



Farmacogenetica: een eerste kennismaking

H.J. Derijks¹, L.J.J. Derijks², A.C.G. Egberts³

1. Student farmacie verbonden aan de disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen Utrecht
2. Ziekenhuisapotheker in opleiding werkzaam in het Maasland-ziekenhuis, Sittard
3. Hoogleraar klinische farmaco-epidemiologie verbonden aan de disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen en ziekenhuis-apotheker, werkzaam in ziekenhuisapothek Midden-Brabant, TweeSteden ziekenhuis en St. Elisabeth ziekenhuis, Tilburg

Correspondentie:

Prof.dr. A.C.G. Egberts
P/a Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie,
Faculteit Farmaceutische Wetenschappen Utrecht
Postbus 80082
3508 TB Utrecht
Tel. 030-2537323, fax 030-2539166
E-Mail: A.C.G.Egberts@pharm.uu.nl

Inleiding

Het ideale geneesmiddel kenmerkt zich door een goede effectiviteit zonder bijwerkingen bij elke patiënt. In de praktijk blijkt er een aanzienlijke variabiliteit in geneesmiddelen-respons te bestaan tussen mensen: bij de ene patiënt werkt het middel prima zonder (al teveel) bijwerkingen, bij de andere patiënt werkt het wel maar geeft het teveel bijwerkingen en bij weer een andere patiënt is het helemaal niet effectief. Verschillende factoren kunnen de oorzaak zijn van deze variatie in de reactie van de patiënt op het geneesmiddel. De belangrijkste zijn: fysiologische patiëntenkenmerken (geslacht, leeftijd, gewicht, vetper-

centage), pathofysiologische factoren (lever- en nierfunctiestoornissen en andere ziekten), de erfelijke aanleg, omgevingsfactoren (geneesmiddeleninteracties, roken, voeding etc.), de farmaceutische kwaliteit van het geneesmiddel en de manier waarop de patiënt met het geneesmiddel omgaat (bv. therapietrouw). Het idee dat verschillen in het genoom ('het DNA') tussen mensen deels de variatie in geneesmiddelrespons kunnen verklaren is al meer dan 40 jaar oud. Vanwege de toegenomen kennis over het humane genoom en de snelreïnvart waarin de moleculaire biologie zich in de afgelopen jaren ontwikkeld heeft, is de erfelijke component als determinant van de variatie in geneesmiddelrespons pas in de laatste 5-10 jaar bijzonder in de belangstelling komen te staan. De wetenschap, die zich bezig houdt met de genetische variatie als oorzaak van verschillen in de uitwerking van geneesmiddelen, wordt ook wel 'farmacogenetica' genoemd (1). Deze uitwerking kan zowel de gewenste therapeutische respons als de bijwerkingen betreffen.

Terug in de tijd

De farmacogenetica is halverwege de 20^{ste} eeuw ontstaan. In die tijd werd de door het antimalariamiddel primaquine geïnduceerde hemolyse bij patiënten in verband gebracht met een erfelijk bepaalde glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6FD)-deficiëntie. Bij een tekort aan het enzym G6FD wordt de pentose fosfaat cascade in erythrocyten geblokkeerd waardoor de productie van gereduceerd glutathion is verminderd. Gereduceerd glutathion vervult een belangrijke rol bij de bescherming van erythrocyten tegen verschillende geneesmiddel geïnduceerde oxidatiereacties. Een afname kan aanleiding geven tot hemolyse; in het bijzonder bij gelijktijdig gebruik van

