

## Samenvattend

Door middel van merendeels eenvoudige DNA-technieken kan genotypering worden uitgevoerd op de meest voorkomende CYP2D6- en CYP2C19-mutaties. Hierdoor is klassificatie mogelijk in PM-, EM- en UEM-fenotype, hetgeen in een aantal gevallen een belangrijke voorspellende waarde heeft voor de te verwachte respons op medicatie. Naast de voordelen van de keuze van het juiste geneesmiddel in de juiste dosering, voorkomt dit de weken vergende instelperiode, het optreden van nare bijwerkingen en het risico van verkeerde co-medicatie. Een dergelijke pretherapeutische genotypering leidt echter niet in alle gevallen tot het beoogde resultaat: de vaak uitgebreide co-medicatie waarbij meerdere stoffen via meerdere enzymsystemen worden omgezet, leidt dan tot complexe interacties. Gevoegd bij de invloed van allerlei externe factoren op aanbod, omzetting en klaring, zoals bijvoorbeeld roken, voedingsgewoonten en ziekten zoals leverfunctiestoornissen, blijkt het plaatje minder rooskleurig dan het soms lijkt. Elders in dit tijdschrift (Van der Weide, J. 1999) zal hierop nader worden ingegaan.

## Literatuur

1. Wrighton SA, Stevens JC. The human hepatic cytochrome P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol* 1992; 22: 1-21.
2. Dahl M-L, Bertilsson L. Genetically variable metabolism of antidepressants and neuroleptic drugs in man. *Pharmacogenetics* 1993; 3: 61-70.
3. Van der Weijde J, Leusink D. Opsporing van trage en snelle metaboliseerders van psychofarmaca met behulp van PCR. *Ned T Klin Chem* 1994; 19: 149-152.
4. Linder MW, Prough RA, Valdes Jr. R. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997; 43: 254-266.
5. Van der Weide J, Steijns LSW. Cytochrom-P450 afhankelijk geneesmiddelmetabolisme: invloed van genetische aanleg, co-medicatie, zikete, dieet en roken op CYP-activiteit. *Ned T Klin Chem* 1996; 21: 290-296.
6. Coutts RT. Polymorphism in the metabolism of drugs, including antidepressant drugs: comments on phenotyping. *J Psychiatr Neurosci* 1994; 19: 30-44.
7. Gonzalez FJ, Skoda RC, Dimura S, Umeno M, Zanger UM, Nebert DW et al. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquin metabolism. *Nature* 1988; 331: 442-446.
8. Daly AK, Brockmüller J, Broly F, Eichelbaum M, Evans WE, Gonzalez FJ, Huang J-D et al. Nomenclature for human CYP2D6 alleles. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 193-201.
9. Johansson I, Lundqvist E, Dahl M-L, Ingelman-Sundberg M. PCR-based genotyping for duplicated and deleted CYP2D6 genes. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 351-355.
10. Lovlie R, Daly AK, Molven A, Idle JR, Steen VM. Ultrarapid metabolizers of debrisoquine: characterization and PCR-based detection of alleles with duplication of the CYP2D6 gene. *FEBS letters* 1996; 392: 30-34.
11. Steijns LSW, Van der Weijde J. Ultrarapid drug metabolism: PCR-based detection of CYP2D6 gene duplication. *Clin Chem* 1998; 14: 914-917.
12. Esselink RAJ, Bon MAM, Ballering LAP, Jansen Steur ENH, De Vos RAI, Vermes I. Genotypering van Cytochrom P450 2D6 bij de ziekte van Parkinson. *Ned T Klin Chem* (abstract) 1997; 22: 138.
13. De Morais SMF, Wilkinson GR, Blaisell J et al. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in Japanese. *Molecular pharmacology* 1994; 46: 594-598.
14. Goldstein JA, Blaisdell J. Genetic tests which identify the principal defects in CYP2C19 responsible for the polymorphism in mephenytoin metabolism. *Methods in enzymology* 1996; 272: 210-218.
15. Masimirembwa C, Bertilsson L, Johansson I, Hasler JA, Ingelman-Sundberg M. Phenotyping and genotyping of S-mephenytoin (cytochrome P450 2C19) in a Shona population of Zimbabwe. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 656-661.
16. Ward SA, Goto F, Nakamura K, Jacqz E, Wilkinson GR, Branch RA. S-mephenytoin 4-hydroxylase is inherited as an autosomal recessive trait in Japanese families. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 96-99.

