

Publicatieprijs 1997 voor arts-assistenten

Het bestuur van de Stichting Tijdschrift voor Psychiatrie en de Commissie Wetenschappelijke Activiteiten van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie hebben voor de periode 1997-1998 wederom een prijs ingesteld voor arts-assistenten in opleiding tot psychiater voor het beste artikel waarvan de eerste versie in de periode 1-1-1997 tot 1-1-1998 door een arts-assistent is ingezonden. De volgende voorwaarden worden hierbij gesteld:

1. Het artikel moet naar vorm en inhoud voldoen aan de eisen die de redactie stelt aan een artikel dat wordt gepubliceerd in het *Tijdschrift voor Psychiatrie*.
2. De mededingende assistent dient eerste auteur van het artikel te zijn. Dit betekent dat co-auteurs zijn toegestaan.
3. In een begeleidende brief dient expliciet te worden vermeld dat het artikel bedoeld is voor mededinging naar deze prijs.
4. De uiterste inzenddatum is 1 januari 1998. Op de dag waarop de inzending ontvangen wordt, dient de arts-assistent nog in opleiding te zijn.
5. Alleen de eerste versie die wij ontvangen, zal in de beoordeling worden opgenomen. Het kan dus zijn dat een artikel in de beoordeling voor de wedstrijd niet goed beoordeeld wordt, maar dat het via redactionele adviezen in een latere versie wel wordt gepubliceerd.
6. Arts-assistenten die tussen 1 januari 1997 en het moment van verschijnen van deze aankondiging reeds een eerste versie van een artikel ingezonden hebben en ook willen mededingen, worden uitgenodigd dit schriftelijk aan de redactie te melden.

De inzendingen zullen worden beoordeeld door een jury, samengesteld uit leden van de kernredactie, de redactieraad, het Stichtingsbestuur van het Tijdschrift voor Psychiatrie en de Commissie Wetenschappelijke Activiteiten van de Nederlandse Vereniging van Psychiatrie. De uitslag zal worden bekendgemaakt op de wetenSAP-dag in het najaar van

De invloed van genetisch polymorfisme van cytochroom-P450-enzymen op het metabolisme van psychofarmaca

door J. van der Weide, L.S.W. Steijns en T. Kuipers

Samenvatting

Bij veel psychofarmaca zijn eliminatiesnelheid en effect afhankelijk van de metabole capaciteit van het cytochroom-P450 (CYP)-enzymstelsel. De activiteit van de CYP-enzymen is, grotendeels door genetische factoren, individueel bepaald. Door middel van genotypering kan een deel van de trage metaboliseerders geïdentificeerd worden. Indien vóór aanvang van behandeling met psychofarmaca routinematig een genotypering wordt uitgevoerd, kan in een aantal gevallen van begin af aan een meer doeltreffende dosering worden gegeven en/of de aard van de medicatie worden aangepast.

Inleiding

In ieder APZ treft men regelmatig patiënten die bij een standaard-dag-dosis van een psychofarmakon geen serumspiegel in het therapeutisch gebied hebben. Een afwijkend geneesmiddelmetabolisme kan hiervan de oorzaak zijn (May 1994; Linder e.a. 1997). Metabolisme en uitscheiding van middelen verlopen niet bij iedereen even snel, omdat deze processen door factoren als genetische aanleg, comediatie, rookgewoonten, dieet, ziekte en leeftijd worden beïnvloed (Meyer e.a. 1996).

Afhankelijk van het tempo waarin in het lichaam geneesmiddelen worden gemetaboliseerd, kan onderscheid gemaakt worden tussen trage, normale en snelle metaboliseerders. Bij mensen met een traag metabolisme, en dus een trage eliminatie, kan de serumconcentratie van een geneesmiddel bij 'normale' dosering zo hoog oplopen, dat het therapeutisch effect van het middel overschaduwd wordt door ongewenste toxische neveneffecten. Bij snelle metaboliseerders kan bij eenzelfde dosering de concentratie van het middel subtherapeutisch blijven.

Hoewel alle genoemde factoren op het metabolisme en derhalve op het effect van geneesmiddelen van invloed kunnen zijn, wordt in deze bijdrage alleen de aandacht gevestigd op de rol van genetisch bepaalde

factoren. Bij ten minste 10% van de Kaukasische populatie is het metabolisme als gevolg van genetische aanleg sterk vertraagd. De gevolgen met betrekking tot therapeutisch effect en bijwerkingen van geneesmiddelen worden op grond van literatuur nader besproken.

Cytochroom-P450

Bij het metabolisme en de eliminatie van vele geneesmiddelen speelt het hepatische cytochroom-P450 (CYP)-systeem, een grote familie van metaboliserende enzymen, een belangrijke rol (Murray 1992). De diverse CYP-enzymen hebben verschillende substraatspecificiteiten, dat wil zeggen dat ze ieder verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van een bepaalde groep (genees)middelen. De activiteit van de CYP-enzymen is niet bij iedereen even hoog, maar varieert van persoon tot persoon. Deze interindividuele variatie is grotendeels genetisch bepaald (May 1994; Kroemer en Eichelbaum 1995; Meyer e.a. 1996). Een aantal CYP-enzymen zijn genetisch polymorf. Sommige mensen hebben, in plaats van het normale CYP-gen, een gen met een afwijking (mutatie) erin. Dit wordt een mutant allel genoemd, het originele gen is het wildtype allel. Een mutant allel kan resulteren in een CYP-enzym met een extreem hoge of een extreem lage activiteit. Bepaalde mutanten leiden zelfs tot een enzymdeficiëntie, de activiteit van het betreffende enzym is bij mensen met een dergelijk mutant allel geheel afwezig.

Van alle cytochroom-P450-enzymen is het genetisch polymorfe CYP2D6-enzym het meest onderzocht. Dit enzym is betrokken bij het metabolisme van een groot aantal geneesmiddelen, waaronder veel psychofarmaca. Van het CYP2D6-gen zijn diverse mutante allelen beschreven, die doorgaans resulteren in een afwijkende enzymactiviteit. Van complete deficiëntie van het CYP2D6-enzym als gevolg van een mutatie op het gen is sprake bij 5 tot 10% van de Kaukasiërs (Linder e.a. 1997). Ook van het CYP2C19-enzym, dat het metabolisme van onder andere een aantal barbituraten en tricyclische antidepressiva katalyseert, komen verschillende vormen voor. Het enzym is als gevolg van bepaalde genetische mutaties compleet deficiënt bij 2 tot 6% van de Kaukasische populatie (DeMorais e.a. 1994). Bij mensen die een enzymdeficiëntie hebben, is de metabole klaring van een groot aantal geneesmiddelen, die door het betreffende CYP-enzym omgezet worden, aanzienlijk afgenomen. Tabel 1 geeft een overzicht van enkele geneesmiddelen die voor hun metabolisme in meer of mindere mate van het CYP2D6- en/of het CYP2C19-enzym afhankelijk zijn.

Naast CYP2D6 en CYP2C19 zijn er ook bij andere CYP-enzymen die bij de eliminatie van (psycho)farmaca betrokken zijn, aanwijzingen voor polymorfisme. Voorbeelden zijn CYP1A2, CYP3A4 en CYP2C9. Tot op heden is de genetische oorsprong van deze polymorfismen echter nog niet gedefinieerd (Glue en Banfield 1996; Linder e.a.

Tabel 1: Enkele cytochrom-P450-enzymen en hun substraten*

CYP2C19:	amitriptyline, barbituraten (hexobarbital), citalopram, clomipramine, (desmethyl-)diazepam, fluoxetine, imipramine, mefenytoïne, omeprazol, (chloor-)proguanil, propranolol
CYP2D6:	<p><i>cardiovasculaire stoffen</i> anti-arrhythmica (flecainide, mexiletine, propafenon, sparteïne), anti-hypertensiva (debrisoquine), β-blokkers (alprenolol, metoprolol, propranolol, timolol), urapidil</p> <p><i>tricyclische antidepressiva</i> amitriptyline, clomipramine, desipramine, desmethylclomipramine, imipramine, maprotiline, nortriptyline, trazodon</p> <p><i>neuroleptica</i> (dihydro-)haloperidol, flufenazine, perfenazine, remoxipride, risperidon, thioridazine, zuclopentixol</p> <p><i>selectieve serotonine heropnameremmers</i> (desmethyl-)citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, norfluoxetine, paroxetine, sertraline</p> <p><i>diversen</i> amfetamine, codeïne, dextromethorfan, dihydrocodeïne, ethylmorphine, 4-methoxy-amfetamine, MAO-remmers, tramadol</p>

* Referenties: Bröckmoller en Roots (1994), May (1994), Kroemer en Eichelbaum (1995), Glue en Banfield (1996), Nemeroff e.a. (1996), Linder e.a. (1997)

1997).

Genotypering

In het verleden was epidemiologisch en farmacologisch onderzoek naar metabole polymorfismen vaak gebaseerd op functieproeven waarmee het fenotype kon worden bepaald. Patiënten kregen een testdosis van een bepaald substraat toegediend, en na enige tijd werden de metaboliëten van de toegediende stof in de urine gemeten. Bijwerkingen en de ernstige beperkingen welke kleven aan functieproeven bij de vaak psychotische of depressieve patiënten, maken deze testen ongeschikt voor routinegebruik. Bovendien kan de uitslag beïnvloed worden door onder andere ziekte, comedatie en voeding. Dit maakt de interpretatie moeilijk. Door het uitvoeren van een zogenaamde genotypering kunnen al deze nadelen worden omzeild. Bij genotypering wordt op geniveau bekeken of bij iemand een bepaalde mutatie al dan niet aanwezig is. Het onderzoek kan uitgevoerd worden met behulp van relatief

eenvoudige moleculair-biologische technieken, zoals de polymerase chain reactie (PCR), gevolgd door knippen met behulp van een restrictie-enzym.

Genotypering is een zeer nauwkeurige en gevoelige methode. Er is slechts een kleine hoeveelheid bloed voor nodig, maar ook aan de hand van weefsel, sperma, haarwortels, speeksel, urine, tanden of bot(merg) kan iemands genotype bepaald worden. De sensitiviteit van de op PCR gebaseerde test voor opsporing van traag metabolisme vanwege mutaties op het CYP2D6-gen is hoog. Tegenwoordig kan 95% van de Kaukasiërs met een genetisch bepaalde CYP2D6-deficiëntie worden geïdentificeerd (Meyer e.a. 1996). Voor de opsporing van CYP2C19-deficiëntie, veroorzaakt door een mutatie op het gen, geldt een sensitiviteit van 70% (DeMoraes e.a. 1994). De overige gevallen van CYP2D6- of CYP2C19-deficiëntie worden veroorzaakt door nog onbekende mutaties op het desbetreffende gen. De specificiteit van beide testen is, mits de juiste controles worden ingebouwd, 100% (Brockmüller en Roots 1994). Wanneer bij iemand een bepaalde mutatie wordt gevonden, is het zeker dat deze persoon ook inderdaad een trage metaboliseerder is. Het genetisch onderzoek is weinig arbeidsintensief en hoeft bij iemand slechts één keer in zijn leven te worden uitgevoerd (Meyer e.a. 1996). De analysekosten van het opsporen van een eventuele CYP2D6- en/of CYP2C19-deficiëntie bedragen circa f 25,- per patiënt wanneer het als routinebepaling wordt uitgevoerd.

Klinische toepassing

Bij mensen met een traag metabolisme komen, in vergelijking met normale metaboliseerders, bijwerkingen vaker en in ergere mate voor, wanneer middelen worden voorgeschreven die substraat zijn voor het defecte enzym (Chen e.a. 1996). Dit geldt in het bijzonder bij toediening van geneesmiddelen met een geringe therapeutische breedte. De toxische concentratie ligt bij dergelijke middelen niet veel hoger dan de therapeutische concentratie. Bij psychofarmaca als nortriptyline, amitriptyline en clomipramine bijvoorbeeld, waarbij een nauwe relatie tussen spiegel en effect is aangetoond (Moleman e.a. 1996), is bij patiënten met een deficiëntie van CYP2D6 of CYP2C19 extra voorzichtigheid geboden en dient de aanvangsdosis lager te zijn dan bij normale metaboliseerders. Daarnaast kan, indien mogelijk, in plaats van aanpassing van de dosis besloten worden om een geneesmiddel te geven waarvan de eliminatie niet of slechts voor een klein gedeelte afhankelijk is van het defecte enzym.

Volgens ons is het raadzaam om bij alle patiënten, alvorens zij met een middel gaan beginnen dat substraat is voor CYP2D6 of CYP2C19, een genotypering uit te voeren, zodat de meeste gevallen van traag metabolisme, veroorzaakt door CYP2D6- of CYP2C19-deficiëntie, geïdentificeerd worden. Kennis van de metabole capaciteit van de pa-

tiënt vóór aanvang van farmacotherapie zal ertoe bijdragen dat de patiënt reeds van begin af aan een zo doeltreffend mogelijke dosering van de medicatie krijgt, waarbij de kans op intoxicaties minimaal is. Men mag verwachten dat de therapietrouw hierdoor wordt bevorderd. In een Europese Consensus-bijeenkomst (Meyer e.a. 1996) werd voor het a priori bepalen van metabole capaciteit gepleit, en in tal van wetenschappelijke artikelen wordt het belang van CYP2D6- en CYP2C19-genotypering, alvorens met farmacotherapie te starten, beschreven (Brockmöller en Roots 1994; May 1994; Kroemer en Eichelbaum 1995; Chen e.a. 1996; Linder e.a. 1997). Een aantal buitenlandse ziekenhuizen werken ook als zodanig, maar deze werkwijze is nog niet algemeen geaccepteerd, mede omdat de meeste gezondheidszorginstellingen hiertoe niet uitgerust zijn.