bepaalde geneesmiddelen zoals primaquine. Hoewel men in de jaren 50 nog niet in staat was genetische variatie tot op het genniveau te herleiden werd het verband tussen de genetische variabiliteit en de variatie in geneesmiddelenrespons gelegd op basis van het feit dat verschillende etnische bevolkingsgroepen significant verschillend bleken te reageren op bepaalde geneesmiddelen. De G6FD-deficiëntie werd gemeten met behulp van enzymatische assays en bleek met name voor te komen bij het negroïde ras en bepaalde groeperingen afkomstig uit het Middellandse zeegebied (2, 3). Later werd het ook mogelijk genetische variabiliteit te herleiden tot op het genniveau en dus op het individu. Eén van de eerste voorbeelden in dit kader betreft de ontdekking van verschillende subtypen van enzym N-acetyltransferase-2 (NAT-2): een fase-II enzym dat betrokken is bij de inactivering van het tuberculosestaticum isoniazide door acetylering (4). Bij bepaalde groepen patiënten, de zogenaamde trage acetyleerders, werden langdurig hoge plasmaspiegels isoniazide bereikt, waardoor deze personen een verhoogd risico hadden op het ontwikkelen van perifere neuropathie en levertoxiciteit. Enige tijd later kwam men erachter dat het verschil tussen de normale acetyleerders en de trage acetyleerders bleek te worden veroorzaakt door een verschil in de basenvolgorde van het deel van het DNA dat codeert voor de synthese van het eiwit NAT-2.

Polymorfismen

Het functionele deel van het DNA dat codeert voor de synthese van een eiwit wordt een gen genoemd. Een verschil in basenvolgorde van het DNA is een mutatie. Vaak hebben mutaties geen consequenties omdat ze bijvoorbeeld buiten func-

tioneel DNA vallen (99% van het menselijk DNA is voor zover nu bekend niet functioneel). Binnen de farmacogenetica zijn we juist geïnteresseerd in mutaties die de functie van een gen beïnvloeden. Als gevolg van mutaties zijn er van één enkel gen meerdere varianten mogelijk, allelen genaamd. Men spreekt van een polymorfisme wanneer het minst voorkomende allel voorkomt bij tenminste 1% van de populatie¹. Het meest eenvoudige polymorfisme is een 'single nucleotide polymorphism' (SNP (spreek uit: 'snip')). SNP's zijn enkelvoudige mutaties die slechts één basenpaar verschillen van de meest voorkomende variant van het allel: het wild-type. In de nomenclatuur wordt het wildtype aangegeven met het achtervoegsel '*1'. De variantallelen hebben het achtervoegsel '*2, *3, *4, etc.'. Het nummer is afhankelijk van de volgorde waarin de variantallelen ontdekt zijn.

Van het leverenzym CYP2D6, dat betrokken is bij het metabolisme van tal van geneesmiddelen zoals antidepressiva en antipsychotica, zijn inmiddels vele allelen bekend. In tabel 1 staan enkele veel voorkomende allelen opgesomd. CYP2D6*1 is het wildtype, CYP2D6*2, CYP2D6*3, etc. zijn de variantallelen.

Tabel 1: CYP2D6-allelen (15)

Allel	Enzym activiteit
CYP2D6*1	Normaal
CYP2D6*2	Normaal
CYP2D6*3	Geen
CYP2D6*4	Geen
CYP2D6*5	Geen
CYP2D6*6	Geen
CYP2D6*9	Verminderd
CYP2D6*10	Verminderd
CYP2D6*1 x2	Verhoogd
CYP2D6*2 x2	Verhoogd
CYP2D6*4 x2	Geen

Door de enkelvoudige mutatie kan een eiwit zijn activiteit gedeeltelijk of zelfs geheel doen verliezen.

CYP2D6*1 en CYP2D6*2 zijn bijvoorbeeld normaal actief, CYP2D6*9 en CYP2D6*10 vertonen een verminderde activiteit en CYP2D6*3 en CYP2D6*4 bezitten in het geheel geen activiteit.

Een geheel andere vorm van een polymorfisme is een genduplicatie. Daarbij zijn twee of meer kopieën van het wildtype of variantallel op één DNA-streng aanwezig. Hierdoor komt een gen vaker tot expressie. In de nomenclatuur wordt een genduplicatie aangegeven met het achtervoegsel 'x2'. Van CYP2D6 zijn verschillende genduplicaties bekend (zie tabel 1). Bij een duplicatie van het wildtype (CYP2D6*1 x2) is er een verhoogde enzymactiviteit. Bij een genduplicatie van een enzym dat inactief is (CYP2D6*4) zal het enzym ook in geduplicateerde geen enzymatische activiteit bezitten.

