

---

# De rol van farmacogenetica

## BIJ HET VOORSCHRIJVEN VAN MEDICATIE IN DE PRAKTIJK

---

Wie slikt er tegenwoordig geen medicijnen? In Nederland was de totale omzet van de farmaceutische zorg in 2006 4,9 miljard euro. Geneesmiddelen maken 9,3 % uit van de totale zorguitgave. De Nederlander gebruikt gemiddeld voor 321 euro aan geneesmiddelen per jaar.

---

DOOR DR. OTTO BEKERS

**M**en spreekt in de regel liever over medicijnen dan geneesmiddelen, want het is de vraag of alle middelen werkelijk genezen. In dit artikel zal een tip van de sluier worden opgelicht over de bijwerkingen van medicijnen. Tevens zal een mogelijke verklaring worden gegeven waarom medicijnen soms niet genezen.

### Inleiding

Het is in de geneeskunde in principe heel normaal voor een bepaalde ziekte een standaarddosering van een bepaald medicijn voor te schrijven. Medici worden echter frequent geconfronteerd met verschillen in respons en bijwerkingen van medicijnen, die zich niet louter laten verklaren door dosisverschillen. Veelal hebben patiënten meer dan één aandoening, waardoor diverse medicamenten tegelijkertijd nodig zijn. Soms werken ze elkaar tegen en in andere gevallen kunnen ze elkaars effecten versterken. Het Farmacotherapeutisch Kompas en bijsluiters staan hier vol mee. Binnen de longziekten is de zogenaamde 'drug-induced', ofwel een door medicijnen veroorzaakte, toxische long-

reactie een bekend fenomeen. Hierbij treedt een reactie op in het longweefsel, waardoor het moeilijker wordt om zuurstof op te nemen. Medicijnen en toxische stoffen welke de long via de inademingslucht bereiken kunnen letterlijk adembenemende gevolgen hebben. Eén van de oorzaken waardoor bijwerkingen mogelijk te verklaren zijn, is het genetisch profiel van de patiënt. De farmacogenetica onderzoekt of verschil in effectiviteit en bijwerkingen middels het genetisch profiel van een patiënt verklaard kan worden. Oraal toegediende medicijnen worden via het darmepitheel in het bloed opgenomen. Het lichaam zal proberen deze, over het algemeen lipofiele stoffen (slecht in water oplosbaar), zo snel mogelijk uit te scheiden. Dit gebeurt door de medicijnen via fase I en fase II reacties om te zetten in meer hydrofiele, dus wateroplosbare verbindingen. Cytochroom P450 vervult een belangrijke rol in deze biotransformatie door het katalyseren van reacties tijdens de zogenoemde fase I reactie. Van de fase II reacties is de meest bekende toepassing de genotypering van thiopurine-S-methyltransferase (TPMT) om de metabolisering en daardoor de toxiciteit van azathioprine dan wel 6-mercaptopurine te voorspellen. In dit artikel zal de focus liggen op het cytochroom P450 systeem.



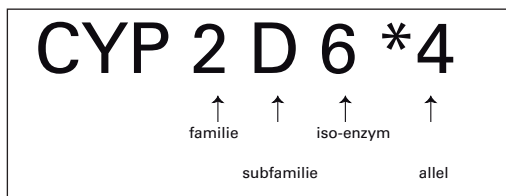
*Otto Bekers (1961) werd geboren in Den Haag en promoveerde, na zijn studie farmacie te Leiden, in 1991 aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift getiteld: 'Inclusion*

*complexation of cyclodextrins with some cytostatic drugs'. Vervolgens begon hij zijn opleiding tot klinisch chemicus in het Leyenburg Ziekenhuis te Den Haag. Sinds 1997 werkt hij als klinisch chemicus in het Maastrichts Universitair Medisch Centrum (MUMC). Aldaar heeft hij onder andere het moleculair biologisch laboratorium binnen de klinische chemie opgezet. Hij is (co-) auteur van meer dan 50 wetenschappelijke publicaties. e-mail: o.bekers@mumc.nl.*

## Classificatie

Het cytochroom P450 systeem bestaat uit 75 families (cijfer) die elk hun eigen subfamilies (letter) en individuele isovormen (cijfer) hebben. Specifieke allelen die aanwijzingen geven over een al of niet aanwezige mutatie worden aangeduid met een asterix en een nummer (zie figuur 1).

