

## **Farmacogenetica: geneesmiddelen therapie aangepast aan het genotype van de patiënt? (Gebu 2003 (mrt); 37: 25-30)**

mw drs A.H. Maitland-van der Zee en prof. dr A. de Boer, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

*Mutaties of polymorfismen in genen die coderen voor enzymen die van belang zijn bij de biotransformatie, het transport en de receptorbinding van geneesmiddelen, blijken frequent voor te komen in de populatie. Zij spelen mede een rol bij het risico van bijwerkingen in een individu of de kans op verminderde effectiviteit van een medicamenteuze therapie. De theorie en de (momenteel nog beperkte) praktische toepassingen komen in dit artikel aan de orde (Gebu 2003; 37: 25-30).*

### **Inleiding**

#### **Casus.**

Een man wordt met symptomen van wanen en hallucinaties opgenomen in een psychiatrisch ziekenhuis. De diagnose acute psychose wordt gesteld en er wordt een behandeling met thioridazine ingesteld. De dosering wordt bepaald op grond van de verbetering van het klinisch beeld en serumconcentratiemetingen. Na enkele dagen collabeert de patiënt. Hij wordt overgebracht naar de 'intensive care', alwaar een verlenging van het QT-interval op het electrocardiogram wordt vastgesteld (een bekende bijwerking van thioridazine die tot hartritmestoornissen kan leiden). Bij nader laboratoriumonderzoek blijkt dat de serumconcentratie van thioridazine dermate hoog is dat de patiënt mogelijk een langzame metaboliseerder van thioridazine is. Onderzoek van het DNA wijst op een mutatie in beide CYP2D6-allelen (homozygoot). Het CYP2D6-gen codeert voor het enzym dat verantwoordelijk is voor de metabolisering van thioridazine.

Niet alle patiënten reageren op dezelfde manier op een behandeling met een bepaald geneesmiddel, zoals ook uit de casus blijkt. Ofschoon er aanzienlijke genetische verschillen tussen populaties en rassen bestaan, is de werkzaamheid van de meeste geneesmiddelen vaak alleen onderzocht bij personen van het Kaukasische ras. Zowel wat betreft de gewenste effecten als ook de bijwerkingen die optreden, bestaan grote interindividuele verschillen. Steeds duidelijker wordt dat ook het genetisch profiel van de patiënt kan bijdragen aan het wisselend effect van geneesmiddelen.<sup>1</sup> Binnen de farmacogenetica onderzoekt men in hoeverre verschillen in het genetisch profiel van mensen een verklaring vormen voor de interindividuele verschillen in effectiviteit en bijwerkingen<sup>2</sup> van geneesmiddelen. Het uiteindelijke doel van farmacogenetisch onderzoek is om te komen tot een geneesmiddelen therapie op maat voor de individuele patiënt. Ook kan het een bijdrage leveren aan de ontwikkeling van geneesmiddelen. Het is niet te verwachten dat de farmaceutische industrie bij geneesmiddelen die al in de handel zijn, farmacogenetisch onderzoek zal verrichten, omdat dat de indicatie of toepasbaarheid van veel middelen mogelijk zal inperken.

Voor één geneesmiddel kunnen verschillende typen interacties voorkomen. Men

spreekt in dit verband van gen-geneesmiddeleninteracties, terwijl in feite de interactie tussen het product van een gen en een geneesmiddel wordt bedoeld. In dit artikel wordt een aantal voor de praktijk relevante interacties tussen genen en geneesmiddelen besproken. Eerst komen de drie verschillende mechanismen die gen-geneesmiddeleninteracties kunnen veroorzaken aan de orde: farmacokinetische en farmacodynamische gen-geneesmiddeleninteracties en gen-geneesmiddeleninteracties waarbij het gen-product een rol speelt in het ontstaan van een ziekte.<sup>3</sup> Ten slotte wordt een toekomstverwachting gegeven.

### **Begrippen in de farmacogenetica.**

Verschillen in het erfelijk materiaal ofwel het DNA kunnen grote gevolgen hebben voor gen-expressie en voor de functie van de eiwitten waarvoor wordt gecodeerd. Het DNA is bij iedereen verschillend en wordt het *genotype* genoemd. Mutaties in het DNA kunnen worden veroorzaakt door het tussenvoegen, verwijderen of substitueren van basen. De eenvoudigste vorm van mutaties zijn '*single-nucleotide polymorphisms*' (SNP's), waarbij een bepaald deel van een gen slechts in één base verschilt. SNP's komen in het menselijk genoom met een gemiddelde frequentie van 1 per 1.000 baseparen voor.<sup>4</sup> Een *codon* is een onderdeel van een gen dat bestaat uit een serie van drie nucleotiden die tezamen voor een aminozuur coderen.

