



MDM en pharmacogenomics, van 'spiegelen' naar 'voorspellen'

Ad de Jong

Laboratorium Apotheek,
Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede.

Dit was de titel van de wetenschappelijke voordracht gehouden op de regiovergadering van regio Midden door de ziekenhuisapotheker die in de ziekenhuisapothek "Gelderse Vallei" verantwoordelijk is voor het laboratorium, Inge van Geijlswijk. Hieronder wordt in het kort de inhoud van de voordracht weergegeven.

Om effect te hebben moet een geneesmiddel

- ✓ Opgenomen worden uit het maagdarmkanaal
- ✓ In werkzame vorm op de plek van bestemming aankomen
- ✓ Binding aangaan met receptor

En om doseerbaar te zijn moet een geneesmiddel

- ✓ Ook weer van de receptor afgaan
- ✓ Vaak omgezet worden in een stof, die uitgescheiden kan worden (metabolisering)
- ✓ Uitgescheiden worden (eliminatie)

Voordat geneesmiddelen worden geëlimineerd, ondergaan ze meestal een serie metabole omzettingen, waardoor ze meer hydrofiel worden en makkelijker uitgescheiden kunnen worden. Sommige geneesmiddelen hebben een metabole activering nodig om te kunnen werken. Deze processen beïnvloeden dus de hoeveelheid geneesmiddel die op een bepaald tijdstip in het lichaam aanwezig is. Het blijkt (deels) genetisch bepaald te zijn hoe bij verschillende mensen die omzetting van geneesmiddelen plaatsvindt. Vooral de leverenzymen van het cytochroom P450 systeem blijken deze genetische variatie te veroorzaken. Sommige personen bezitten zeer efficiënte leverenzymen, enkelen

blijken een bepaald enzym niet (of in onwerkzame vorm) te hebben, waardoor ze een bepaalde omzetting niet kunnen maken.

Daarnaast is er een genetisch vastgelegde gevoeligheid voor geneesmiddelen, met andere woorden: de effectiviteit van bijvoorbeeld de receptor waarop een geneesmiddel werkt.

Er zijn dus in ieder geval twee genetische factoren te beschrijven die van invloed zijn op hoe een geneesmiddel bij een persoon gaat werken. Genetische verschillen laten zich meestal verklaren met het hebben van twee allelen (een van elke ouder) op een stukje gen in het DNA. Een allel kan "wildtype" zijn, dat wil zeggen "origineel" (zeg maar "zoals in de oertijd") zijn of "mutated", dus veranderd ten opzichte van normaal (vroeger). Meestal geldt dat "wildtype" het meest voorkomende allel is, het "mutated" allel kan minder of zelfs niet (vormt bijvoorbeeld een onwerkzaam enzym) functioneel zijn. Door de combinatie van de twee allelen kunnen verschillende personen dus worden ingedeeld in een van deze drie categorieën voor een bepaald gen:

1. homozygoot wildtype (van pa wildtype en van ma wildtype: wt/wt),
2. heterozygoot (van de ene ouder wildtype en van de andere ouder mutated: wt/m),
3. homozygoot mutated (van beide ouders een mutated genheft: m/m).

Ten aanzien van de geneesmiddel-omzetting kan gezegd worden dat bij de eerste groep lage spiegels worden gemeten, bij de tweede groep zullen de gemeten spiegels hoger liggen en bij de laatste groep zijn de spiegels het hoogst.

Ten aanzien van de receptoreffectiviteit (gevoeligheid voor het genees-

middel) kan eenzelfde redenering gevolgd worden: de eerste groep heeft het hoogste bereikbare effect, de laatste groep zal maar een fractie van dat maximale effect kunnen krijgen.

Als dan geneesmiddelomzetting en geneesmiddelgevoeligheid gecombineerd worden kunnen uiteindelijk 9 categorieën personen onderscheiden worden. Als deze 9 categorieën allemaal dezelfde dosering van een bepaald geneesmiddel krijgen, resulteert dit in het plaatje van Evans en Relling, Science 286 (1999) p. 487-491, zoals weergegeven op pagina 12.