Effecten op de geneesmiddelenrespons: enkele voorbeelden

De farmacogenetica richt zich in het bijzonder op polymorfismen van genen die coderen voor 1) eiwitten die de afbraak en uitscheiding (farmacokinetiek) van geneesmiddelen beïnvloeden (geneesmiddel metaboliserende enzymen of transporteiwitten), 2) eiwitten die de (bij)werking (farmacodynamie) van geneesmiddelen beïnvloeden (receptoren en ionkanalen) en 3) eiwitten die een rol vervullen in de pathogenese van een bepaald ziekteproces. Mogelijke gevolgen van een polymorfisme op geneesmiddeleffecten zijn een verbeterde of verminderde therapeutische respons en de invloed op medicatieveiligheid (bijwerkingen en geneesmiddeleninteracties). Tabel 2 bevat een aantal voorbeelden uit de praktijk die de verschillende mogelijkheden illustreren.

Farmacokinetische polymorfismen

De farmacokinetiek bestudeert de absorptie, distributie, het metabolisme en de eliminatie van het geneesmiddel. De meest bestudeerde farmacogenetische polymorfismen op

dit moment hebben betrekking op het geneesmiddelenmetabolisme. Wanneer een metaboliserend enzym actiever, minder actief is dan normaal of niet aanwezig is, kan dat een aanzienlijke variatie tot gevolg hebben in de hoeveelheid werkzame stof die in het lichaam aanwezig is of blijft.

Eén op de 300 personen mist bijvoorbeeld, als gevolg van een genetisch polymorfisme, de functionele vorm van het enzym thiopurine S-methyltransferase (TPMT) dat een belangrijke rol speelt bij de omzetting van de purineantagonisten azathiopurine en 6-mercaptopurine. Hierdoor zijn bij deze groep personen extreem hoge spiegels van de werkzame maar ook de hematotoxische metabolieten, te verwachten die aanleiding kunnen geven tot levensbedreigende leukopenie (5). Een verhoogde kans op bijwerkingen is ook aanwezig bij het gelijktijdig gebruik van twee geneesmiddelen die een substraat, remmer of inductor zijn voor hetzelfde enzym. Dit geldt in versterkte mate wanneer de enzymatische activiteit van het enzym daarnaast ook nog eens afhangt van de genetische constitutie. Verschillende antipsychotica kunnen bijvoorbeeld de plasmaspiegel van nortriptyline doen stijgen door inhibitie van het leverenzym CYP2D6. Wanneer door een polymorfisme de CYP2D6-activiteit verlaagd is, leidt een geneesmiddeleninteractie sneller tot gevaarlijke situaties.

Behalve het metabolisme van geneesmiddelen kan de beschikbaarheid van geneesmiddelen in het lichaam variëren door genetische variatie in transportmechanismen zoals de geneesmiddeleffluxpomp P-glycoproteïne (P-gp). De activiteit van P-gp is afhankelijk van genetische variatie in het MDR-1 gen. Uit onderzoek bij HIV-geïnfecteerde patiënten die behandeld werden met antiretrovirale middelen (efavirenz en nelfinavir) bleek de toename van het aantal CD4⁺-cellen en de afname van de virale load² afhankelijk te zijn van het genotype van de patiënt (6).