Van een gen kunnen verschillende vormen bestaan. Deze vormen worden *allelen* genoemd. Wanneer een mutatie (het minst frequente allel) bij ten minste 1% van de leden van een populatie voorkomt, spreekt men van een *polymorfisme*. Overigens kunnen van een bepaald allel verschillende polymorfismen bestaan. Als men van een bepaald allel er één bezit en deze tot expressie komt, dan noemt men dit allel *dominant*. *Recessieve* allelen komen alleen tot expressie als men beide allelen heeft. Wanneer een individu een paar identieke allelen heeft (d.w.z. op beide chromosomen hetzelfde allel) dan noemen we deze persoon *homozygoot* voor dit allel. Wanneer iemand op beide chromosomen een verschillend allel heeft dan noemen we deze persoon *heterozygoot*. Het *fenotype* is de verschijningsvorm van een bepaald genotype en hierbij spelen ook omgevingsfactoren een rol. Homozygote individuen met *dominante allelen* (de allelen die tot expressie komen) kunnen hetzelfde fenotype hebben als heterozygote individuen. Individuen die homozygoot zijn voor het recessieve allel hebben dan een ander *fenotype*. In andere gevallen hebben heterozygote personen een intermediair fenotype.

### **Farmacokinetische gen-geneesmiddeleninteracties**

**Algemeen.** Het metabolisme van geneesmiddelen wordt ingedeeld in twee fasen. In fase I, de biotransformatiefase, wordt het geneesmiddel zodanig veranderd dat fase II-reacties kunnen plaatsvinden. Fase II, de conjugatiefase, is meestal het daadwerkelijke 'detoxificatie'-proces, waarin geneesmiddelen veelal worden omgezet in wateroplosbare stoffen die uit het lichaam worden afgevoerd.<sup>5</sup> Een belangrijk enzymstelsel is in dit verband het cytochroom P450-systeem (CYP450). CYP450 is betrokken bij het fase I-metabolisme van veel geneesmiddelen. Andere voorbeelden zijn de enzymstelsels die zijn betrokken bij de kinetische processen in fase II, zoals glucuronidering, sulfatering, acetylering en methylering.<sup>5</sup> De snelheid waarmee bijvoorbeeld *hydralazine* wordt gemetaboliseerd, is genetisch bepaald en afhankelijk van de acetylatorstatus van het

Bij snelle acetylering is de biologische beschikbaarheid kleiner en daarmee is de uitscheidingshalveringstijd korter dan bij langzame acetylering. Een ander voorbeeld betreft *isoniazide*, dat eveneens in de lever gedeeltelijk wordt geacetyleerd. De snelheid waarmee dit plaatsvindt is individueel en genetisch bepaald (snelle en langzame acetyleerders). Veranderingen in de genetisch bepaalde enzymactiviteit kunnen leiden tot substantiële verschillen in de hoeveelheid geneesmiddel die aanwezig is in het lichaam. Genotypen kunnen daardoor een belangrijke rol gaan spelen in het voorspellen van het effect van een geneesmiddel.**6 7** Sommige geneesmiddelen (prodrugs) worden pas werkzaam nadat ze door een enzym zijn omgezet in de werkzame stof. Deze geneesmiddelen zijn niet of slecht werkzaam bij mensen die deze prodrugs langzaam metaboliseren. Een voorbeeld is (prodrug) codeïne dat door CYP2D6 wordt omgezet in morfine.

In principe geldt voor elk geneesmiddel dat voor een groot gedeelte door één bepaald enzym wordt gemetaboliseerd, dat veranderingen in dat enzym een effect op de werkzaamheid en veiligheid van dat geneesmiddel kunnen hebben. De therapeutische breedte van een geneesmiddel is hierbij natuurlijk van belang. In het algemeen geldt dat hoe geringer de therapeutische breedte van een geneesmiddel is, hoe groter de invloed van een farmacokinetische interactie. De werkzame dosering van een geneesmiddel kan voor langzame metaboliseerders wel tien keer lager zijn dan voor snelle metaboliseerders. Niet alleen de genetische aanleg van een individu bepaalt de activiteit van deze enzymen. Ook omgevingsfactoren zoals andere geneesmiddelen die remmend kunnen werken op bepaalde enzymsystemen of voedingsmiddelen, zoals grapefruit en hypericum (sint-janskruid), kunnen een persoon tijdelijk veranderen van een snelle in een langzame metaboliseerder.

