
Farmacogenetica

Signalement

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies
Uw kenmerk :
Ons kenmerk : U1956/PB/iv 192-M3
Bijlagen : 1
Datum : 31 augustus 2000

Mevrouw de minister,

De taak van de Gezondheidsraad omvat naast het uitbrengen van door bewindspersonen gevraagde adviezen ook het op eigen initiatief signaleren van vraagstukken en ontwikkelingen die voor het overheidsbeleid van belang zijn. In dat kader bied ik u hierbij dit signalerende advies 'Farmacogenetica' aan. Het is tot stand gekomen na raadpleging van externe deskundigen en na consultatie van de Beraadsgroepen Genetica, Geneeskunde en Gezondheidsethiek en -recht.

In het advies wijst de Gezondheidsraad op de snelle groei van de farmacogenetische kennis, die het mogelijk maakt sommige geneesmiddelen doelgerichter voor te schrijven. Naast aanpassing van de dosering aan de erfelijke aanleg behoort daartoe het vermijden van bijwerkingen.

Farmacogenetisch onderzoek bij mensen kan, evenals ander genetisch onderzoek, aanleiding zijn tot verzekerings- en keuringsproblemen. Het toezicht op de wettelijke regelingen met betrekking tot dergelijk onderzoek wordt daardoor steeds belangrijker. Om bij patiënten misverstanden over farmacogenetisch onderzoek te vermijden, is naar het oordeel van de Raad goede patiëntenvoorlichting vereist.

Hoogachtend,

w.g.

prof. dr JJ Sixma

Farmacogenetica

Signalement

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2000/19, Den Haag, 31 augustus 2000

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad: Farmacogenetica. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatienr
2000/19.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands: Pharmacogenetics. The Hague: Health Council of the
Netherlands, 2000; publication no. 2000/19.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-332-5

Inhoud

Samenvatting 9

Executive summary 13

1 Inleiding 17

1.1 Voorbeelden 17

1.2 Groeiende belangstelling 18

1.3 Opzet van dit advies 20

2 Omzetting van geneesmiddelen in het lichaam 23

2.1 Fase I-enzymen 24

2.2 Fase II-enzymen 25

2.3 Transporteiwitten 27

3 Doeleiwitten en interferenties van geneesmiddelen 29

4 Implicaties voor de psychiatrie en de oncologie 31

4.1 Antidepressiva en antipsychotica 32

4.2 Antitumormiddelen 33

5 Consequenties voor verzekeraarbaarheid en aanstellingen 37

6 Ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen 41

7 Voorlichting aan patiënten 45

Literatuur 47

Bijlagen 57

A Geraadpleegde deskundigen 59

B Fase I- en fase II-enzymen 61

C Register van besproken geneesmiddelen 67

Samenvatting

De farmacogenetica richt zich op genetische variatie als oorzaak van verschillen in de uitwerking van geneesmiddelen. Die verschillen kunnen betrekking hebben op het therapeutisch effect en op bijwerkingen. Genetische variatie bij andere organismes dan de mens zijn in het voorliggende signalement buiten beschouwing gelaten.

Vershillen in erfelijke aanleg kunnen leiden tot aanzienlijke variatie in de snelheid waarmee bepaalde medicijnen in het lichaam worden afgebroken. De omzetting kan daardoor langzamer zijn dan verwacht, met als gevolg een verhoogde kans op bijwerkingen. Voor de snelheid van omzetting zijn vooral enzymen van het type cytochroom P450 en de N-acetyltransferases van belang. Op grond van verschillen in activiteit van deze enzymen onderscheidt men patiënten in snelle en langzame metaboliseerders. Het meest bekende voorbeeld van het eerste type enzym is het CYP2D6, dat betrokken is bij de omzetting van onder andere bètablokkers en antidepressiva, en dat bij ongeveer acht procent van de Nederlandse bevolking voorkomt in een vorm met een verminderde activiteit. Ook andere subtypes uit deze groep enzymen geven een langzaam metabolisme van bepaalde medicijnen. Van de N-acetyltransferases zijn langzame vormen bekend die voorkomen bij de meerderheid van de bevolking. Ze zijn onder andere van belang voor de omzetting van isoniazide, dat tegen tuberculose wordt gebruikt. Het is aannemelijk dat er op korte termijn tests beschikbaar zullen zijn voor de bepaling van de hier bedoelde erfelijke variatie in omzettingssnelheden.

Behalve door verschillen in de enzymatische omzetting, kunnen farmacogenetische effecten optreden door interindividuele variatie in de eiwitten waarop de geneesmiddelen gericht zijn (doeleiwitten), of door erfelijk bepaalde, onbedoelde interferentie met norma-

le fysiologische processen. Een voorbeeld van een doeleiwit is de receptor waaraan astmamiddelen zoals salbutamol binden. Bij de genetische varianten van de receptor loopt de werkzaamheid van die middelen uiteen. Interferentie op grond van erfelijke aanleg kan bijvoorbeeld optreden bij antimalariamiddelen, met ernstige vormen van bloedarmoede als mogelijk gevolg.