Farmacodynamische polymorfismen

De uiteindelijke werking van de meeste geneesmiddelen berust op de binding aan een doeleiwit: een receptor, enzym of ionkanaal. Polymorfismen van genen die coderen voor deze doeleiwitten resulteren onder andere in up- of downregulatie, of conformationele veranderingen van deze eiwitten waardoor bij eenzelfde plasmaconcentratie van een geneesmiddel verschillen in werkzaamheid en bijwerkingen kunnen ontstaan. Eén van de best bestudeerde receptorpolymorfismen heeft betrekking op de beta-2-receptor. Door een mutatie op aminozuur 16 is het aminozuur arganine vervangen door glycine waardoor een downregulatie van de beta-2-receptor plaatsvindt met als gevolg een verminderde bronchusverwijding bij het gebruik van beta-2-agonisten (7). Voor deze groep patiënten kan dosisverhoging of overstap op een ander geneesmiddel, bijvoorbeeld een glucocorticoïde gewenst zijn. Een ander voorbeeld is het polymorfisme van het Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP) -gen. CETP speelt een essentiële rol in het cholesteroltransport van de periferie naar de lever. Onderzoek heeft aangetoond dat bij gebruikers van het cholesterolverlagend middel pravastatine in combinatie met een specifiek polymorfisme er op basis van harde eindpunten (progressie van coronair vaatlijden) geen verschil in effect aantoonbaar was ten opzichte van de groep niet-gebruikers (8). Hoewel meer onderzoek vereist is, is het goed mogelijk dat de genetische constitutie in de toekomst bepaald of iemand met een statine behandeld wordt of niet (9). Een voorbeeld met betrekking tot de medicatieveiligheid is het dopamine D₃ receptorpolymorfisme. Door een mutatie op aminozuur 9 is serine vervangen door glycine waardoor de tertiaire structuur van de D₃-receptor is veranderd. Dit polymorfisme wordt in verband gebracht met een verhoogde kans op tardieve dyskinesie (10, 11).

Pathogenetische polymorfismen

Genetische polymorfismen kunnen ook interfereren met de pathogenetische cascade en hierdoor de werking en toxiciteit van geneesmiddelen beïnvloeden. Bij 20-30% van de borstkankerpatiënten is er bijvoorbeeld een overexpressie van het Her-2-gen dat codeert voor de Her-2-receptor. De Her-2 receptor is bij gezonde vrouwen betrokken bij de beheersing van de groei en differentiatie van borstcellen, maar stimuleert bij borstkankerpatiënten de proliferatie van kankercellen. Het geneesmiddel trastuzumab is een monokonaal antilichaam tegen de Her-2-receptor en vergroot, in combinatie met chemotherapie, de overlevingskans bij patiënten met een overexpressie van het Her-2-gen in vergelijking met de chemotherapie alleen. Trastuzumab is één van de eerste geneesmiddelen waarbij farmacogenetische kennis in de praktijk wordt toegepast³ (12, 13). Een ander voorbeeld betreft het verhoogde risico op een diepveneuze trombose (DVT) bij het gebruik van orale anticonceptiva in combinatie met de factor V Leiden-mutatie die voorkomt bij 3 tot 5% van de algemene bevolking⁴. De mutatie zelf geeft een zes keer verhoogd risico op DVT. Echter, in combinatie met de orale anticonceptiepijl (die zelf een 4x hogere kans op DVT geeft) wordt de kans op DVT synergistisch 30x verhoogd. Drager van de factor V Leiden kan een contraïndicatie zijn voor 'pilgebruik'; met name bij patiënten die om enigerlei reden al een verhoogd risico hebben op trombose (14).

Hoe verder?

Welke implicaties heeft de farmacogenetica nu voor het farmaceutisch handelen van de klinisch farmaceutisch analist? Het is op de eerste plaats belangrijk om te realiseren dat wat er op dit moment bekend is over de relatie tussen onze genen en geneesmiddelen slechts de top van de ijsberg representeert. Er wordt