#### **Genetische verklaringen voor snelle en langzame metaboliseerders.**

De begrippen snelle en langzame metaboliseerders duiden op verschillen in de reactiesnelheid waarmee geneesmiddelen worden gemetaboliseerd. In feite is er sprake van een (te) beperkte capaciteit om geneesmiddelen te metaboliseren. De begrippen langzaam en snel zijn echter dermate ingeburgerd dat ze niet meer zijn weg te denken. Bij langzame metaboliseerders zullen bijwerkingen eerder optreden. Bij snelle metaboliseerders zal het middel vaak niet effectief blijken te zijn.

Farmacokinetische interacties hebben betrekking op de wijze waarop een geneesmiddel wordt verwerkt en zijn niet gerelateerd aan een bepaalde ziekte. Als in de praktijk toch al de geneesmiddelenconcentratie in het bloed wordt gecontroleerd, dan lijken de gen-geneesmiddeleninteracties hier wellicht minder van belang. Toch blijkt uit de volgende voorbeelden (zie ook tabel) dat ondanks de controle van geneesmiddelenconcentraties of het klinische effect, bijwerkingen door relatief te hoge doseringen blijven voorkomen.

**Tabel. Voorbeelden van farmacogenetische gen-geneesmiddeleninteracties.**

Geneesmiddel	Polymorfisme	Farmacogenetisch effect
<i>Farmacokinetische gen-geneesmiddeleninteracties</i>		
Codeïne	CYP2D6	Prodrug codeïne wordt slecht omgezet in werkzame stof morfine in langzame metaboliseerders Grotere kans op extrapyramidale bijwerkingen in langzame metaboliseerders
Klassieke antipsychotica	CYP2D6	Grotere kans op bloedingen in langzame metaboliseerders
Acenocoumarol	CYP2D6	Kans op hypoglykemie in langzame metaboliseerders
Glibenclamide, glimepiride en glipizide	CYP2D6	Kans op ernstige gevolgen op het bloedbeeld in langzame metaboliseerders
Mercaptopurine	Thiopurine S-methyltransferase (TPMT)	
<i>Farmacodynamische gen-geneesmiddeleninteracties</i>		
Atypische antipsychotica	Serotonine- en dopaminereceptoren	Bepaalde combinaties van polymorfismen kunnen de kans op succes van behandeling voorspellen Polymorfismen in deze receptor kunnen leiden tot een slechte astmacontrole bij regelmatig gebruik van $\beta_2$ -agonisten
$\beta_2$ -agonisten	$\beta_2$ -adrenerge receptor	
<i>Gen-geneesmiddeleninteracties waarbij het gen-product een rol speelt in het ontstaan van een ziekte</i>		
Statinen	Diverse genen die coderen voor o.a. cholesteryl ester transfer protein (CETP), leverlipase en angiotensin convertende enzyme (ACE)	Bepaalde combinaties van polymorfismen kunnen mogelijk in de toekomst de kans op succes van behandeling voorspellen
Anticonceptiepil	Factor V-Leiden-mutatie	Sterk verhoogde kans op diepveneuze trombose

**Antipsychotica.** Enkele klassieke antipsychotica, zoals haloperidol en thioridazine, worden in belangrijke mate door CYP2D6 gemetaboliseerd. De prevalentie van langzame metaboliseerders (homozygoot voor de mutatie in het CYP2D6-allel) is in Europese populaties 3-10%.<sup>8</sup> Andere genotypen voor dit allel leiden tot intermediaire (heterozygoot voor de mutatie), snelle (homozygoot voor het niet-gemuteerde gen) en ultrasnelle

zien dat mensen die langzame metaboliseerders waren voor CYP2D6 een grotere kans hadden op het ontwikkelen van extrapiramidale bijwerkingen (EPS) wanneer ze klassieke antipsychotica gebruikten.**9-12** Dat bij het ontwikkelen van deze bijwerkingen ook andere dan genetische factoren een rol spelen, blijkt uit het feit dat er ook onderzoeken zijn uitgevoerd die de relatie alleen bij vrouwen aantonen,**13** of helemaal niet kunnen aantonen.**14** In sommige psychiatrische ziekenhuizen wordt al routinematig het CYP2D6-genotype bepaald. Alhoewel sommigen twifelen aan de relevantie van deze interactie, omdat antipsychotica worden gedoseerd op geleide van het effect, blijkt dat ondanks het doseren op effect EPS vaker voorkomen in de dagelijkse praktijk bij langzame metaboliseerders (OR 4,44 [95%BI=1,1-17,7]).**10** Inherent hieraan is het feit dat het effect ook eerder wordt bereikt bij langzame metaboliseerders. Het is niet duidelijk of een hogere kans op EPS wel voldoende uit de farmacokinetiek valt te verklaren. Zo bleek in een recent onderzoek, dat de kans op EPS groter was bij langzame metaboliseerders dan bij snelle metaboliseerders, ook al werd er op geleide van serumconcentraties gedoseerd.**15**