*Ned Tijdschr Klin Chem* 1999; 24: 223-228

## Genotypering bij psychiatrische behandeling: is het echt bruikbaar?

J. van der WEIDE<sup>1</sup>, M.J.M. van WEELDEN<sup>2</sup> en L.S.W. STEIJNS<sup>1</sup>

De enzymen van het cytochrom-P450 (CYP) systeem zijn betrokken bij het oxidatieve metabolisme van een groot aantal geneesmiddelen, waaronder veel psychofarmaca. Sommige CYP-enzymen zijn gene-

tisch polymorf, er komen mutante allelen voor die doorgaans resulteren in een afwijkende enzymactiviteit. Het gevolg is dat de metabole capaciteit van het CYP-systeem van persoon tot persoon vaak sterk varieert. Er wordt onderscheid gemaakt tussen trage, normale en snelle metaboliseerders.

Van de CYP-enzymen is CYP2D6 het beste onderzocht. In 1990 is de eerste genetische variant gekarakteriseerd: een allel met diverse puntmutaties, resulterend in een niet-actief enzym (1). Inmiddels zijn meer dan 50 mutante CYP2D6-allelen in kaart gebracht (2,3). De allelen zijn op grond van hun

*Klinisch Chemisch Laboratorium<sup>1</sup> en Apotheek<sup>2</sup>, Psychiatrisch Ziekenhuis Veldwijk, Ermelo*

Correspondentie: Dr. J. van der Weide, Psychiatrisch Ziekenhuis Veldwijk, Klinisch Chemisch Laboratorium, Postbus 1000, 3850 BA Ermelo.  
Ingekomen: 13.01.99

karacteristieke mutatie(s) verdeeld in subgroepen, die geassocieerd zijn met verhoogde, normale of verminderde enzymactiviteit. Bij de zogenaamde nul-allelen is CYP2D6-activiteit geheel afwezig. Behalve van CYP2D6 zijn ook van de enzymen CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 en CYP3A4 polymorfismen beschreven. Van CYP2C19 is een aantal mutanten, leidend tot enzymdeficiëntie, geïdentificeerd (4). Varianten van het CYP2C9-enzym die tot nu toe gekarakteriseerd zijn, zijn waarschijnlijk met verminderde enzymactiviteit geassocieerd (5,6). De moleculaire basis van CYP1A2- en CYP3A4-polymorfismen is tot op heden nog niet opgehelderd (7). Tabel 1 geeft een overzicht van de mutante *CYP2D6*-, *2C19*- en *2C9*-allelen.

Het merendeel van de Noord-Europese populatie is homo- of heterozygoot voor allelen die coderen voor normaal functionerende CYP2D6- en CYP2C19-enzymen. Bij 5 tot 10%, de trage metaboliseerders, komt deficiëntie van CYP2D6-enzymactiviteit voor als gevolg van inactiverende mutaties op beide allelen (23). Van extreem hoge CYP2D6-activiteit, veroorzaakt door de aanwezigheid van allelen met een

duplicatie of amplificatie van functionele *CYP2D6*-genen, is sprake bij 2 tot 7% van de populatie, de snelle metaboliseerders (19,24). In ons ziekenhuis worden prevalenties van respectievelijk 7,7% en 3,5% gevonden (25). Genetisch bepaalde CYP2C19-deficiëntie komt voor bij 2 tot 6% van de Noord-Europeanen (21). Zij zijn homozygoot of meervoudig heterozygoot voor de *2C19*-nul-allelen. In onze patiëntenpopulatie kon bij 2,1% een dergelijke CYP2C19-deficiëntie worden vastgesteld. Verhoogde enzymactiviteit, bijvoorbeeld als gevolg van een genduplicatie, is voor CYP2C19 niet beschreven. De mutante *CYP2C9*-allelen zijn aanwezig bij 20 tot 30% van de populatie (6).

In het algemeen is het zo dat in geval van enzymdeficiëntie het metabolisme van geneesmiddelen die substraat zijn voor het defecte enzym vertraagd is. Bij normdosering zullen hogere serumspiegels ontstaan dan bij 'normale' metaboliseerders, waardoor het risico op bijwerkingen en intoxicaties toeneemt. Bij mensen met een genduplicatie is het metabolisme juist versneld en zal de serumspiegel bij normdosering subtherapeutisch blijven: de therapie slaat niet

**Tabel 1.** *CYP2D6*-, *CYP2C19*- en *CYP2C9*-allelen. De **vetgedrukte** allelen kunnen in Psychiatrisch Ziekenhuis Veldwijk gedetecteerd worden.