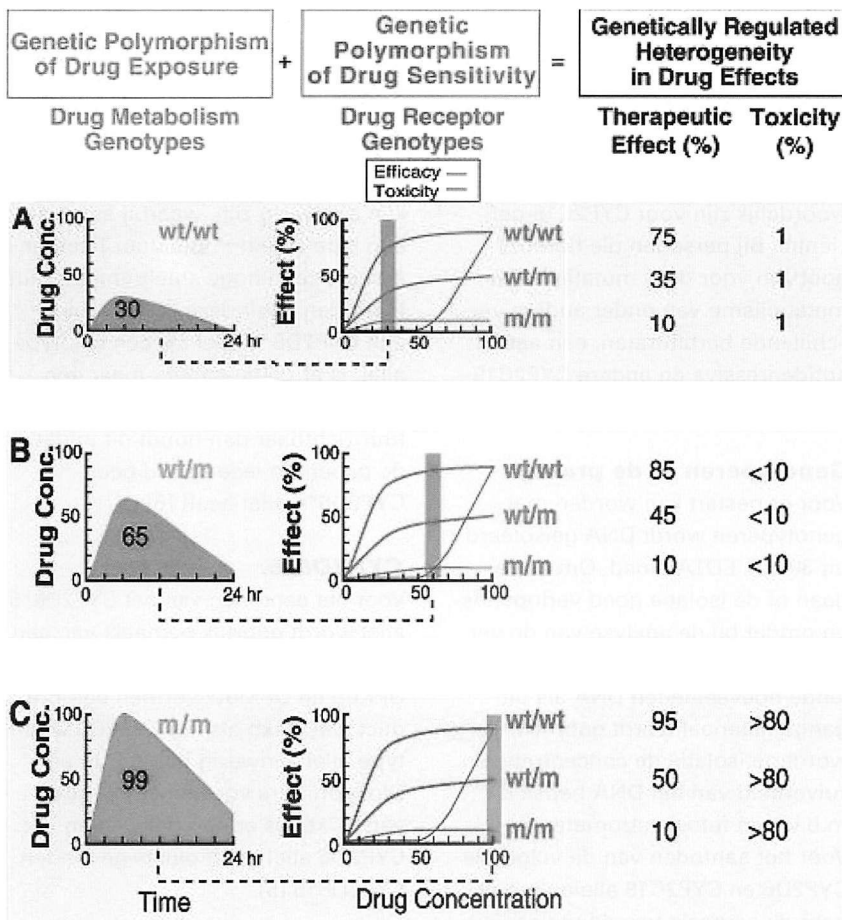
Uit deze figuren blijkt dat er twee mechanismen zijn die meewerken aan de verhouding effect/toxiciteit en beide kunnen er genetisch anders uitzien. Bij lage spiegels (wt/wt) en zeer effectieve receptor (wt/wt) kan er toch sprake zijn van een maximaal effect, terwijl bij hoge spiegels (m/m) bij een niet effectieve receptor (m/m) bijna geen effect waarneembaar is.

Tot slot: CYP450 kent verscheidene isoenzymen: vooral CYP 1 tot en met 3 doen iets met geneesmiddelen.

Van CYP 1A2 is bekend dat het zorgt voor demethylering. De werking wordt versterkt door onder meer roken, St-Janskruid en omeprazol, terwijl fluvoxamine de activiteit remt. Bij dosering van bijvoorbeeld clozapine moet hiermee rekening worden gehouden.

CYP 2C19 werkt vooral bij amitriptyline, imipramine en clomipramine. Dit enzym wordt geremd door fluoxetine, fluvoxamine en moclobemide. Van de blanken is 2% slechte metaboliseerder (m/m), terwijl van de aziaten 20 % slecht omzet.

CYP 2D6 is nodig voor de omzetting van codeïne naar morfine en is van



belang bij risperidon, haloperidol, tricyclische antidepressiva en SSRI's. In Europa is 4 - 8 % slechte metaboliseerder, terwijl dat percentage in Afrika hoger ligt, bijvoorbeeld in Ghana 26% en in Zimbabwe 34%.

CYP 3A4 wordt geremd door grapefruitsap, erythromycine en ketoconazol en versterkt door carbamazepine, fenytoïne, rifampicine en St-Janskruid. Het is van belang bij amitriptylline, clomipramine, imipramine, citalopram, venlafaxine, haloperidol en diverse benzo's.

Wanneer gentypering wordt toegepast, kan dus voorspeld worden, hoe iemand op een bepaald medicijn reageert en kan meer gericht behandeld worden. Wellicht is dit een weg voor de toekomst.