Men dient zich te realiseren dat behandeling van een psychose altijd een combinatie is van gedragstherapie, persoonlijkheidstherapie, omgevingsbeïnvloeding en door medicamenteuze therapie. Het effect van antipsychotica is derhalve niet alleen afhankelijk van genetische gevoeligheid voor een geneesmiddel. Dit geldt eveneens voor de andere voorbeelden van aandoeningen in dit artikel.

**Cumarinen.** *Acenocoumarol* wordt gemetaboliseerd door het CYP2C9-enzym. Recent onderzoek wijst erop dat dragers van het CYP2C9\*2-allel, maar vooral van het CYP2C9\*3-allel een verminderd metabolisme van acenocoumarol hebben en daardoor een grotere kans op het krijgen van bloedingen door een relatief te hoge dosering van dit middel.**16** **17** Populatieonderzoek heeft uitgewezen dat de \*2- en \*3-varianten bij ongeveer 35% van de personen van het Kaukasische ras voorkomen.**18** Ook hier is niet iedereen van mening dat genotypering nuttig is.**19** Cumarinen worden immers gedoseerd op 'international normalized ratio' (INR)-waarden die door de trombosedienst worden bepaald. In de dagelijkse praktijk in Engeland worden echter nog steeds meer bloedingen gezien bij mensen met de mutatie die (het niet in Nederland geregistreerde) warfarine gebruiken, ondanks controle van de INR.**20** Als het genotype bekend is kan de startdosering worden aangepast. Deze kan bij langzame metaboliseerders zeer laag zijn. Bij langzame metaboliseerders moet de dosering ook voorzichtiger worden aangepast om te grote schommelingen in de INR te voorkomen.

#### **Invloeden op het effect van medicamenteuze behandeling.**

Het genetisch profiel van een patiënt draagt bij aan het effect van behandeling met een geneesmiddel. Voor vrijwel alle aandoeningen geldt dat daarnaast vele andere factoren het effect van een medicamenteuze behandeling beïnvloeden, zoals de algemene gezondheidstoestand, leeftijd en geslacht, ernst van de aandoening, therapietrouw, omgevingsinvloeden en de effecten van andere (psychosociale) interventies.

### **Sulfonylureumderivaten.**

Ook bloedglucoseverlagende middelen uit de groep van de sulfonylureumderivaten, zoals *glibenclamide*, *glimepiride* en *glipizide*, worden gemetaboliseerd door het CYP2C9-enzym. Wanneer deze geneesmiddelen niet efficiënt worden gemetaboliseerd, heeft de patiënt op theoretische gronden kans op een hypoglykemie, die al na één dosis kan ontstaan en zelfs levensbedreigend kan zijn. Een dergelijke hypoglykemie is beschreven bij patiënten met het CYP2C9\*3\*3-genotype. Dit genotype komt voor bij 0,2-1% van de blanke en bij 2-3% van de Aziatische bevolking.**21 22**

**Cytostatica.** Behandeling met cytostatica is erg belastend voor de patiënt, in sommige gevallen is het (evenals de aandoening) zelfs levensgevaarlijk. Daarnaast zijn deze behandelingen veelal kostbaar. Als men een dergelijke behandeling wil starten is het van groot belang om van tevoren te weten of de behandeling effect zal hebben. Op het gebied van cytostatische behandelingen wordt dan ook veel onderzoek gedaan naar farmacogenetische interacties. Een voorbeeld is mercaptopurine dat wordt gebruikt voor de behandeling van acute lymfatische leukemie bij kinderen. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) speelt een rol in het metabolisme van dit geneesmiddel. Het enzym TPMT kent verschillende genetische polymorfismen. Eén op de 300 personen (0,3%) heeft geen functionele enzymactiviteit (homozygoot TPMTL), 11% van de mensen heeft een middelmatige activiteit van het enzym (heterozygoot TPMTL/TPMTH) en 89% heeft een hoge enzymactiviteit (homozygoot TPMTH).**23** Wanneer kinderen met het eerstgenoemde en in mindere mate met het tweede genoemde genotype worden behandeld met normale doseringen mercaptopurine, kan dit leiden tot ernstige toxische gevolgen op het bloedbeeld die fataal kunnen zijn. Deze patiëntjes dienen te worden behandeld met doseringen die 10- tot 15-keer lager zijn dan normaal.**24-26.**