allel (subgroep)	karacteristieke mutatie(s)	enzym activiteit	allel frequentie	referentie
CYP2D6				
<i>CYP2D6*1</i>	wildtype	normaal		
<i>CYP2D6*2</i>	G <sub>1749</sub> C, C <sub>2938</sub> T, G <sub>4268</sub> C substitutie	normaal	30%	(8)
<i>CYP2D6*3</i>	A <sub>2637</sub> deletie	deficiënt	2%	(9)
<i>CYP2D6*4</i>	G <sub>1934</sub> A substitutie	deficiënt	22%	(1)
<i>CYP2D6*5</i>	gen deletie	deficiënt	2%	(10)
<i>CYP2D6*6</i>	T <sub>1795</sub> deletie	deficiënt	2%	(11)
<i>CYP2D6*7</i>	A <sub>3023</sub> C substitutie	deficiënt	0,1%	(12)
<i>CYP2D6*8</i>	G <sub>1846</sub> T substitutie	deficiënt	0,1%	(2)
<i>CYP2D6*9</i>	(A <sub>2701</sub> -A <sub>2703</sub> ) of (G <sub>2702</sub> -A <sub>2704</sub> ) deletie	verminderd	1,5%	(13)
<i>CYP2D6*10</i>	C <sub>188</sub> T, G <sub>1749</sub> C, G <sub>4268</sub> C substitutie	verminderd	1,5%	(14)
<i>CYP2D6*11</i>	G <sub>971</sub> C substitutie	deficiënt	0,1%	(15)
<i>CYP2D6*12</i>	G <sub>212</sub> A substitutie	deficiënt	0,1%	(16)
<i>CYP2D6*13</i>	hybride: 2D7 / 2D6	deficiënt	0,1%	(17)
<i>CYP2D6*14</i>	G <sub>1846</sub> A substitutie	deficiënt	0,1%	(2)
<i>CYP2D6*15</i>	T <sub>226</sub> insertie	deficiënt	0,1%	(18)
<i>CYP2D6*16</i>	hybride: 2D7 / 2D6	deficiënt	0,1%	(17)
<i>CYP2D6*1x2</i>	gen duplicatie	verhoogd	1%	(19)
<i>CYP2D6*2x2</i>	gen duplicatie	verhoogd	1,5%	(8)
<i>CYP2D6*4x2</i>	gen duplicatie	deficiënt	0,5%	(20)
CYP2C19				
<i>CYP2C19*1</i>	wildtype	normaal		
<i>CYP2C19*2</i>	G->A substitutie exon 5	deficiënt	15%	(21)
<i>CYP2C19*3</i>	G <sub>636</sub> A substitutie	deficiënt	0,3%	(22)
<i>CYP2C19*4</i>	A->G substitutie	deficiënt	0,6%	(4)
CYP2C9				
<i>CYP2C9*1</i>	wildtype	normaal		
<i>CYP2C9*2</i>	C <sub>416</sub> T substitutie	verminderd	13%	(6)
<i>CYP2C9*3</i>	A <sub>1016</sub> C substitutie	verminderd	9%	(6)

aan en de patiënt kan ten onrechte van therapie-ontrouw worden verdacht. Het lijkt dus nuttig patiënten met een afwijkende metabole capaciteit tijdig te identificeren, liefst nog voor aanvang van farmacotherapie, zodat voor elke individuele patiënt dosering en geneesmiddel zodanig gekozen kunnen worden dat er een therapeutische serumspiegel ontstaat. Zorg op maat dus.

In praktijk werkt dit recept echter niet zo eenvoudig. Naast de genetische aanleg blijken allerlei factoren de activiteit van het CYP-systeem te kunnen beïnvloeden. Verder is lang niet van alle geneesmiddelen bekend in hoeverre een bepaald CYP-enzym bij het metabolisme betrokken is. Ook een duidelijke spiegeleffect relatie is niet altijd aanwezig. In dit overzicht wordt de stand van zaken betreffende de rol van genotypering bij doseringsadviezen nader besproken.

