski EY, Evans WE. Pharmacogenetics of cancer therapy: getting personal. *Am J Hum Genet* 1998;63:11-16.
30. Evans WE, Horner M, Chu YQ, Kalwinsky D, Roberts WM. Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects, and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with acute lymphocytic leukaemia. *J Pediatr* 1991;119(6):985-989.
31. Evans WE, McLeod HL. Drug therapy: pharmacogenomics - drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538-549.
32. Humma LM, Terra SG. Pharmacogenetics and cardiovascular disease: impact on drug response and applications to disease management. *Am J Health-Syst Pharm* 2002;59:1241-1252.
33. Liggett SB. β_2 -Adrenergic receptor pharmacogenetics. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S197-S201.
34. Liggett SB. The pharmacogenetics of β_2 -adrenergic receptors: relevance to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S487-492.
35. Dishy V, Sofowora GG, Xie H-G, Kim RB, Byrne DW, Stein M, Wood AJJ. The effect of common polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitisation. *N Engl J Med* 2001;345:1030-1035.
36. Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997;100:3184-3188.
37. Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MHN, Eberle LV, Self TH, Johnson JA. Impact of genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:519-525.
38. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RB, Chinchilli VM, Cooper DM, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Kraft M, Kunselman S, Lazarus SC, Lemanske RF, Martin RJ, McLean DE, Peters SP, Silverman EK, Sorkness CA, Szeffler SJ, Weiss ST, Yandava CN. Effect of polymorphism of the β_2 -adrenergic

receptor on response to regular use of albuterol in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:183-186.

39. Tan S, Hall IP, Dewar J, Dow E, Lipworth B. Association between β -adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 1997;350:995-999.
40. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-1346.
41. Todd GP, Chadwick IG, Higgins KS, Yeo WW, Jackson PR, Ramsay LE. Relation between changes in blood pressure and serum ACE activity after a single dose of enalapril and ACE genotype in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:131-134.
42. Winkelmann BR, Nauck M, Klein B, Russ AP, Bohm BO, Siekmeier R, Ihnken K, Verho M, Gross W, Marz W. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with increased plasma angiotensin-converting enzyme activity but not with increased risk for myocardial infarction and coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996;125:19-25.
43. Hingorani AD, Jia H, Stevens PA, Hopper R, Dickerson JE, Brown MJ. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypert* 1995;13:1602-1609.
44. Dudley C, Keavney B, Casedei B, Conway J, Bird R, Ratcliffe P. Prediction of patient responses to antihypertensive drugs using genetic polymorphisms: investigation of renin-angiotensin system genes. *J Hypert* 1996;14:259-262.
45. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon D. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-her2 monoclonal antibody in women who have her2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-2648.
46. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of her2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-726.
47. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, Keating MT, Goldstein SA. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999;97(2):175-187.

48. Sesti F, Abbott GW, Wei J, Murray KT, Saksena S, Schwartz PJ, Priori SG, Roden DM, George AL, Goldstein SAN. A common polymorphism associated with anti-biotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(19):10613-10618.
49. Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R, Aschauer HN, McCreadie RG, Ohlraun S, Ferrier N, Masellis M, Verga M, Scharfetter J, Rietschel M, Lovlie R, Levy UH, Meltzer HY, Kennedy JL, Steen VM, Macciardi F. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacol* 2002;27(1):105-119.
50. Gillard EF, Otsu K, Fujii J, Duff C, de Leon S, Khanna VK, Britt BA, Worton RG, MacLennan DH. Polymorphisms and deduced amino acid substitutions in the coding sequence of the ryanodine receptor (RYR1) gene in individuals with malignant hyperthermia. *Genomics* 1992;13(4):1247-1254.
51. The Boston Consulting Group. A revolution in R&D; how genomics and genetics are transforming the biopharmaceutical industry. November 2001.
52. Raad voor Gezondheidsonderzoek. Nieuwe toepassingen van genetische kennis in de gezondheidszorg: welke kennis is nodig? 2002. Den Haag.
53. Ferentz AE. Integrating pharmacogenomics into drug development. *Pharmacogenomics* 2002;3(4):453-467.
54. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, Lai E, Davies K, Handley A, Dow DJ, Fling ME, Stocum M, Bowman C, Thurmond LM, Roses AD. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002;359:1121-1122.
55. Willems D. Nieuwe 'magic bullets'? De filosofie van de farmacogenetica en de relatie met de (huisarts)geneeskundige praktijk. NWO essay 'De maatschappelijke component van het genomics onderzoek', september 2002.
56. Jain KK. Personalized medicine. *Curr Opin Mol Ther* 2002;4(6):548-558.
57. Foster MW, Sharp RR, Mulvihill JJ. Pharmacogenetics, race, and ethnicity: social identities and individualized medical care. *Ther Drug Monit* 2001;23(3):232-238.
58. Lindpaintner K. The role of pharmacogenomics in drug discovery and therapeutics. In: *Pharmacogenomics; the search for individualized therapies*. Julio Licinio en Ma-Li Wong (editors). Wiley-VCH Verlag-GmbH, Weinheim (Duitsland), 2002 (ISBN: 3-527-30380-4): p. 127-142.
59. Kaiser R, Sezer O, Papias A, Bauer S, Schelenz C, Tremblay P-B, Possinger K, Roots I, Brockmoller J. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002;20:2805-2811.

60. McLeod HL. Genetic strategies to individualize supportive care. *J Clin Oncol* 2002;20:2765-2766.
61. Urquhart J. Is therapietrouw belangrijker dan farmacogenomie? In: Van Everdingen JJE, Cohen AF, Feenstra G (Ed.). *Ziekten maken en breken*, Amsterdam, 1999.
62. Manasse HR. Not too perfect : hard lessons and small victories in patient safety. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60:780-787.
63. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J* 2001;31(4):199-205.
64. Beijer HJ, de Blayse CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;24(2):46-54.
65. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150(4):841-845.
66. Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: a role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgrad Med J* 2001;77(913):703-707.
67. Cunningham G, Dodd TR, Grant DJ, McMurdo ME, Richards RM. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age Ageing* 1997;26(5):375-382.
68. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1373-1378.
69. Rob Valentijn. HBO-arts: maxizuster of minidokter? *Med Contact* 2003;58(6):227.
70. Toon Tellegen. *Dokter Deter*. Amsterdam, 1999.