### **'Therapeutic drug monitoring'.**

Met de term 'therapeutic drug monitoring' wordt bedoeld dat men op geleide van serumconcentraties de dosering van een geneesmiddel vaststelt. Alhoewel het genotype een sterke determinant is van serumconcentraties zal 'therapeutic drug monitoring' niet overbodig worden.

### **Farmacodynamische gen-geneesmiddeleninteracties**

Geneesmiddelen grijpen in het lichaam aan op vele verschillende eiwitten, zoals bijvoorbeeld enzymen, dragereiwitten, transporteiwitten en verschillende typen receptoren. Receptoren bestaan vaak ook weer uit verschillende eiwitten. Polymorfismen in genen die coderen voor deze eiwitten kunnen de werking van een geneesmiddel beïnvloeden. Farmacodynamische interacties (zie ook de tabel) hebben betrekking op de werkwijze van een geneesmiddel en zijn gerelateerd aan een bepaalde ziekte.

door polymorfismen in genen die coderen voor de serotonine- en dopaminereceptoren. Er is een combinatie van zes polymorfismen beschreven in neurotransmittergerelateerde genen die 77% van het succes van de clozapinetherapie zou kunnen voorspellen.**27**

Er wordt wel verondersteld dat ongeveer de helft van de patiënten die een antipsychoticum krijgen op dit moment met een atypisch middel start. Voor clozapine geldt dat zeker niet alle patiënten reageren op een behandeling. Maar het middel wordt vanwege de bijwerkingen uitsluitend toegepast bij therapieresistente patiënten, die een sterk geselecteerde patiëntengroep vormen. Voorts zijn de behandelingskosten hoog, omdat vanwege het risico van agranulocytose voor en tijdens de behandeling bloed moet worden afgenomen voor het tellen van de witte bloedlichaampjes. Als voor de start van de behandeling met een eenvoudige test zou kunnen worden bepaald of een patiënt baat zal hebben bij een behandeling met antipsychotica, kan dat de bruikbaarheid van dit middel in de praktijk vergroten.

$\beta$ 2-agonisten. Recent onderzoek heeft associaties tussen polymorfismen in de  $\beta$ 2-adrenerge receptor en een veranderde respons op regelmatig gebruik van  $\beta$ 2-agonisten aangetoond.**28-30** De laatste jaren werd gesuggereerd dat gebruik van inhalatie  $\beta$ 2-agonisten volgens een vast schema was geassocieerd met een slechte astmacontrole. In een onderzoek bleek dat dit verslechterende effect alleen optrad bij mensen met een polymorfisme op codon 16 van de  $\beta$ 2-adrenerge receptor (37% van de populatie) en dat deze verslechtering niet werd gezien als de medicatie alleen 'zo nodig' werd gebruikt.**28** Deze bevindingen zijn nog niet vastgesteld in prospectieve onderzoeken en kunnen nog niet direct worden toegepast in de kliniek. In de nabije toekomst zal evenwel door het bevestigen van deze associaties en door verdere ontwikkelingen op het gebied van de farmacogenetica van astma een begin kunnen worden gemaakt met het op individueel niveau bepalen van het genotype in astmathherapie.**30**

**Ondanks de controle van serumconcentraties of het klinische effect van geneesmiddelen, blijven bijwerkingen door relatief te hoge doseringen voorkomen.**

**Diuretica.** In verschillende onderzoeken bij patiënten met hypertensie is onderzocht of polymorfismen voor alfa-adducine (een eiwit dat in de niertubuli aanwezig is en waarvan wordt aangenomen dat het een rol speelt in de regulatie van het ionentransport) van belang zijn bij de behandeling van essentiële hypertensie met diuretica.**31 32** In een onderzoek bleken patiënten met een gemuteerd allel (heterozygoot) een sterkere bloeddrukdaling te hebben bij behandeling met *hydrochloorthiazide* dan patiënten die homozygoot waren voor het niet-gemuteerde gen.