voornamelijk in concepten gedacht en in de medische praktijk is er juist grote behoefte aan de vertaling van onderzoeksresultaten naar richtlijnen voor de praktijk. Deze richtlijnen zullen naar verwachting een waardevol hulpmiddel zijn bij het maken van een, op de individuele patiënt afgestemde, geneesmiddelenkeuze (effectiever met minder bijwerkingen), de keuze van de startdosering en het achteraf aanpassen van doseringsregimes. Het is zeer waarschijnlijk dat in de toekomst de geneesmiddelenkeuze en de dosering daarvan mede afgestemd worden op het genetisch profiel van de patiënt dat opgeslagen is in het elektronisch medische dossier. Zo'n 30 jaar geleden hebben vele ziekenhuisapothekelaboratoria TDM ontwikkeld en geïmplementeerd als hulpmiddel om de respons op geneesmiddelen te begeleiden en beter te begrijpen. Het is nu tijd om deze Therapeutic Drug Prediction verder uit te breiden met farmacogenetica. Ons advies aan klinische farmaceutische laboratoria is om dit samen met andere disciplines (klinische chemie, moleculaire biologie) proactief op te pakken in de eigen setting. Laat deze kans niet voorbij gaan!

- ¹ Hierdoor sluit men uit dat het polymorfisme niet slechts het gevolg is van spontane mutaties
- ² Beide parameters zijn een maat voor de effectiviteit van de behandeling van HIV-geïnfecteerden met anti-retrovirale geneesmiddelen.
- ³ Dit voorbeeld wordt nader uitgewerkt in het artikel dat gaat over farmacogenetica in de medische praktijk.
- ⁴ Factor V is een stollingseiwit dat betrokken is bij de omzetting van prothrombine in thrombine.

Tabel 2: Voorbeelden van genetische polymorfismen in relatie tot geneesmiddeleneffecten, ingedeeld naar werkingsmechanisme

	Farmacokinetiek	Farmacodynamie	Pathogenese
Therapeutische respons	– P-glycoproteïne & HIV-medicatie	– Beta-2-receptor & Beta-2-agonisten – CEPT & pravastatine	– Her2-receptor & trastuzumab
Medicatieveiligheid (Bijwerkingen/interacties)	– TPMT & AZA/6-MP – CYP2D6 & psychofarmaca	– Dopamine-receptor & antipsychotica	– Factor V Leiden & orale anticonceptiva

Kernartikelen

1. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356(9242):1667-71.
2. Wolf CR, Smith G, Smith RL. Science, medicine, and the future: Pharmacogenetics. *Bmj* 2000;320(7240):987-90.
3. Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* 2000;355(9212):1358-61.
4. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286(5439):487-91.
5. Leufkens HGM. Betekenis van 'genomics' voor de toekomst van de farmacotherapie. In: Geneesmiddelen nu en in de toekomst (achtergrondstudie). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2001. p. 491-504.
6. Biowetenschap en beleid (achtergrondstudie). Zoetermeer: de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg 2002. <http://www.rvz.net/>

Internetsites

1. National Human Genome Research Institute – homepage (<http://www.genome.gov/>)
2. Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles/>)

Referenties

1. EMEA. Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics (Released for Consultation December 2001).
2. Wessler S, Avioli LV. Pharmacogenetics. Glucose-6-phosphate

dehydrogenase deficiency.

- Jama* 1968;205(10):679-83.
3. Weinstein L, Dalton AC. Host determinants of response to antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1968;279(10):524-31.
 4. Evans DAP, Manley KA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *BMJ* 1960;2:485-91.
 5. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998;129(9):716-8.
 6. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet* 2002;359(9300):30-6.
 7. Liggett SB. The pharmacogenetics of beta2-adrenergic receptors: relevance to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(2 Pt 2):S487-92.
 8. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, de Knijff P, McPherson R, Bruschke AV, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(2):86-93.
 9. Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Stricker BH, Monique Verschuren WM, Kastelein JJ, Leufkens HG, et al.

Genetic polymorphisms: importance for response to HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 2002;163(2):213-22.

10. Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R, et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(1):105-19.
11. Basile VS, Masellis M, Potkin SG, Kennedy JL. Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Hum Mol Genet* 2002;11(20):2517-30.
12. Workman P. Scoring a bull's-eye against cancer genome targets. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1(4):342-52.
13. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
14. Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *Bmj* 1996;313(7065):1127-30.
15. <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm>