

# Farmacogenetisch testen op CYP450-enzymen

Ron H.N. van Schaik, Isa Houwink en Teun van Gelder

**Wat te doen met farmacogenetische uitslagen? In dit artikel nemen wij farmacogenetische testen onder de loep, in het bijzonder testen die gericht zijn op cytochroom P450(CYP)-enzymen.**

## CASUS 1

**Patiënt A**, een 32-jarige vrouw, had al sinds haar jeugd last van depressies. De huisarts had haar hiervoor paroxetine voorgeschreven. Dit middel had veel bijwerkingen gegeven en daarom was zij hiermee gestopt. Daarop had de huisarts haar naar de psychiater verwezen, die clomipramine in een dosering van 150 mg per dag had voorgeschreven; bij controle had patiënte echter hoge concentraties van dit middel. Hierop was een behandeling met nortriptyline gevolgd, maar ook bij dat middel waren hoge geneesmiddelconcentraties en bijwerkingen opgetreden. Overwogen werd om lagere doseringen te geven, maar patiënte wilde stoppen met de antidepressiva vanwege de bijkomende klachten. Een behandeling met risperidon leidde tot extrapiramidale verschijnselen bij lage doses. Sinds kort wordt zij weer behandeld voor depressie, maar nu met fluoxetine, in een dosering wisselend tussen 20 en 60 mg per dag, waar zij gematigd positief over is. Ze merkt dat ze nog vaak neerslachtig is en ze heeft veel last van bijwerkingen; ze krijgt op dit moment antihistaminica vanwege jeuk, laxantia voor obstipatie en oogdruppels vanwege droge ogen. Patiënte meldt verder dat zij bij een eerdere behandeling met tramadol als pijnstiller geen pijnstillende werking had ondervonden. Zij vraagt of nader onderzocht kan worden waarom ze zo veel last heeft van bijwerkingen.

**VRAAG CASUS 1** Welke bepaling ligt bij deze patiënte het meest voor de hand?

- Bepaling van de fluoxetine-concentratie in bloed.
- Genotypering van cytochroom P450 2D6.
- Genotypering van cytochroom P450 2C19.
- Bepaling van de leverfunctie (ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT en protrombine).

## CASUS 2

**Patiënt B**, een 55-jarige man, meldt zich bij u met klachten die zouden kunnen passen bij hartfalen. Na nader onderzoek besluit u de bètablokker metoprolol voor te schrijven. De patiënt overhandigt u daarop een kaartje met zijn farmacogenetische profiel (figuur).

**VRAAG CASUS 2** Welke informatie haalt u uit dit kaartje en wat doet u?

Naam: Test Erasmus MC/RvS		Geb. datum: 01/01/1980		
BSN: 12345678		Uitgifte kaart: 14/07/2014		
Gen:	Uitslag:	Metabolisme	Prev.: <sup>1</sup>	Getest op:
CYP1A2	*1/*1	Normaal	45%	*1C, *1F, *1K
CYP2B6	*4/*6	Intermediair	25%	*4, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 16, 18
CYP2C9	*1/*2	Intermediair	17%	*2, 3
CYP2C19	*1/*1	Normaal	80%	*2, 3, 17
CYP2D6	*1/*2xN	Ultrasnel	3%	25 varianten (AmpliChip)
CYP3A4	*1/*1	Normaal	80%	*1B,1G,3-6,10,12,17,18,20,22
CYP3A5	*3/*3	Nonexpressor	80%	*3, *6
BChE	U/S	Normaal	99%	A, K, F1, F2, H, J, Sc, Silent
DPYD	*1/*2A	Intermediair	2%	*2A
HLA-B*5701	NEG	Normaal	96%	
TPMT	*1/*1	Normaal	89%	*2, 3A, 3B, 3C
VKORC1	AA	Gevoelig	20%	-1639G>A

<sup>1</sup> In blanke bevolking. Kan afwijken bij andere etniciteiten

- Ik doe niets; de gegevens op dit kaartje hebben geen relevantie bij het voorschrijven van metoprolol.
- Patiënt heeft voor een aantal enzymen blijkbaar een andere dan gemiddelde enzymactiviteit. Het kaartje geeft echter geen informatie over hoe hiermee om te gaan. Daarom schrijf ik metoprolol voor in de standaarddosering.
- Patiënt heeft voor een aantal enzymen een verminderde activiteit (CYP2B6, CYP2C9) en een verhoogde activiteit van CYP2D6. Het is dus aannemelijk dat metoprolol in de gebruikelijke dosering bij deze patiënt niet effectief zal zijn. Ik overleg met de apotheek over een aangepaste dosering of een alternatieve bètablokker.
- Patiënt heeft voor een aantal enzymen een verminderde activiteit (CYP2B6, CYP2C9) en een verhoogde activiteit van CYP2D6. Ik schrijf liever geen medicatie voor.