De vraag of dragers van het gemuteerde gen voor alfa-adducine die tevens met diuretica worden behandeld voor hypertensie, een lager risico van myocardinfarct of een cerebrovasculair accident (CVA) hebben dan patiënten die met andere antihypertensiva worden behandeld is in een recent gepubliceerd patiëntcontrole-onderzoek beantwoord.**32** Bij dragers van het niet-gemuteerde gen bleek diureticagebruik niet geassocieerd te zijn

met een lager risico van myocardinfarct of CVA, in vergelijking met andere antihypertensiva (OR 1,09 [95%BI=0,8-1,5]). Daarentegen bleek diureticagebruik bij dragers van het gemuteerde gen wel geassocieerd te zijn met een lager risico van myocardinfarct of CVA in vergelijking met andere antihypertensiva (OR 0,49 [95%BI=0,3-0,8]).

### **Gen-geneesmiddeleninteracties waarbij het gen-product een rol speelt in het ontstaan van een ziekte.**

Genen die een rol spelen in de oorzaak van ziekten, zijn ook in staat om het effect van geneesmiddelentherapie te beïnvloeden. De meeste ziekten hebben een polygenetische oorzaak. Het is daarom goed mogelijk dat twee patiënten met hetzelfde fenotype (klinisch beeld) een heel andere onderliggende genotypische oorzaak voor dit klinische beeld hebben. Deze genetische verschillen kunnen ook leiden tot een verschil in de effecten van geneesmiddelen. Veel voorkomende ziekten, zoals hart- en vaatziekten, worden veroorzaakt door zowel genetische als ook door omgevingsfactoren. Bij deze aandoeningen spelen verschillende eiwitsystemen een rol. Er zijn dan ook vele polymorfismen mogelijk in genen die coderen voor deze eiwitten. Opgemerkt moet nog worden dat de hier beschreven interacties noch farmacokinetisch noch farmacodynamisch van aard zijn.

Het a priori bepalen van het genotype vóór aanvang van een medicamenteuze therapie is vooralsnog geen praktische routine. In specifieke gevallen kunnen genotypen worden bepaald in laboratoria van klinisch-genetische centra en ziekenhuizen, en in (huis)artsenlaboratoria. Ook huisartsen kunnen hiervan gebruik maken. In de praktijk gebeurt dit meestal na overleg met een ziekenhuisapotheker of een behandelend specialist. De laboratoriumbepalingen worden momenteel vergoed door zorgverzekeraars.

**Statinen.** In de literatuur zijn ten minste zeven polymorfismen beschreven die van invloed kunnen zijn op de effectiviteit van statinen.<sup>33</sup> Voorlopig is er nog geen polymorfisme dat een goede voorspelling geeft van de werkzaamheid van statinen. Bij het ontstaan van atherosclerose spelen zoveel enzymsystemen een rol dat er misschien moet worden gezocht naar een combinatie van polymorfismen (in het DNA dat codeert voor die verschillende enzymsystemen) die voorspellen of een behandeling al dan niet effectief zal zijn.

**Anticonceptiepil.** Een ander voorbeeld van een farmacogenetische interactie is die tussen de anticonceptiepil en factor V-Leiden. De incidentie van diepveneuze trombose is 0,8 per 10.000 persoonsjaren voor niet-gebruiksters van orale anticonceptiva. Bij vrouwen die draagster (homo- of heterozygoot) zijn van de factor V-Leiden-mutatie is de incidentie verhoogd, namelijk 5,7 per 10.000 persoonsjaren. Bij vrouwen die geen draagster zijn en die orale anticonceptiva gebruiken, bedraagt de incidentie 3,0 per 10.000 persoonsjaren.



Wanneer een vrouw met een factor V-Leiden-mutatie een oraal anticonceptivum gebruikt, neemt haar risico meer dan multiplicatief toe. De incidentie loopt dan op tot 28,5 per 10.000 persoonsjaren.**34** Homozygote dragers van het polymorfisme ten slotte blijken een ongeveer honderd keer verhoogd risico te hebben van het ontwikkelen van trombose (incidentie 80 per 10.000 persoonsjaren).**35**

De vraag is nu of het nodig is om alle vrouwen die willen starten met de pil te screenen voor het factor V-Leiden-polymorfisme. Wanneer dit zou worden gedaan, zou ongeveer 3-6% van de vrouwen vanwege het polymorfisme niet in aanmerking komen voor pilgebruik. Om één sterfgeval te voorkomen zouden (afhankelijk van de prevalentie van factor V-Leiden, de incidentie van veneuze trombose en de ingeschatte sterfte ten gevolge van veneuze trombose) tussen de 200.000 en 2.000.000 vrouwen moeten worden gescreend.**34** De conclusie is dat het alleen in speciale situaties lonend is om het genotype van een vrouw te bepalen.**35** Bijvoorbeeld wanneer de vrouw al eens een veneuze trombose heeft gehad of wanneer ze (eerstegraads) verwanten heeft die op jonge leeftijd een diepveneuze trombose hebben gehad. Dit betekent dat de arts beslist om een genotype te bepalen naar aanleiding van de klinische situatie van de patiënte en haar familie.