Een voorbeeld is CYP 2D6\*1\*3; CYP staat voor cytochroom P450; 2: behoren tot dezelfde familie, in dit geval deelt het een 40% homologe proteïnesequentie; D is de subfamilie; 6 het isoenzym en is de representatie van een enkel gen en \*1\*3 geven de specifieke allelen weer. Meestal is \*1 het normale type (in Engels "wild type" genoemd). Binnen het humane detoxificatiesysteem zijn slechts 4 families van belang CYP1, CYP2, CYP3 en CYP4. De 4 isovormen die betrokken zijn bij circa 80% van de oxidatie van exogene stoffen zijn CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4.



*Figuur 1. Het cytochroom P450 systeem bestaat uit families, subfamilies en isovormen. Mutaties worden met een asterix en een nummer aangeduid.*

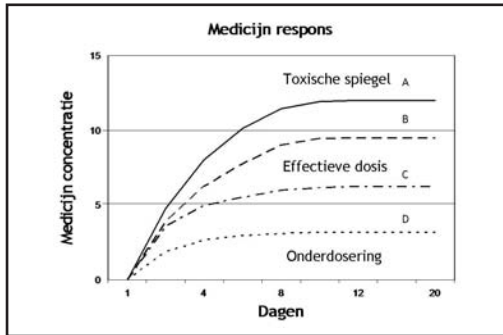
## Fenotype en genotype

Het fenotype van een individu omvat de klinische expressie van een genotype en wordt bepaald door de genetische informatie en omgevingsfactoren. De genetische informatie van een persoon bestaat in principe uit 2 allelen, verkregen van beide ouders, volgens een Mendeliaanse overerving. Er kunnen echter mutaties plaatsvinden, die aanleiding geven tot het ontstaan van meerdere of andersoortige allelen. Dat heeft vervolgens weerslag op de functie van het geëxprimeerde eiwit. Men spreekt van een polymorfisme als de genotypische verschillen bij meer dan 1% van de populatie worden teruggevonden.

## Polymorfisme binnen het cytochroom P450 systeem

Een polymorfisme binnen het cytochroom P450 systeem kan zorgen voor abberante expressie van de nodige enzymatische katalysatoren. Een medicijn dat wordt toegediend zal in eerste instantie gemetaboliseerd worden door een fase I enzym. Tegenwoordig is het voor de meeste medicijnen bekend door welke CYP450 systeem of systemen dit omgezet wordt (zie bijvoorbeeld [www.drug-interactions.com](http://www.drug-interactions.com)). Daarnaast kunnen medicijnen ook de werking van de diverse CYP450 systemen beïnvloeden. Dit geldt niet alleen voor medicijnen, maar ook andere stoffen kunnen hier invloed op hebben. Voorbeelden hiervan zijn alcohol, nicotine, coffeïne, marihuana;





**Figuur 2.** Vereenvoudigde weergave van een concentratie-tijd curve van genetisch verschillende personen op een medicijn. A 'poor metabolizer', afwezig of sterk gereduceerde enzym-activiteit; B 'Intermediate metabolizer', heterozygoot afwijkend, gereduceerde activiteit; C 'Extensive metabolizer' normale activiteit; D 'Ultra rapid metabolizer' verhoogde enzymactiviteit

dit zijn genotsmiddelen, maar bijvoorbeeld grapefruit speelt ook een belangrijke rol.

De laatste jaren is het met de beschikbare moleculaire technieken, in het bijzonder de polymerase ketting reactie (PCR, polymerse chain reaction), mogelijk per patiënt relatief eenvoudige DNA-analyses uit te voeren en op deze wijze te bepalen of iemand op bepaalde medicijnen afwijkend kan reageren. Polymorfismen in het CYP450 systeem kunnen in principe leiden tot vier verschillende categorieën, die gebaseerd zijn op de functionaliteit van het product (zie figuur 2).

De meest frequente verschijningsvorm is het enzym met een normale activiteit, dit komt overeen met een homozygote en functionele allelpresentatie. Deze vorm wordt de 'exten-

sive metaboliser (EM) of wild type' (zie ook kopje 'Classificatie') genoemd. Een heterozygote allelengroep, waarbij één allel deficiënt is ten gevolge van een polymorfisme, en het andere allel normaal is, zorgt voor een verminderde maar nog wel aanwezige werking van het enzym en wordt 'intermediate metaboliser (IM)' genoemd. Daarentegen kan door overerving van twee inactieve DNA-varianten een niet functionerend systeem ontstaan, deze personen worden als 'poor metabolizers (PM)' gekarakteriseerd. Tenslotte kan er ook een gen-verdubbeling plaats vinden, dit zorgt voor een zeer snelle werking, waardoor medicijnen snel omgezet worden. In dat geval wordt er gesproken over 'ultra rapid metabolizers (UM)'. In Tabel 1 worden de belangrijkste isovormen en hun polymorfe frequenties bij de kaukasische populatie weergegeven.

### De klinische praktijk

Hoelang zal het nog duren, voordat een patiënt bij de apotheek komt en daar gevraagd zal worden om zijn 'geneesmiddelenpaspoort'? Hierin zullen onder andere de polymorfismen van de betreffende patiënt zijn vastgelegd. Op deze wijze kan een optimale dosis en mix van medicijnen worden vastgesteld. Dit is dan louter gebaseerd op het genetisch profiel van de patiënt (zie figuur 3). Vanzelfsprekend spelen leeftijd, lichamelijke toestand, voeding, etc. hierbij ook een belangrijke rol. Dat dit paspoort er zal komen is evident, de vraag is alleen voor welke toepassingen en wanneer. Vanzelfsprekend kan het alleen, indien het gebaseerd is op voldoende 'evidence-based' onderzoek.

CYP450	poor metabolizer	intermediate metabolizer	extensive metabolizer	ultra rapid metabolizer
2D6	5-10%	10-15%	70-85%	1-3%
2C9	0.2-1 %	30-35%	65-70%	niet bekend
2C19	2-5%	25%	70-80%	niet bekend

**Tabel 1.** De belangrijkste isovormen van CYP450 polymorfismen en frequenties in de kaukasische populatie.

## Casus

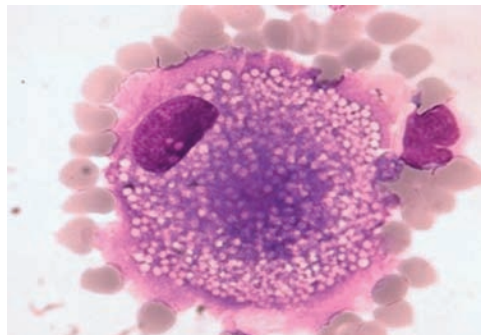
Een 43-jarige vrouw werd verwezen naar het ziekenhuis vanwege een kriebelhoest en kortademigheid. De klachten bestonden al geruime tijd, maar waren progressief. De thoraxfoto en de HRCT toonden een reticulair beeld (zie figuur 4). Ze werd i.v.m. hypertensie behandeld met metoprolol en flecaïnide, vanwege obesitas met fenfluramide. Laboratoriumonderzoek toonde naast een hypoxie van 7.0 kPa, een gestegen LDH van 615 U/l (ref. waarde < 480 U/l), maar verder geen bijzonderheden. Er waren geen aanwijzingen voor infecties. Analyse van bronchoalveolaire lavage vloeistof toonde een gestegen aantal cellen, m.n. lymfocyten. Er waren plasmacellen aanwezig en 'foamy' macrofagen (zie figuur 5).

Deze samenstelling past heel goed bij een extrinsieke allergische alveolitis (EAA), of een non-specific interstitial pneumoniae (NSIP) van het cellulaire type, aangezien de lymfocyten ook duidelijk verhoogd waren. Een longbiopsie toonde een NSIP van het cellulaire type. Na de presentatie op de eerste hulp ging de klinische conditie van patiënte snel achteruit. Het was noodzakelijk om haar over te plaatsen naar de intensive care, waar zij 6 weken verbleef en ook gedurende 3 weken beademd is geweest. Aanvankelijk werd ze behandeld met corticosteroiden en de fenfluramide werd gestopt. Daarna verbeterde haar klinische conditie spectaculair en de röntgenfoto normaliseerde evenals de HRCT. Vier jaar later deed zich bijna hetzelfde klinische beeld voor. Haar klachten kwamen terug en ze melde zich opnieuw op de spoedeisende hulp (SEH). Op de röntgenfoto waren opnieuw dezelfde afwijkingen zichtbaar. Ook een bronchoalveolaire lavage toonde hetzelfde beeld. Zes weken voordat dit klinische probleem zich opnieuw voordeed was zij gestart met dexfenfluramide, een middel wat lijkt op fenfluramide en ook een eetlustremmer is. Tijdens deze ziekenhuisopname hebben we ook een genotypering gedaan. Patiënte bleek heterozygoot CYP2D6 \*1/\*3 te zijn. Geconcludeerd werd dat hier sprake was van een 'hypersensitivity pneumonitis' oftewel een 'drug-induced' beeld t.g.v. fenfluramide. Dit middel, beter bekend als ponderal, is bekend als een mogelijke oorzaak van pulmonale hypertensie. Dat het ook interstitiële afwijkingen en een drug-induced beeld kan veroorzaken is

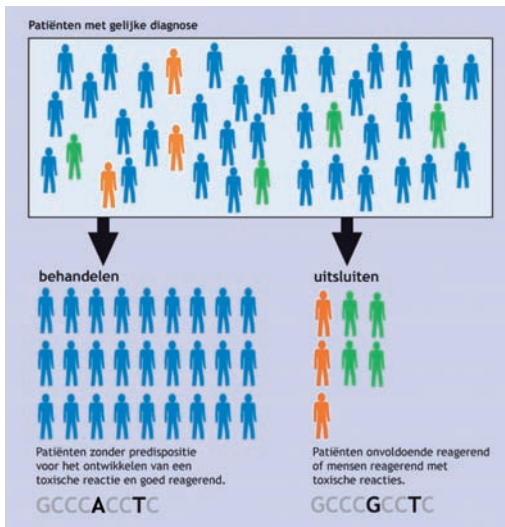
minder bekend. De klinische ontsporing was niet herkend als gerelateerd aan het gebruik van fenfluramide. De tweede ontsporing ontstond na het herstarten van een variant van fenfluramide, als therapie voor haar obesitas. Op dat moment werd pas overwogen dat mogelijk fenfluramide een rol zou kunnen spelen bij het ontwikkelen van de drug-induced pneumonitis. Ze gebruikte al metoprolol en flecaïnide voor haar hypertensie. Op het moment dat er nog een medicijn werd toegevoegd, wat ook via de CYP2D6 route wordt gemetaboliseerd, kwam ze in de problemen. Deze casus illustreert dat op het moment dat er meerdere medicijnen worden voorgeschreven, welke door het zelfde CYP450-systeem worden gemetaboliseerd, men zorgvuldig dient te zijn. Dan dient dosisreductie plaats te vinden of, indien mogelijk, voor een ander middel gekozen te worden. Anders kan er een significante accumulatie van de medicatie optreden, die tot toxische serumspiegels en ernstige bijwerkingen kan leiden. Bij deze patiënte bleek het stoppen van de fenfluramide succesvol.



*Figuur 4. Diffuus reticulonodulair beeld met gebieden van matglas, passend bij een non-specific interstitial pneumonia (NSIP) van het cellulaire type.*



*Figuur 5. 'Foamy' of te wel schuimmacrofaag.*



*Figuur 3. Farmacogenomische kennis toegepast in de medische praktijk. Het is van belang de mensen die reageren op een bepaald geneesmiddel met de gewenste reactie te kunnen onderscheiden van degenen die reageren met een toxische reactie of niet reageren.*

In de Verenigde Staten is er reeds een website actief op dit gebied ([www.genelex.com](http://www.genelex.com)), hier kan voor een individuele patiënt bij benadering de te verwachten bloedconcentratie van medicijnen naar aanleiding van het CYP450 polymorfisme van de patiënt bepaald worden.

In Nederland is de KNMP momenteel bezig om een farmacogenetische website te ontwikkelen. Hiervoor dienen de vele interacties en polymorfismen in beeld gebracht te worden. Wanneer dit programma gereed is, zal dit het vakgebied van de farmacogenetica binnen ons land een grote impuls geven.

Momenteel neemt de farmacogenetica een enorme vlucht. Naast het toenemende aantal wetenschappelijke publicaties vindt ook de klinische toepassing zijn weg. Voor wat betreft 'drug-induced' interstitiële longaandoeningen is er aangetoond dat patiënten met deze aandoening

ten opzichte van een gezonde populatie meer polymorfismen in het CYP450 bezitten (zie figuur 3).

Over het algemeen komt het onderzoeken van CYP450 polymorfismen pas in beeld als er geen enkele verklaring voor ongewenste bijwerkingen gevonden kan worden. Er zijn echter al voorbeelden waar het bepalen van polymorfismen in de klinische praktijk gangbaar zijn; met name is dat voor CYP2D6 in de psychiatrie. Maar ook de bepaling van CYP2C9 en VKORC1 bij patiënten ten behoeve van antistollingsbehandeling met coumarines vindt zijn toepassing. Momenteel is ook de screening van CYP2D6-genotype als indicator voor de behandeling van tamoxifen in beeld.

### Voor de praktijk

Kennis van farmacogenetica is van groot klinisch belang voor het bepalen van de individuele gevoeligheid van een patiënt voor een medicijn en noodzakelijk voor een ieder die verantwoordelijk is voor het voorschrijven van medicijnen. Polymorfismen in het CYP450 systeem en andere systemen kunnen aanleiding geven tot onbegrepen reacties op medicatie, bijwerkingen of zelfs toxische reacties. Indien een medicus onbegrepen reacties niet kan verklaren, kan de farmacogenetica hier mogelijk een oplossing bieden. Binnen een aantal gespecialiseerde laboratoria, met name bij universitair medische centra, bestaat tegenwoordig de mogelijkheid patiënten te laten typeren voor de meest voorkomende CYP450 polymorfismen. Ook in de huisartsenpraktijk zal binnen afzienbare tijd deze kennis worden gebruikt voor een medicatie advies op maat en zal de zogenaamde 'individualized medicine' niet meer weg te denken zijn. Een genetisch geneesmiddelenpaspoort zal in de toekomst een hoop 'drug-induced' leed kunnen voorkomen.

---

## Referenties

Er is bewust gekozen om in de tekst geen referentieverwijzingen op te nemen. Voor de geïnteresseerden volgen hier een aantal verwijzingen:

### *Algemeen:*

- Manolopoulos VG. Pharmacogenomics and adverse drug reactions in diagnostic and clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 801-14.
- Roden DM, et al. Pharmacogenomics: Challenges and opportunities. *Ann Int Med* 2006; 145: 749-58.
- Shurin SB, Nabel EG. Pharmacogenomics: ready for prime time? *N Engl J Med* 2008; 358: 1061-63.
- Swen JJ, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 82: 781-77.

### *Specifiek voor longtoxiciteit:*

- Drent M, et al. Recent advances in the diagnosis and management of non specific interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 411-17.
- Wijnen P, et al. Role of Cytochrome P450 polymorphisms in the development of pulmonary drug toxicity: a case control study in the Netherlands. *Drug Safety* 2008; 31: 1125-34.

### *Een handig naslagwerk:*

- Cozza KL, et al. Drug interaction principles for medical practice. 2nd ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2003.

---

---

## WASOGBAL 2011: Maastricht, the Netherlands

10<sup>th</sup> WASOG meeting; BAL 12<sup>th</sup> conference;  
2<sup>nd</sup> joint Meeting of WASOG and  
the International Conference on BAL

June 15-18, 2011

[www.wasogbal2011.nl](http://www.wasogbal2011.nl)