# Farmacogenetisch testen op CYP450-enzymen

Ron H.N. van Schaik, Isa Houwink en Teun van Gelder

## ANTWOORD CASUS 1: 1B IS JUIST

**Patiënt A**, een 32-jarige vrouw, meldde zich met bijwerkingen en een matige effectiviteit van verscheidene antidepressiva, over een periode van jaren. Ook had behandeling van pijn met tramadol geen effect gegeven. Zij kwam met de vraag om nader onderzoek vanwege de bijwerkingen die zij ondervond.

Alle genoemde geneesmiddelen worden in de lever omgezet door het enzym cytochroom P<sub>450</sub> 2D6 (CYP2D6). Bij 5-10% van de bevolking is dit enzym niet actief – dit zijn trage metaboliseerders, ‘poor metabolisers’ – door de overerving van inactieve DNA-varianten. Daarom is genotypering van CYP2D6 dus de analyse die aangevraagd moet worden.

CYP2D6 is betrokken bij de afbraak van 20% van alle voorgeschreven medicijnen, waaronder antidepressiva, antipsychotica en bètablokkers. Een CYP2D6-trage metaboliseerder die deze middelen gebruikt zal een hoger risico op bijwerkingen hebben. Geneesmiddelen die door CYP2D6 moeten worden geactiveerd, zoals codeïne, tramadol en tamoxifen, zijn bij deze patiënten juist ineffectief. Naast trage metaboliseerders – die 2 inactieve allelen hebben – bestaan er ook intermediaire metaboliseerders – met 1 inactief allel of 2 verminderd actieve allelen, bij 20-30% van de bevolking – en ultrasnelle metaboliseerders – door een genverdubbeling, bij 2-5% van de bevolking.

Met bloed van patiënt A werd een CYP2D6-genotypering uitgevoerd voor de 15 meest relevante DNA-varianten. De uitslag luidde: ‘CYP2D6\*4/\*4 inactieve allelen): trage metaboliseerder’. Dit past bij hoge bloedconcentraties van paroxetine, clomipramine, nortriptyline, risperidon en fluoxetine, en bij ineffectiviteit van tramadol. Bij patiënten met dit genotype volstaat 50% van standaarddosis clomipramine en 40% van standaarddosis nortriptyline (bron: KNMP Kennisbank

Kortom, de bijwerkingen bij patiënt A konden worden verklaard door haar genetische achtergrond, die resulteert in afwezigheid van CYP2D6-enzymactiviteit. Bij de keuze van medicatie kan hiermee rekening gehouden worden. Aanvullende analyse van CYP2C19 kan overwogen worden, omdat dit enzym bij afbraak van antidepressiva ook een rol speelt.

## ANTWOORD CASUS 2: 2C IS JUIST

**Patiënt B**, een 55-jarige man, overhandigt een kaartje met zijn farmacogenetische profiel wanneer hij metoprolol voor hartfalen krijgt voorgeschreven. Dit kaartje geeft genetische informatie over enzymen die betrokken zijn bij de afbraak van geneesmiddelen. De uitslag laat zich vertalen naar een voorspelling van het metabolisme: normaal, intermediair, traag of ultrasnel.

Uit het profiel is op te maken dat patiënt B voor een aantal enzymen een verminderde activiteit heeft (CYP2B6, CYP2C9); voor CYP2D6 wordt op basis van de DNA-analyse een versneld metabolisme voorspeld. Metoprolol wordt afgebroken door CYP2D6; bij patiënt B bestaat dus risico op lage bloedconcentraties en is het aannemelijk dat de metoprolol niet effectief zal zijn. Daarom is het zinvol te overleggen met de apotheker over een aangepaste dosering of een alternatief middel. Bij patiënten met dit genotype past een metoprololdosering die tot 250% van de standaarddosering kan oplopen. De KNMP Kennisbank geeft als alternatieven bisoprolol of carvedilol, omdat deze middelen niet door CYP2D6 worden gemetaboliseerd.