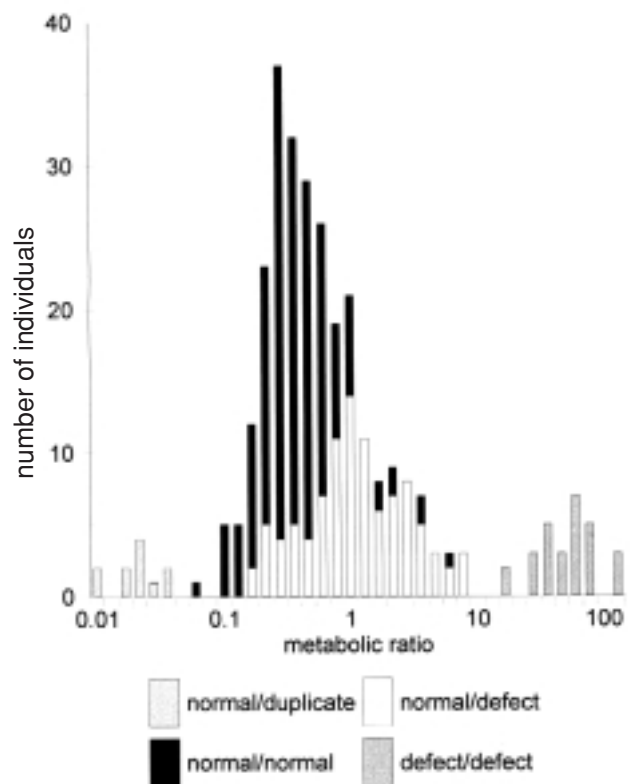
### Sensitiviteit en specificiteit van genotypering

Het merendeel van de mutante *CYP2D6*- en *CYP2C19*-allelen is met behulp van op PCR gebaseerde methoden relatief eenvoudig en snel te detecteren. Wanneer gescreend wordt op de drie meest voorkomende *CYP2D6*-nul-allelen \*3, \*4 en \*5 kan *CYP2D6*-deficiëntie met een sensitiviteit van 95% worden opgespoord (26). Wordt ook op de overige niet-functionele allelen getest, dan wordt de sensitiviteit meer dan 99% (3,27,28). Voor detectie van *CYP2C19*-deficiëntie wordt veelal alleen naar de inactieve *CYP2C19*\*2-variant gekeken. De sensitiviteit van de test is dan ongeveer 80%. Wanneer ook op de bij Noord-Europeanen sporadisch voorkomende nul-allelen *CYP2C19*\*3 en \*4 wordt gescreend, neemt de sensitiviteit toe tot 86% (4). De overige gevallen van genetisch bepaalde *CYP2C19*-deficiëntie worden veroorzaakt door tot op heden onbekende mutaties op het gen. De sensitiviteit van de *CYP2D6*-genduplicatietest voor het opsporen van extreem hoge enzymactiviteit is niet bekend. Bij snelle metabolisierders wordt lang niet altijd een genduplicatie gevonden (28).

De specificiteit van zowel *CYP2D6*- als *CYP2C19*-genotypering voor detectie van enzymdeficiëntie is 100%. Wanneer iemand homozygoot of meervoudig heterozygoot is voor de nul-allelen, blijkt de activiteit van het betreffende enzym altijd geheel afwezig te zijn. Ook de specificiteit van de *CYP2D6*-genduplicatietest is, mits ook gescreend wordt op de nul-allelen, 100%. Aanwezigheid van een allel met meerdere functionele *CYP2D6*-genen leidt, in combinatie met een normaal allel, altijd tot verhoogde *CYP2D6*-activiteit (28). Kortom, door middel van genotypering zijn patiënten met een genetisch bepaalde afwijking van *CYP2D6*- of *CYP2C19*-enzymactiviteit snel, accuraat en relatief eenvoudig op te sporen.

### Niet-genetische factoren

Hoewel individuele metabole capaciteit grotendeels genetisch bepaald is, kunnen diverse interne en externe factoren de activiteit van de CYP-enzymen beïnvloeden. Daarbij moet gedacht worden aan leeftijd, geslacht, rookgewoonte, (lever)ziekten, het gebruik van alcohol, cafeïne, grapefruitsap en groenten



**Figuur 1.** Verdeling van de debrisoquine/4-hydroxydebrisoquine metabole ratio (MR) onder de diverse *CYP2D6*-genotypes in een populatie. De MR is een kwantitatieve maat voor enzymactiviteit, die wordt berekend door de uitgescheiden hoeveelheid van een moederstof te delen door de uitgescheiden hoeveelheid metaboliet. Voor bepaling van *CYP2D6*-activiteit kan gebruik gemaakt worden van de testdrug debrisoquine. MR > 12,6: traag metabolisme; MR < 0,05: snel metabolisme.

als broccoli en spruiten (29,30). In figuur 1 is de spreiding van *CYP2D6*-enzymactiviteit, uitgedrukt als de metabole ratio van de testdrug debrisoquine en de metaboliet 4-hydroxydebrisoquine, onder de verschillende *CYP2D6*-genotypes in een populatie schematisch weergegeven. Over het algemeen is de metabole capaciteit afhankelijk van het aantal functionele genen dat aanwezig is. Onder invloed van de eerder genoemde factoren echter is de spreiding, vooral binnen de groep van normale metabolisierders met één of twee functionele genen, aanzienlijk (2,28).