Een kanttekening is echter op haar plaats. Daar bij het metabolisme van veel psychofarmaca verschillende CYP-enzymen betrokken zijn, kan op grond van het al dan niet vinden van een mutatie op het CYP2D6- en/of het CYP2C19-gen helaas niet altijd een eenduidig doseringsadvies worden gegeven. Bovendien kan een genetisch bepaalde CYP2D6- of CYP2C19-deficiëntie in respectievelijk 5% en 30% van de gevallen niet door middel van genotypering worden aangetoond. Het blijft dus toch belangrijk om in alle gevallen regelmatig bloedspiegels te meten en de patiënt klinisch te beoordelen op bijwerkingen.

Wanneer bij alle (ook ambulante) patiënten die op psychofarmaca worden ingesteld die substraat zijn voor een polymorf enzym, vooraf een genotypering $\pm f$ 25,- wordt gedaan, zullen de kosten ongeveer neutraal zijn (Eichelbaum, personal communication). Er kunnen immers veelal kosten worden bespaard, wanneer reeds bij het instellen op geneesmiddelen met de metabole capaciteit van de patiënt rekening kan worden gehouden. Bij patiënten met een afwijkend metabolisme – in ons ziekenhuis ten minste 10% van de populatie – kan de dosering en/of de aard van de medicatie worden aangepast, zodat de periode van inadequate dosering kan worden ingekort. Bovendien zal wisseling van farmaca minder snel voorkomen. Het medicijngebruik, het aantal doktersbezoeken en in sommige gevallen het aantal opnamedagen zullen hierdoor kunnen worden gereduceerd, hetgeen aanzienlijke besparingen op zal leveren (Chen e.a. 1996; Linder e.a. 1997).

Literatuur

- Brockmöller, J., en I. Roots (1994), Assessment of liver metabolic function. *Clinical Pharmacokinetic Concepts*, 27, 216-248.
- Chen, S., W.-H. Chou, R.A. Blouin e.a. (1996), The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 60, 522-534.

- DeMorais, S.M.F., G.R. Wilkinson, J. Blaisdell e.a. (1994), The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *Journal of Biological Chemistry*, 269, 15419-15422.
- Glue, P., en C. Banfield (1996), Psychiatry, psychopharmacology and P-450s. *Human Psychopharmacology*, 11, 97-114.
- Kroemer, H.K., en M. Eichelbaum (1995), Molecular bases and clinical consequences of genetic cytochrome P450 2D6 polymorphism. *Life Sciences*, 56, 2285-2298.
- Linder, M.W., R.A. Prough en R. Valdes (1997), Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clinical Chemistry*, 43, 254-266.
- May, D.G. (1994), Genetic differences in drug disposition. *Journal of Clinical Pharmacology*, 34, 881-897.
- Meyer, U.A., R. Amrein, L.P. Balant e.a. (1996), Antidepressants and drug-metabolizing enzymes – expert group report. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 93, 71-79.
- Moleman, P., J.A. Bruijn en J.H.M. Tullen (1996), Het nut van bepaling van bloedspiegels van antidepressiva in de klinische praktijk. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 38, 16-29.
- Murray, M. (1992), P450-enzymes: inhibition mechanisms, genetic regulation and effect of liver disease. *Clinical Pharmacokinetic Concepts*, 23, 132-146.
- Nemeroff, C.B., C.L. DeVane en B.G. Pollock (1996), Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *American Journal of Psychiatry*, 153, 311-320.

Summary: Effect of genetic polymorphisms in cytochrome-P450 enzymes on metabolism of psychoactive drugs

Numerous psychopharmacological compounds are eliminated mainly by the cytochrome-P450 (CYP) enzyme system. Activity of the CYP enzymes is determined by genetic factors. Nearly every individual can be classified by molecular genetic methods as either a poor or an extensive metabolizer. Routine genotyping should be performed in every patient prior to drug therapy. For some patients dosage adjustment or the use of drug alternatives is possible.

J. van der Weide is als klinisch chemicus, L.S.W. Steijns is als researchanalist en T. Kuipers is als psychiater/A-opleider werkzaam bij Psychiatrisch Ziekenhuis Veld-