### **Toekomstverwachting**

Hoewel de toepassing van farmacogenetica in de dagelijkse klinische praktijk nog zeer beperkt is, wordt verwacht dat deze de komende tien jaar sterk zal toenemen.

Wanneer polymorfismen zijn geïdentificeerd, moet de klinische relevantie worden bekeken. Eén van de vragen is of screening van patiënten voor de start van de behandeling met geneesmiddelen kosteneffectief is. Uit onderzoek is gebleken dat de kans op kosteneffectiviteit groter wordt als het gaat om een ernstige klinische uitkomst of om een uitkomst die gepaard gaat met hoge kosten voor medische zorg. Ook als het gaat om een respons op een geneesmiddel waarvan het effect nu nog moeilijk is vast te stellen, zoals bijvoorbeeld bij statinen, waar het meten van cholesterolconcentraties alléén geen goede voorspeller is van de effecten van statinen. Ook de grootte van de associatie tussen genotype en uitkomst is van belang. Daarnaast is het belangrijk dat de kosten voor het bepalen van het genotype niet te hoog zijn en ten slotte dat het allel relatief veel voorkomt.**36**

De plaats van farmacogenetica in de praktijk zal ook afhangen van een aantal externe factoren. Zo is het van belang dat er eenvoudige en goedkope tests op de markt komen om farmacogenetisch interessante genotypen te bepalen. Ook de wetgeving rond het omgaan met genetische gegevens zal van belang zijn.**37**

Het is belangrijk dat er onderscheid wordt gemaakt tussen polymorfismen die de kans op het krijgen van een ziekte voorspellen en polymorfismen die van belang zijn voor het voorspellen van de werking van geneesmiddelen. De meeste polymorfismen die van belang zijn voor het inschatten van de werkzaamheid van een geneesmiddel geven niet direct informatie over de kans op het krijgen van een ziekte. Het bekend zijn van deze polymorfismen zal dan ook geen invloed hebben op bijvoorbeeld de acceptatie door een verzekeraar van de patiënt. Er zijn echter uitzonderingen en van sommige polymorfismen zou het ook in de toekomst nog duidelijk kunnen worden dat ze meer voorspellen dan alleen de geneesmiddelenrespons.**37** Of mensen ook daadwerkelijk bereid zijn om hun genotype te laten bepalen, zal onder meer afhangen van de vraag wie toegang krijgt tot de gegevens en op welke manier bijvoorbeeld verzekeraars in de toekomst met deze gegevens omgaan. Behalve de vraag of verzekeraars weten dat iemand kans loopt op een

ernstige ziekte is het natuurlijk ook de vraag of de patiënt zelf deze informatie wil hebben. Vooral als het een ziekte betreft waar nog geen therapie voor beschikbaar is. De patiënt behoudt natuurlijk het recht om 'niet te weten'. Het is de taak van de zorgverleners om de beschikbare kennis goed af te wegen en om te beslissen wanneer het toepassen van farmacogenetica winst oplevert voor zowel de individuele patiënt als voor de gezondheidszorg in het algemeen.

<b>Stofnaam</b>	<b>Merknaam ®</b>
acenocoumarol	merkloos, Sintrom
codeïne	merkloos
clozapine	merkloos, Leponex
glibenclamide	merkloos, (Hemi)Daonil
glimepiride	Amaryl
glipizide	Glibenese
haloperidol	merkloos, Haldol
hydralazine	merkloos
hydrochloorthiazide	merkloos, Esidrex
isoniazide	merkloos
mercaptopurine	Puri-Nethol
morfine	merkloos, Morfine FNA, Kapanol, MS Contin, Noceptin, Sevredol
thioridazine	merkloos, Melleretten, Melleril

### **Literatuurreferenties**

1. Sander C. Genomic medicine and the future of health care. *Science* 2000; 287: 1977-1978.
2. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 1667-1671.
3. Kleyn P, Vesell ES. Genetic variation as a guide to drug development. *Science* 1998; 281: 1820-1821.
4. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene* 1999; 234: 177-186.
5. Gibson GG, Skett P (eds.). *Introduction to drug metabolism*. Glasgow: Blackie Academic & Professional, 1994.
6. Weide J van der, Steijns LSW. Cytochrome P450 enzyme system: genetic polymorphisms and impact on clinical pharmacology. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 722-729.
7. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487-491.
8. Alvan G, Bechtel P, Iselius L, Gundert-Remy U. Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 533-537.
9. Andreassen OA, MacEwan T, Gulbrandsen AK, McCreadie RG, Steen VM. Non-functional CYP2D6 alleles and risk for neuroleptic-induced movement disorders in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1997; 131: 174-179.
10. Schillevoort I, Boer A de, Weide J van der, Steijns LSW, Roos RAC, Jansen PAF, et

- al. Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes and cytochrome P450-2D6 genotype: a case-control study. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 235-240.
11. Scordo MG, Spina E, Romeo P, Dahl ML, Bertilsson L, Johansson I, et al. CYP2D6 genotype and antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 679-683.
  12. Armstrong M, Daly AK, Blennerhassett R, Ferrier N, Idle JR. Antipsychotic drug-induced movement disorders in schizophrenics in relation to CYP2D6 genotype. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 23-26.
  13. Lam LCW, Garcia-Barcelo MM, Ungvari GS, Tang WK, Lam VKL, Kwong SL, et al. Cytochrome P450 2D6 genotyping and association with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 238-241.
  14. Vries EM de, Pot HJ, Conemans JM, Uges DR. The clinical relevance of routine genotyping of CYP2D6/2C19 null alleles of psychiatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 550-551.
  15. Schillevoort I. Drug-induced extrapyramidal syndromes. Utrecht, Academisch proefschrift, 2002.
  16. Verstuyft C, Morin S, Robert A, Lorient MA, Beaune P, Jaillon P, et al. Early acenocoumarol overanticoagulation among cytochrome P450 2C9 poor metabolizers. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 735-737.
  17. Hermida J, Zarza J, Alberca I, Montes R, Lopez ML, Molina E, et al. Differential effects of 2C9\*3 and 2C9\*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood* 2002; 99: 4237-4239.
  18. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 251-263.
  19. Thijssen H. Invloed van polymorfisme in cytochrom P450 enzymen op de gevoeligheid voor acenocoumerol. *Tromnibus* 2000; 28: 21-25.
  20. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717-719.
  21. Rogers JF, Nafziger AN, Bertino JS Jr. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P 450-metabolized drugs. *Am J Med* 2002; 113: 746-750.
  22. Niemi M, Cascorbi I, Timm R, Kroemer HK, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Glyburide and glimepiride pharmacokinetics in subjects with different CYP2C9 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 326-332.
  23. Schaeffeler E, Lang T, Zanger UM, Eichelbaum M, Schwab M. High-throughput genotyping of thiopurine S-methyltransferase by denaturing HPLC. *Clin Chem* 2001; 47: 548-555.
  24. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute

- lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 567-572.
25. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Krynetski EY, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2001-2008.
  26. Lennard L, Lilleyman JS. Individualizing therapy with 6-mercaptopurine and 6-thioguanine related to the thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 328-334.
  27. Arranz M, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine respons. *Lancet* 2000; 355: 1615-1616.
  28. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. The effect of polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 75-80.
  29. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Effect of polymorphism of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor on response to regular use of albuterol in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 183-186.
  30. Palmer LJ, Silverman ES, Weiss ST, Drazen JM. Pharmacogenetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 861-866.
  31. Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devoto M, et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 349: 1353-1357.
  32. Psaty BM, Smith NL, Heckbert SR, Vos HL, Lemaitre RN, Reiner AP, et al. Diuretic therapy, the alpha-adducin gene variant, and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension. *JAMA* 2002; 287: 1680-1689.
  33. Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Stricker BHC, Verschuren WM, Kastelein JP, Leufkens HGM, et al. Genetic polymorphisms: importance for response to HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 2002; 163: 213-222.
  34. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-1457.
  35. Vandenbroucke JP, Meer FJ van der, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996; 313: 1127-1130.
  36. Veenstra DL, Higashi MK, Philips KA. Assessing the cost-effectiveness of pharmacogenomics. *AAPS Pharmsci* 2000; 2: E29.
  37. Gezondheidsraad. *Farmacogenetica*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000. Publicatienummer 2000/19. Zie ook: [www.gr.nl](http://www.gr.nl).