Nu krijgt, met name in de psychiatrie, een patiënt zelden slechts één medicament voorgeschreven. Er is vrijwel altijd sprake van polyfarmacie. Mede hierdoor komt in bepaalde situaties de metabole snelheid niet overeen met wat op grond van het genotype verwacht zou mogen worden. Het ene middel kan het metabolisme van het andere sterk beïnvloeden. Door carbamazepine en barbituraten bijvoorbeeld wordt het CYP-systeem geïnduceerd, zodat gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, zoals clozapine, sneller worden omgezet. Middelen als selectieve serotonineheropname-remmers (SSRIs) werken als remmers van bepaalde CYP-enzymen, waardoor de serumconcentratie van andere CYP-substraten, bijvoorbeeld sommige antipsychotica, oploopt. Ook kan competitie optreden voor een bepaald CYP-enzym, zoals het

geval is bij gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva (TCAs) en antipsychotica. Daarbij wordt het metabolisme van het middel met de laagste affiniteit voor het enzym, in dit geval het TCA, vertraagd (29,31).

Dus, wanneer een enzymdeficiëntie of een genduplicatie vastgesteld is, dan is dat wel degelijk bepalend voor de metabole capaciteit van de patiënt. Bij normale metaboliseerders met één of twee actieve genen kunnen omgevingsfactoren ook op de activiteit van de enzymen van het CYP-systeem van invloed zijn. In alle gevallen moet bij doseringsadviezen met het effect van eventuele co-medicatie rekening worden gehouden.

### Metabole route

In hoeverre een bepaald enzympolymorfisme van invloed is op de "steady state" serumspiegel die bereikt wordt bij gebruik van een bepaald geneesmiddel, is afhankelijk van het aandeel dat het enzym heeft in het metabolisme en de eliminatie van het middel. Een substantiële hoeveelheid van het middel moet door het enzym gemetaboliseerd worden. Wanneer het polymorfe enzym slechts een kleine rol speelt in de overall-eliminatie, of wanneer een alternatieve excretieroute beschikbaar is, zal het effect van het enzympolymorfisme op de metabole ratio niet meetbaar zijn. Genotypering is dan bij het bepalen van de juiste dosering niet van nut.

Het probleem doet zich voor dat van lang niet alle geneesmiddelen de metabole route precies bekend is, men weet vaak niet of een bepaald enzym bij het metabolisme al dan niet een cruciale rol vervult. Onderzoek hiernaar verloopt vrij moeizaam. Stelt u zich eens voor: in een ziekenhuis worden 1000 patiënten ingesteld op psychofarmaca. Bij deze groep wordt een *CYP2D6*- en een *CYP2C19*-genotypering uitgevoerd. Bij ongeveer de helft van de patiënten worden adequate gegevens betreffende dosering en serumspiegels verkregen, de overige patiënten stoppen voortijdig met de medicatie of gaan met ontslag en verdwijnen daarmee uit het vizier. De patiënten gebruiken uit de psychofarmacalijs van het formularium één van de circa 20 verschillende substraten, zodat uiteindelijk per CYP-substraat (lees geneesmiddel) gemiddeld 25 patiënten overblijven, waaronder soms een enkeling met een afwijkende enzymactiviteit. De groepen blijken vaak te klein om uitspraken te kunnen doen over de invloed van het genotype op de metabole ratio van een middel, te meer omdat bijna alle patiënten co-medicatie hebben, uiteenlopend zijn qua leeftijd, rookgewoonte etcetera, en omdat met name bij psychiatrische patiënten rekening moet worden gehouden met mogelijke therapieontrouw.

Een enkele conclusie kan uit eigen werk wel worden getrokken: de serumspiegel van zowel nortriptyline als de trans-10-hydroxymetaboliet is bij mensen met een *CYP2C19*-deficiëntie steeds sterk verhoogd. Van (des)imipramine, (desmethyl)clomipramine, nortriptyline en venlafaxine is de concentratie hoger in geval van *CYP2D6*-deficiëntie, terwijl bij genduplicatie de concentratie extreem laag is. De clozapinespiegel