Patiënt B heeft een verminderd metabolisme van CYP2C9, terwijl bij VKORC1 ‘Gevoelig’ staat (‘VKORC’ staat voor ‘vitamine K-epoxide-reductase’). Deze combinatie is relevant wanneer hij begint aan antistolling met coumarines. Op basis van het DNA-profiel heeft patiënt B namelijk een verhoogd risico op een te hoge INR bij de standaarddosering van coumarinederivaten. Bij CYP2B6 staat ‘intermediair’, wat betekent dat de activiteit van dit enzym ook verminderd is; dit enzym speelt onder andere een rol bij de afbraak van efavirenz. De apotheker kan gegevens uit dit DNA-paspoort opslaan en gebruiken voor automatische bewaking bij uitgifte van medicatie. Meer informatie over farmacogenetica is te vinden op [www.farmacogenetica.nl](http://www.farmacogenetica.nl) en [www.huisartsengenetica.nl/farmacogenetica](http://www.huisartsengenetica.nl/farmacogenetica), en in de verdieping bij dit artikel.

➤ **LEES HET ARTIKEL EN DE UITLEG OP [WWW.NTVG.NL/A9404](http://WWW.NTVG.NL/A9404)**

# Farmacogenetisch testen op CYP450-enzymen

Ron H.N. van Schaik, Isa Houwink en Teun van Gelder

## ACHTERGROND VAN DE FARMACOGENETICA

Farmacogenetica is het vakgebied dat zich richt op het uitvoeren van DNA-analyses die betrekking hebben op de aangeboren capaciteit om geneesmiddelen op te nemen en om te zetten, om zo de effectiviteit van geneesmiddelen te voorspellen.<sup>1,2</sup> De genetische informatie die wordt onderzocht betreft geneesmiddeltransporters, metaboliserende enzymen en receptoren. De meeste aandacht in dit veld gaat uit naar enzymen die geneesmiddelen metaboliseren. De DNA-analyse is gericht op DNA-varianten die van nature in de populatie voorkomen. Deze DNA-varianten zijn vaak 'single nucleotide polymorphisms' (SNP's); dit zijn specifieke plaatsen in het DNA waar sommige individuen een ander nucleotide hebben dan de meerderheid van de bevolking. De definitie van een SNP is in principe een DNA-variantie die voorkomt bij > 1% van de bevolking, maar deze definitie wordt niet altijd even strak gehanteerd.

Een voorbeeld van een SNP in een enzym dat geneesmiddelen omzet is de variantie 1846G >A in het *CYP2D6*-gen. 80% van de blanke bevolking heeft in dit gen op DNA-positie 1846 een 'G', wat resulteert in een actief *CYP2D6*-enzym in de lever. 20% heeft op die plaats een 'A'. Dat geeft een onbruikbaar mRNA, dat codeert voor een inactieve vorm van *CYP2D6*. Met een DNA-typing op bloed of speeksel is vast te stellen of een patiënt dit polymorfisme heeft, en daaruit is te voorspellen of het *CYP2D6*-enzym actief of inactief is. Ongeveer 5-10% van de bevolking heeft geen actief *CYP2D6*-enzym door overerving van 2 inactieve allelen.<sup>3</sup>

Farmacogenetica onderscheidt zich van farmacogenomics in die zin dat farmacogenomics ook DNA-veranderingen in bijvoorbeeld tumoren behelst. Een farmacogenetische test betreft alleen overerfbare varianten en hoeft dus maar eenmalig te worden uitgevoerd.

### GEN, ALLEL EN VOORSPELD FENOTYPE

Een stuk DNA dat codeert voor een eiwit of enzym wordt een 'gen' genoemd. Van een gen kunnen meerdere varianten in de bevolking bestaan; deze noemen we allelen. De allelen verschillen van elkaar door één of meer SNP's, deleties of inserties van DNA-basen. Een specifieke combinatie van SNP's die altijd samen gevonden worden, krijgt een eigen aanduiding; in de literatuur over cytochromen gaat dit via sterren. De DNA-variant met de

aanduiding \*1 codeert voor de meest voorkomende en actieve variant van het enzym ('wild type'). Minder vaak voorkomende varianten of allelen krijgen vervolgens in chronologische volgorde van ontdekking de aanduiding \*2, \*3, \*4 et cetera.