lijkt niet afhankelijk te zijn van *CYP2D6*- of *CYP2C19*-activiteit. Dit komt overeen met wat eerder over de rol van de CYP-enzymen bij het metabolisme van deze middelen is beschreven. Verder is uit de literatuur bekend dat bij onder meer perfenazine, haloperidol, amitriptyline en timolol de activiteit van het *CYP2D6*-enzym bepalend is voor de uiteindelijke serumspiegels (7,29,32). *CYP2C19*-deficiëntie veroorzaakt vertraagd metabolisme en dus hoge spiegels van middelen als diazepam, proguanil en omeprazol (33). Bij het instellen op deze medicijnen levert *CYP2D6*- en/of *CYP2C19*-genotypering dus een belangrijke bijdrage aan het bewerkstelligen van een therapeutische serumspiegel. Krijgt de patiënt een middel waarvan niet bekend is of een bepaald enzym voor het metabolisme essentieel is, dan moet in geval van enzymdeficiëntie of genduplicatie altijd met een eventueel vertraagd of versneld metabolisme, en dus een verhoogde of verlaagde spiegel, rekening worden gehouden.

### Spiegeleffect relatie

In hoeverre genotypering verder bruikbaar is bij het doseringsadvies is afhankelijk van de relatie tussen serumspiegel en klinisch effect van een middel. Een enzym kan wel een belangrijke rol spelen bij de eliminatie, zodat er afhankelijk van het genotype variabele serumspiegels ontstaan, maar dit hoeft niet altijd van invloed te zijn op het effect. Een hogere spiegel leidt bijvoorbeeld niet bij alle middelen automatisch tot toxiciteit en meer bijwerkingen. Dit is wel het geval bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte, zoals TCAs, waarbij de toxische serumconcentratie niet veel hoger ligt dan de therapeutische. Bij het instellen op dergelijke middelen verdient het aanbeveling om de dosering in geval van enzymdeficiëntie aan te passen. Van middelen met een grote therapeutische breedte, zoals omeprazol, timolol en fluoxetine, zal bij mensen met een enzymdeficiëntie weliswaar een hogere serumspiegel optreden, maar de klinische consequenties daarvan zijn waarschijnlijk gering.

Bij een aantal geneesmiddelen is over de spiegeleffect relatie niet veel bekend. Onderzoek hiernaar is ook niet eenvoudig. Het bepalen van de spiegel brengt al de nodige problemen met zich mee, te beginnen bij het pre-analytische traject. Er dient een dalspiegel geprikt te worden en het is belangrijk de juiste afnamebuizen te gebruiken. Vaak wordt bloed afgenomen in serumseparatorbuizen, waardoor te lage serumspiegels worden gemeten. De analyse zelf is ook niet altijd even betrouwbaar: uit het kwaliteitscontrole programma (KKG)T blijkt dat in de verschillende ziekenhuislaboratoria soms zeer uiteenlopende waarden worden gevonden. Het vaststellen van de effectiviteit en de bijwerkingen van een middel is evenmin eenvoudig. Voor dit doel zijn veel psychologische schalen in omloop, lang niet allemaal zijn ze gevalideerd, ze worden niet stelselmatig toegepast en wanneer ze worden toegepast is er altijd interpretatievariatie. Kort en goed: er zijn veel ingrediënten die kunnen maken dat de bloedspiegeleffect relatie van een medicament moeilijk te definiëren is. Is van een middel geen thera-

peutische breedte bekend, dan moet in geval van afwijkende enzymactiviteit de arts altijd bedacht zijn op een mogelijk afwijkend klinisch effect.

### Conclusie

In z'n algemeenheid kan gesteld worden dat we nog ver afstaan van een doseringsadvies op basis van genotypering. Van veel middelen zijn metabole route en spiegeleffect relatie onvoldoende in kaart gebracht. Ook blijken, naast genotype van de CYP-enzymen, diverse interne en externe factoren, met name het gebruik van co-medicatie, de individuele metabole capaciteit te kunnen beïnvloeden.

In een aantal gevallen echter kan genotypering wel een belangrijke bijdrage leveren bij het bewerkstelligen van een positief klinisch effect. Bij patiënten met twee niet-functionele *CYP2D6*- of *CYP2C19*-genen is het metabolisme van substraten van het defecte enzym altijd sterk vertraagd. Wanneer een middel, waarvan bekend is dat het defecte enzym voor het metabolisme essentieel is én waarvan de therapeutische breedte gering is, wordt voorgeschreven dan dient bij trage metaboliseerders de dosering te worden verlaagd, teneinde het risico op concentratie-afhankelijke bijwerkingen te verkleinen. Bij patiënten met meer dan twee actieve genen is het metabolisme van substraten altijd versneld, zodat om een therapeutische serumspiegel te bereiken een hogere dosering moet worden toegediend. Het verdient dus aanbeveling om alle patiënten, alvorens zij op een *CYP2D6*- of *CYP2C19*-substraat worden ingesteld, te screenen op enzymdeficiëntie en gen-duplicatie, zodat in geval van traag of snel metabolisme dosering en/of geneesmiddelkeuze van begin af aan kunnen worden aangepast. Wordt een middel voorgeschreven waarvan metabole route of therapeutische index niet bekend zijn, dan kan traag of snel metabolisme gezien worden als een waarschuwing: de kans bestaat dat bij normdosering een veranderd klinisch effect optreedt. Door middel van genotypering met behulp van op PCR gebaseerde methoden is het merendeel van de patiënten met een genetisch bepaalde afwijking van *CYP2D6*- of *CYP2C19*-enzymactiviteit - in ons ziekenhuis meer dan 10% van de populatie - snel en accuraat te identificeren.

Wanneer bij een patiënt géén aanwijzingen voor afwijkende enzymactiviteit zijn gevonden, kan van dosering op basis van genotypering geen sprake zijn. Onder de normale metaboliseerders, met één of twee functionele genen, varieert de metabole capaciteit met een factor 80 (28). Het doseringsadvies en het optimaliseren van een individuele therapie dienen dan te worden gebaseerd op het regelmatig meten van bloedspiegels en het klinisch beoordelen van de patiënt op bijwerkingen en "non-response".

### Literatuur

1. Gough AC, Miles JS, Spurr NK, et al. Identification of the primary gene defect at the cytochrome P450 CYP2D locus. *Nature* 1990; 347: 773-775.
2. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 284-295.
3. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 193-202.
4. Ferguson RJ, DeMorais SM, Benhamou S, et al. A new genetic defect in human CYP2C19: mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284: 356-361.
5. Odani A, Hashimoto Y, Otsuki Y, et al. Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and its effect on the pharmacogenetics of phenytoin in Japanese patients with epilepsy. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 287-292.
6. Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, Urae A, Higuchi S. Genetic polymorphism of cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 243-247.
7. Linder MW, Prough RA, Valdes R. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997; 43: 254-266.
8. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D6 locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11825-11829.
9. Kagimoto M, Heim M, Kagimoto K, Zeugin T, Meyer UA. Multiple mutations of the human cytochrome P450IID6 gene (CYP2D6) in poor metabolizers of debrisoquine. *J Biol Chem* 1990; 265: 17209-17214.
10. Gaedigk A, Blum M, Gaedigk R, Eichelbaum M, Meyer UA. Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 943-950.
11. Saxena R, Shaw GL, Relling MV, et al. Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single base deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype. *Hum Mol Genet* 1994; 3:923-926.
12. Evert B, Griese EU, Eichelbaum M. A missense mutation in exon 6 of the CYP2D6 gene leading to a histidine 324 to proline exchange is associated with the poor metabolizer phenotype of sparteine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1994; 350: 434-439.
13. Tyndale R, Aoyama T, Broly F, et al. Identification of a new variant CYP2D6 allele lacking the codon encoding Lys-281: possible association with the poor metabolizer phenotype. *Pharmacogenetics* 1991; 1: 26-32.
14. Yokota H, Tamura A, Furuya H, et al. Evidence for a new variant CYP2D6 allele CYP2D6J in a Japanese population associated with lower in vivo rates of sparteine metabolism. *Pharmacogenetics* 1993; 3: 256-263.
15. Marez D, Sabbagh N, Legrand M, Lo-Guidice JM, Boone P, Broly F. A novel CYP2D6 allele with an abolished splice recognition site associated with the poor metabolizer phenotype. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 305-311.
16. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Lo-Guidice JM, Boone P, Broly F. An additional allelic variant of the CYP2D6 gene causing impaired metabolism of sparteine. *Hum Genet* 1996; 97: 668-670.
17. Daly AK, Fairbrother KS, Andreassen OA, London SJ, Idle JR, Steen VM. Characterization and PCR-based detection of two different hybrid CYP2D7P/CYP2D6 alleles associated with the poor metabolizer phenotype. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 319-328.
18. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Reum T, Roots I. A rare insertion of T<sub>226</sub> in exon 1 of CYP2D6 causes a frameshift and is associated with the poor metabolizer phenotype: CYP2D6\*15. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 269-272.
19. Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 516-520.