De meest voorkomende SNP in *CYP2D6* bij de blanke bevolking is 1846G>A. Als iemand deze SNP heeft, wordt gesproken van het *CYP2D6*\*4-allel. Dit allel codeert zoals gezegd voor een inactief *CYP2D6*-enzym. Van *CYP2D6* zijn inmiddels 105 allelen beschreven; alle DNA-varianten in CYP-enzymen en hun vertaling naar allelen zijn te vinden op [www.cypalleles.ki.se](http://www.cypalleles.ki.se).

Een combinatie van 2 inactieve allelen resulteert in een voorspeld fenotype: een persoon met een traag metabolisme, ook wel 'poor metaboliser' genoemd. Naast actieve allelen en inactieve allelen (zoals \*3, \*4, \*5, \*6, \*7) bestaan er ook allelen met een verminderde activiteit; deze codeeren voor een enzym waarvan de activiteit verminderd maar niet nul is, zoals bij de inactieve allelen.<sup>3</sup>

### FENOTYPEN VAN CYP2D6

Op basis van iemands allelen kan een 'voorspeld fenotype' worden afgegeven. Een individu met 2 inactieve allelen (*CYP2D6*\*4/\*4 bijvoorbeeld) zal een *CYP2D6*-trage metaboliseerder zijn. Naast actieve allelen, zoals \*1, \*2 en \*35, bestaan er verminderd actieve allelen, waaronder \*9, \*10, \*17 en \*41, die coderen voor verminderd actief *CYP2D6*.

De combinatie van 2 verminderd actieve allelen of van een verminderd actief allel en een inactief allel geeft een intermediair metabolisme. De combinatie van een actief en een inactief allel geeft ook een intermediair metabolisme. Bij de combinatie van een actief allel en een verminderd actief allel verschilt de enzymactiviteit zo weinig van de situatie bij 2 actieve allelen, dat personen met deze combinatie worden ingedeeld bij de normale metaboliseerders ('extensive metabolisers'). Het *CYP2D6* is in die zin uniek dat er meer dan 2 allelen kunnen voorkomen: door een genverdubbeling heeft 2-5% van de bevolking meer dan 3 kopieën van het *CYP2D6*-gen, en daardoor een ultrasnel metabolisme.

Als bij de analyse geen DNA-varianten worden gevonden, dan is de voorspelling op basis van het genetische profiel een 'normaal metabolisme'. Iemand die op DNA-niveau een normale metaboliseerder is, kan in de praktijk toch een *CYP2D6*-trage metaboliseerder lijken, wanneer de

patiënt bijvoorbeeld medicatie gebruikt die de CYP2D6-enzymactiviteit remt, of middelen die een substraat voor CYP2D6 zijn zodat er competitie ontstaat voor dit enzym. Dit voorbeeld maakt duidelijk dat de voorspelling van een traag metabolisme krachtiger is dan een 'normaal' metabolisme, omdat in het laatste geval ook additieve factoren het metabolisme nog kunnen beïnvloeden. Een voorbeeld van een SNP in een geneesmiddeltransporter is *SLCO1B1* 521T>C, dat gekoppeld is aan het *SLCO1B1*\*5-allel. *SLCO1B1* is betrokken bij de opname van statines door de lever, met name simvastatine. Draggers van deze variant van het allel – dus individuen met *SLCO1B1*\*1/\*5 of *SLCO1B1*\*5/\*5 – hebben een hoger risico op statine-geïnduceerde myopathie.<sup>4</sup>

### ANALYSES

Bij een DNA-analyse kijkt men naar de meest voorkomende DNA-varianten die tevens een klinisch effect hebben. Het is niet nodig alle bestaande DNA-varianten te onderzoeken. Bij de patiënten A en B zijn de 15 meest belangrijke DNA-varianten van *CYP2D6* onderzocht. Laboratoria die farmacogenetische analyses uitvoeren kunnen onderling verschillen in het aantal DNA-varianten dat zij per gen onderzoeken. Hoe meer varianten, hoe betrouwbaarder de uitslag. Die betrouwbaarheid betreft met name de waarde van de uitkomst '\*1', die inhoudt: er zijn geen DNA-varianten aangetroffen. Bij de analyse van 15 variant-allelen wordt meer dan 99% van alle *CYP2D6*-trage metaboliseerders gedetecteerd. Ter vergelijking: analyse van alleen *CYP2D6*\*4 identificeert slechts 70% van alle *CYP2D6*-trage metaboliseerders.

### FARMACOGENETISCH PROFIEL: DNA-PASPOORT VOOR MEDICIJNEN

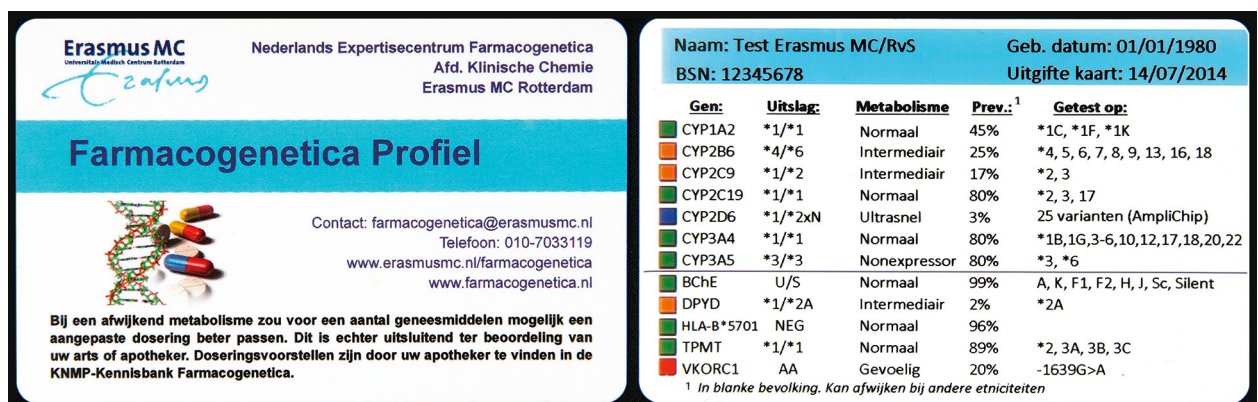
Er is een toenemende vraag naar de analyse van verschillende CYP's in 1 keer, om de metaboliserende capaciteit

van de lever in kaart te brengen. Zo'n uitgebreide analyse wordt ook wel aangeduid als 'farmacogenetisch profiel' of 'DNA-paspoort voor medicijnen' (figuur). Gezien de kans dat iemand ooit met bepaalde medicijnen in aanraking komt, zou zo'n paspoort informatie over minimaal 7 genen moeten bevatten: *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *VKORC1* en *SLCO1B1*. Dit profiel geeft aanwijzingen voor het juiste gebruik van coumarines voor antistolling (*CYP2C9/VKORC1*),<sup>5,6</sup> over de effectiviteit van de plaatjesaggregatieremmer clopidogrel (*CYP2C19*),<sup>7,8</sup> van protonpompremmers (*CYP2C19*),<sup>9</sup> antidepressiva (*CYP2D6/CYP2C19/CYP3A4*),<sup>10,11</sup> antipsychotica (*CYP2C19*, *CYP2D6*) en bètablokkers (*CYP2D6*),<sup>12</sup> en over de effectiviteit van pijnmedicatie (*CYP2D6*),<sup>13,14</sup> tamoxifen (*CYP2D6*),<sup>15</sup> en statines (*SLCO1B1*).<sup>4</sup> De informatie over *CYP3A4/CYP3A5* heeft betrekking op 40-50% van alle voorgeschreven medicatie.

### INTERPRETATIE EN DOSERINGSADVIES

De DNA-analyse geeft informatie over de verwachte enzymactiviteit in de lever op basis van overerfbare eigenschappen. Effecten bij bijvoorbeeld een *CYP2D6*-trage metaboliseerder hangen echter ook af van het geneesmiddel in kwestie. Een middel dat voor het metabolisme voor een groot deel afhankelijk is van *CYP2D6*, zoals imipramine, zal meer worden beïnvloed dan bijvoorbeeld sertraline.

De KNMP heeft sinds 2005 een werkgroep Farmacogenetica, waarin 15 leden (apothekers, ziekenhuisapothekers, specialisten, huisartsen en klinisch chemici) op basis van gepubliceerde studies doseringsadviezen opstellen ('evidence-based dosing recommendations'). Deze adviezen zijn opgenomen in de KNMP Kennisbank en te raadplegen door iedere apotheker in Nederland ([www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl)). Een deel van deze adviezen



FIGUUR Het kaartje met het farmacogenetische profiel van patiënt B.