20. Masimirembwa CW, Johansson I, Hasler JA, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2D6 in a Zimbabwian population. *Pharmacogenetics* 1993; 3: 275-280.
21. DeMoraes SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 1994; 269: 15149-15152.
22. DeMoraes SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 594-598.
23. 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.
24. Agúndez JAG, Ledesma MC, Ladero JM, Benítez J. Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 265-269.
25. Steijns LSW, Van der Weide J. Ultrarapid drug metabolism: PCR-based detection of CYP2D6 gene duplication. *Clin Chem* 1998; 44: 914-917.
26. Dahl ML, Johansson I, Porsmyr Palmertz M, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. Analysis of the CYP2D6 gene in relation to debrisoquine and desipramine hydroxylation in a Swedish population. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 12-17.
27. Chen S, Wen-Hwei C, Blouin RA, et al. The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 522-534.
28. Griese E-U, Zanger UM, Brudermanns U, et al. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo function of CYP2D6 in a German population. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 15-26.
29. Glue P, Banfield C. Psychiatry, psychopharmacology and P450-s. *Hum Psychopharmacol* 1996; 11: 97-114.
30. Sonne J. Drug metabolism in liver disease: implication for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 397-401.
31. Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 311-320.
32. Kroemer HK, Eichelbaum M. Molecular bases and clinical consequences of genetic cytochrome P450 2D6 polymorphism. *Life Sciences* 1995; 56: 2285-2298.
33. Bertilsson L, Dahl ML, Ingelman-Sundberg M, Johansson I, Sjöqvist F. Interindividual and interethnic differences in polymorphic drug oxidation - Implications for drug therapy with focus on psychoactive drugs. In: Pacifici G, Fracchia GN, editors. *Advances in drug metabolism in man*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1995: 85-136.

Ned Tijdschr Klin Chem 1999; 24: 228-231

## Genetisch polymorfisme en chronische toxische encefalopathie

M.A.M. WENKER<sup>1</sup>, R.H.J. PULLENS<sup>1</sup>, S.KEZIC<sup>1</sup>, A.C. MONSTER<sup>1</sup>, G. van der LAAN<sup>2</sup> en F.A. de WOLFF<sup>3,4</sup>

Genetisch polymorfisme komt voor bij een aantal enzymen die betrokken zijn bij de biotransformatie van lichaamsvreemde stoffen. Dit polymorfisme kan via veranderde enzymactiviteit aanleiding geven tot een verhoogd risico op ziekten na blootstelling aan lichaamsvreemde stoffen. In deze studie wordt het effect onderzocht van polymorfisme van twee cytochrom P450 en twee glutathion-S-transferase isoenzymen op het risico voor chronische toxische encefalopathie (CTE). Patiënten en controles werden gerecruteerd in het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten. Blootstelling in het verleden aan organische oplosmiddelen werd geschat aan de hand van een gedetailleerde arbeidsanamnese. GSTM1- en GSTT1-nulgenotypen, Dra 1- en Rsa 1-mutaties in het cytochrom P450 2E1-gen en de Ile/Val-mutatie

in het cytochrom P450 1A1-gen werden bepaald met behulp van PCR. Er werd een tendens gevonden voor een verhoogd risico op CTE bij de Dra 1-mutatie van het cytochrom P450 2E1-gen (odds ratio 6,2, 0,7 - 91,2) en het GSTM1-nulgenotype (odds ratio 1,7, 0,4 - 6,9); de tot dusverre onderzochte groep is te klein om definitieve conclusies te trekken.

*Trefwoorden: genetisch polymorfisme; cytochrom P450; glutathion-S-transferase; biotransformatie; chronische toxische encefalopathie*

Individuele variatie in gevoeligheid voor effecten van blootstelling aan xenobiotica is al langer bekend. Recente studies wijzen uit dat erfelijk bepaalde verschillen in metabole capaciteit een belangrijke rol spelen in deze gevoeligheid voor -door xenobiotica geïnduceerde- ziekten (1-4). Metabolisme van xenobiotica wordt door een aantal verschillende groepen enzymen geregeld. Belangrijke groepen zijn de cytochrom P450 iso-enzymen en de glutathion-S-transferases (GST). De cytochrom P450-groep is voornamelijk betrokken bij de eerste fase in de biotransformatie van vele stoffen en zorgt voor oxidaties, reducties of hydrolyses. Veel van deze omzettingen zorgen voor een toxischer product dan de uitgangs-

---

*Coronel Instituut voor arbeid, milieu en gezondheid<sup>1</sup>, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten<sup>2</sup>, Humane toxicologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam<sup>3</sup>, Amsterdam, en Laboratorium voor Toxicologie, Leids Universitair Medisch Centrum<sup>4</sup>, Leiden*

Correspondentie: Ir. M. Wenker, Coronel Instituut, AMC, Postbus 22660, 1100 DD, Amsterdam.  
Ingekomen: 26.01.99E-mail: M.Wenker@amc.uva.nl