**TABEL** Adviezen van de KNMP Kennisbank bij de geneesmiddelen die patiënt A had gebruikt

geneesmiddel	advies KNMP Kennisbank	toepassing bij patiënt A	
		dosis en effect	actie
paroxetine	wordt afgebroken door CYP2D6 bij een CYP2D6 PM zijn de plasmaconcentraties verhoogd, maar een klinisch effect is niet beschreven	in standaarddosering veel bijwerkingen	middel gestaakt
clomipramine	wordt afgebroken door CYP2C19, CYP3A4 en CYP1A2 naar actieve metabolieten inactivatie via CYP2D6 bij een CYP2D6 PM past 50% van de standaard dosering	150 mg/dag resulteerde in hoge concentraties en bijwerkingen	middel gestaakt
nortriptyline	wordt geïnactiveerd door CYP2D6 bij een CYP2D6 PM past 40% van de standaarddosering	standaarddosering resulteerde in hoge concentraties en bijwerkingen	middel gestaakt
risperidon	afbraak via CYP2D6 plasmaconcentraties verhoogd bij een CYP2D6 PM kies bij een CYP2D6 PM een alternatief, of anders dosering verlagen op basis van klinisch effect	bij lage doses traden extrapiramidale verschijnselen op	middel gestaakt
tramadol	activering via CYP2D6 probeer bij een CYP2D6 PM een hogere dosis of kies een alternatief	in standaarddosering geen pijnstillende werking	middel gestaakt
fluoxetine	afbraak via CYP2D6 de Kennisbank bevat geen verdere informatie over effecten bij een CYP2D6 PM	20-60 mg/dag; bijwerkingen: jeuk, obstipatie en droge ogen	bijwerkingen bestreden met respectievelijk een antihistaminicum, laxantia en oogdruppels

PM = trage metaboliseerder ('poor metaboliser').

is ook gepubliceerd;<sup>16</sup> deze adviezen zijn overgenomen door de vrij toegankelijke website [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org). Zo luidt het advies om imipramine bij een CYP2D6-trage metaboliseerder 70% lager te doseren dan de standaarddosering. Voor sertraline geldt juist geen aanpassing op basis van het CYP2D6-genotype.

Apothekers kunnen, als zij de DNA-informatie ingevoerd hebben in hun computersysteem, via de G-standaard automatisch hierop bewaken bij de uitgifte van medicatie. Let wel: de aangegeven doseringen zijn gebaseerd op het DNA-profiel en gelden als indicatie. De adviezen moeten altijd nog in de context van de patiënt worden gezien, rekening houdend met bijvoorbeeld de leeftijd, de nierfunctie en comedatie. Ter illustratie geven wij de informatie van de KNMP Kennisbank over de geneesmiddelen die patiënt A had gebruikt (tabel).

#### TOEPASSINGEN EN KOSTEN

Farmacogenetische analyse wordt momenteel toegepast voor CYP2D6 (invloed op onder andere antidepressiva, antipsychotica, tramadol, tamoxifen), CYP2C19 (antidepressiva, clopidogrel, protonpompremmers), CYP2C9/VKORC1 (acenocoumarol, fenprocoumon), CYP3A4 (40-

50% van alle geneesmiddelen), CYP3A5 (tacrolimus), CYP1A2 (clozapine) en CYP2B6 (efavirenz). Een uitgebreider overzicht van CYP's en de betrokken geneesmiddelen is te vinden op [www.farmacogenetica.nl](http://www.farmacogenetica.nl) (klik op 'tabellen'). De FDA heeft inmiddels voor meer dan 120 geneesmiddelen farmacogenetische informatie opgenomen in de bijsluiters ([www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucmo83378.htm](http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucmo83378.htm)).

De kosten van farmacogenetische analyses verschillen per laboratorium. Dat ligt onder meer aan het aantal DNA-varianten per enzym waarop getest wordt. Er zijn laboratoria die voor CYP2D6 op de 6 meest voorkomende varianten testen, terwijl andere laboratoria op 15 of zelfs 33 varianten testen. De totale prijs hangt af van het totaal aangevraagde testen. Voor een CYP2D6-test op 15 DNA-varianten, bepaald in het Erasmus MC, lag dit bedrag in 2015 op €185,68 (NZA-tarief 70007), een tarief dat ook gehanteerd werd voor CYP2B6 (9 DNA-varianten), CYP3A4 (12 DNA-varianten) en BChE (8 varianten); voor CYP2C19 (3 varianten) was dit bedrag € 83,05 (Nza-tarief 70004), evenals voor de testen CYP1A2, CYP2C9, CYP3A5, DPYD, HLA-B\*5701, TPMT en VKORC1 (allen 3 of minder varianten per gen). Een overzicht van labora-

toria in Nederland die farmacogenetische analyses aanbieden is te vinden op [www.farmacogenetica.nl/index.php/items/item/44-voor-professionals](http://www.farmacogenetica.nl/index.php/items/item/44-voor-professionals).

### BEPERKINGEN VAN FARMACOGENETISCHE TESTEN

Farmacogenetica heeft zeker ook beperkingen bij het voorspellen van de metabole capaciteit van de lever. Zoals gezegd is onder meer van belang hoeveel DNA-varianten daadwerkelijk worden onderzocht; dit aantal verschilt tussen laboratoria. Het Erasmus MC analyseert 15 SNP's voor CYP2D6, terwijl er ook laboratoria zijn die 4-6 SNP's bepalen. Hoe meer SNP's geanalyseerd worden, hoe betrouwbaarder de uitslag 'normaal metabolisme' is. Minstens zo belangrijk is dat genotypering geen rekening houdt met invloeden van het dieet, de comedatie of een onderliggende ziekte die de nierfunctie of de leverfunctie van de patiënt beïnvloedt. Door deze invloeden kan de enzymactiviteit afwijken van het voorspelde fenotype. Daarom moet men duidelijk voor ogen houden dat farmacogenetica de metabole capaciteit voorspelt, dus per definitie minder nauwkeurig is dan een daadwerkelijke bepaling van de geneesmiddelconcentratie.

Het is echter niet voor alle middelen mogelijk om de bloedconcentratie te bepalen. Ook moet een patiënt voor zo'n bepaling op een vastgesteld tijdstip bloed laten afnemen, terwijl materiaal voor een farmacogenetische test door de patiënt zelf kan worden afgenomen met een spuugkitje of een wattenstaafje uit een DNA-afnamekit. Tot slot: een bepaling van de geneesmiddelconcentratie geeft per definitie informatie achteraf. Zeker bij risicovolle medicatie zou farmacogenetische informatie op voorhand nuttig kunnen zijn. De uitslag van een farmacogenetische test is bovendien niet alleen van toepassing op de huidige medicatie, maar geeft ook inzicht in de afbraak van eerdere medicatie of van medicatie die in de toekomst zal worden voorgeschreven.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 25 november 2015

Citeer als: *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2016;160:A9404

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/ACADEMIE](http://WWW.NTVG.NL/ACADEMIE)**

### LITERATUUR

- 1 Sim SC, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32:72-81.
- 2 Ingelman-Sundberg M, Sim SC. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy; emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396:90-4.
- 3 Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther.* 2007;116:496-526.
- 4 Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, et al; Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC). The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92:112-7.
- 5 Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al; EU-PACT Group. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med.* 2013;369:2294-303.
- 6 Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, et al; EU-PACT Group. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med.* 2013;369:2304-12.
- 7 Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360:354-62.
- 8 Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009;360:363-75.
- 9 Hunfeld NG, Mathot RA, Touw DJ, et al. Effect of CYP2C19\*2 and \*17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:752-60.
- 10 Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, et al. Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23:535-48.
- 11 Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, et al. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J.* 2014;14:176-81.
- 12 Batty JA, Hall AS, White HL, et al; MERIT-HF Study Group. An investigation of CYP2D6 genotype and response to metoprolol CR/XL during dose titration in patients with heart failure: a MERIT-HF substudy. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95:321-30.
- 13 Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V, et al. A case of respiratory depression in a child with ultrarapid CYP2D6 metabolism after tramadol. *Pediatrics.* 2015;135:e753-5.
- 14 Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet.* 2006;368:704.
- 15 Province MA, Goetz MP, Brauch H, et al; International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium. CYP2D6 genotype and adjuvant tamoxifen: meta-analysis of heterogeneous study populations. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95:216-27.
- 16 Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:662-73.