De opkomst van de farmacogenetica dateert uit de jaren vijftig. Tegenwoordig is er om verscheidene redenen een stijgende belangstelling. Vooral de sterk toenemende kennis van het menselijk genoom leidt tot veel meer inzicht in erfelijk bepaalde effecten op de werking van geneesmiddelen.

Ten tweede komen uit epidemiologisch onderzoek steeds meer gegevens beschikbaar over de omvang van de bijwerkingen van farmaca. Uit meta-analyses blijkt dat ernstige gevolgen vaker optreden dan tot voor kort gedacht is, ook indien op verondersteld juiste wijze is voorgeschreven. Onderzoeksresultaten uit de VS leveren voor dergelijke ernstige gevolgen bij ziekenhuispatiënten een incidentie op van zeven procent. Ook andere dan genetische factoren spelen hierbij een belangrijke rol, maar toepassing van farmacogenetische kennis zou tot een verlaging van dit percentage kunnen leiden.

Een derde reden voor de groeiende aandacht voor de farmacogenetica is het streven naar meer doelmatigheid in de gezondheidszorg. Door met de erfelijke variatie meer rekening te houden, kan bij het medicijngebruik verbetering worden geboekt. Te verwachten is dat door het invoeren van DNA-tests in bepaalde gevallen de dosering van geneesmiddelen meer op de individuele patiënt kan worden toegesneden, waardoor sneller herstel en minder bijwerkingen zullen optreden. Sneller herstel is bijvoorbeeld mogelijk als bij aanvang van de toediening van antidepressiva en antipsychotica de omzettingssnelheid bekend is. Bij het gebruik van deze en diverse andere medicijnen, zoals antitumormiddelen, kan farmacogenetische kennis over verhoogde gevoeligheid leiden tot beperking van bijwerkingen. Kostenbesparingen zijn daardoor mogelijk, in het bijzonder indien ziekenhuisopnamen worden voorkomen. De kosten van geneesmiddelen zullen waarschijnlijk niet verminderen, omdat zowel verlaging als verhoging van de dosering gewenst kan zijn.

Farmacogenetische kennis heeft mogelijk implicaties voor het afsluiten van verzekeringen en voor aanstellingen. DNA-tests kunnen uitwijzen dat er een verhoogde kans is op ziekte(kosten). Het is de vraag of de Wet medische keuringen voldoende duidelijkheid biedt voor het gebruik van gegevens uit erfelijkheidsonderzoek, en in hoeverre de wet in de praktijk wordt nageleefd.

De besproken ontwikkelingen maken het wenselijk dat de regeling ten aanzien van DNA-onderzoek naar erfelijke eigenschappen — nu voorbehouden aan de klinisch-genetische centra — aangepast wordt.

De toegenomen farmacogenetische kennis zal ook worden toegepast bij de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Deels zal dat resulteren in geneesmiddelen die minder variatie in de omzettingssnelheid vertonen, deels tot middelen waarbij voorafgaande aan toediening een DNA- of enzymbepaling wenselijk is. Bij recent ter beschikking gekomen middelen is in de regel rekening gehouden met de metabole variatie die optreedt bij de belangrijkste enzymen van het type cytochroom P450. In de komende jaren zal het aantal mogelijke aanknopingspunten voor farmaceutisch onderzoek door de groei in (farmaco)genetische kennis snel stijgen (een onderzoeksterrein dat in de literatuur meestal als *pharmacogenomics* is aangeduid). Het is aannemelijk dat de ontwikkeling van nieuwe farmaca daardoor sterk zal toenemen. Die ontwikkeling heeft consequenties voor de omvang van het zorgbudget en vereist steeds meer aandacht voor de doelmatigheid van de betreffende geneesmiddelen.

Ten aanzien van farmacogenetische bepalingen voor onderzoek in het kader van de patiëntenzorg is goede patiëntenvoorlichting nodig, mede met het oog op relatief veel voorkomende misverstanden over genetisch onderzoek. Het doel en de reikwijdte van die bepalingen moeten duidelijk zijn weergegeven en de vertrouwelijkheid van de onderzoeksresultaten dient gewaarborgd te zijn.

Voor wetenschappelijk (farmaco)genetisch onderzoek naar associaties tussen genotypes en effecten van geneesmiddelen of ziekte(kansen) geldt dit evenzeer. Bij dat onderzoek dient tevens in aanmerking genomen te worden dat veelal de implicaties nog onvoldoende duidelijk zijn. Ook kan de interpretatie van de resultaten door de onderzoekers bij nader inzien onjuistheden bevatten. Het is daarom van belang te overwegen in hoeverre de betrokken patiënten op de hoogte moeten worden gesteld van de resultaten van dergelijk onderzoek.

Executive summary

Health Council of the Netherlands: Pharmacogenetics. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/19.

Pharmacogenetics deals with the influence of genetic variation on the effects of medicines. Therapeutic effects as well as side effects of a drug can vary due to the genetic make-up of the recipients. Genetic variation in non-human organisms is not considered in this report.

Genetic differences can result in considerable variation in the rate at which a given medicine is broken down within a patient's body. The metabolism may take longer than anticipated, thereby increasing the risk of side effects. In case of high metabolic rates the therapeutic effect may be diminished or absent. Metabolic rates depend mainly on cytochrome P-450 and N-acetyltransferase enzymes. Patients may be classified as fast or slow metabolizers, depending on the activity levels of these enzymes. The best known of the cytochrome P-450 enzymes is CYP2D6, which plays a part in the metabolism of beta-blockers, antidepressants and other drugs. About 8 per cent of the Dutch population have a low CYP2D6 activity. Other cytochrome P-450 subtypes also result in delayed metabolism of certain medicines. Slow N-acetyltransferase forms are found in a majority of the population. These enzymes play an important role in the metabolism of various drugs, for example isoniazid, which is used to combat tuberculosis. Probably, tests will be available in the near future to determine patient's genotypes for metabolic conversion, i.e. whether they are fast or slow metabolizers.

Pharmacogenetic effects can be caused by differences in enzymatic conversion rates, but also by inter-individual variations in the proteins to which the drugs are targeted (target proteins), or by genetically determined unintended interference with normal physiological processes. For example, asthma drugs such as salbutamol attach them

themselves to a particular receptor. Genetic differences in this receptor mean that the efficacy of such drugs varies from patient to patient. Interference by genetically determined factors can, for example, occur with anti-malarial drugs, which may result in serious forms of anaemia.

The development of pharmacogenetics began in the 1950s. Today, the discipline is the focus of increasing attention for various reasons. Considerable momentum is obtained from the rapid expansion of scientific knowledge regarding the human genome, which has shed light on genetically determined factors affecting the action of drugs. In addition, ever more epidemiological data is available on the incidence of side effects of drugs. Meta-analyses indicate that serious side effects are more common, even with correctly prescribed medicines, than was until recently supposed. Data from the USA suggests that 7 per cent of hospital patients receiving medication experience serious side effects. Although such problems are not attributable to genetic factors alone, the application of pharmacogenetic principles could reduce their incidence.

Interest in pharmacogenetics has also been fuelled by the increasing emphasis on efficiency in health care. By taking more account of individual genetic make-up, better use can be made of medicines. In the future, the dosages prescribed for individual patients may in certain cases be adjusted on the basis of DNA test results, thereby hastening recovery and reducing side effects. A more rapid recovery is, for example, possible if the metabolic conversion rate is known when antidepressants or antipsychotics are initially administered. Furthermore, pharmacogenetic information about individual sensitivity would reduce the incidence of side effects when antidepressants, antipsychotics and other medicines, such as anti-tumour drugs, are prescribed. Cost-savings are therefore possible, especially where hospital admissions can be prevented. However, savings in drug costs are unlikely, as an increased dose may be just as desirable as a decreased dose.

Pharmacogenetic information is potentially significant in relation to insurance and employment. DNA tests could indicate, for example, that an individual was more likely to become ill and thus to incur expenses for the insurer/employer. It is open to question whether the Medical Examinations Act provides sufficient clarity regarding the use of genetic data, or to what extent the provisions of the Act are adhered to in practice. The developments outlined above require revision of the regulations on DNA testing (presently confined to special clinical genetics centres).

As pharmacogenetic knowledge develops, it can be increasingly used for the development of new medicines. This may result, on the one hand, in drugs that exhibit less variation in their metabolic conversion rates and, on the other, in drugs for which pre-prescription DNA or enzyme testing is desirable. Most recently released drugs have been developed with metabolic variations involving the main cytochrome P-450 enzymes

in mind. In the years ahead, the number of potential pharmaceutical research topics will grow rapidly as a result of increasing (pharmaco-) genetic knowledge (in the literature, this research area is generally referred to as *pharmacogenomics*). This is likely to lead to the development of many more pharmaceutical products. In turn, the availability of new drugs will have implications for the health budget and necessitate greater emphasis on the efficacy of the products prescribed.

Where pharmacogenetic tests are carried out, it is important that the individuals concerned are properly informed, partly because misapprehensions regarding genetic testing are commonplace. The purpose and scope of such tests should be made clear and steps taken to ensure the confidentiality of the results obtained. These principles apply equally to (pharmaco-) genetic scientific research into associations between genotypes and the effects of drugs or the prevalence/risk of disease. In that case, allowance should also be made for the fact that the implications of such research are not always entirely clear. Furthermore, interpretations by researchers may in a later stage shown to be wrong. The advisability of informing the patients concerned about scientific research findings therefore warrants careful consideration.

Inleiding

De term ‘farmacogenetica’ is de naam van een wetenschappelijk specialisme dat zich richt op het leggen van verbanden tussen enerzijds genetische variatie en anderzijds verschillen in de uitwerking van geneesmiddelen.

1.1 Voorbeelden

Een treffend farmacogenetisch voorbeeld biedt het cholesterolverlagende middel pravastatine, dat wordt gebruikt ter vermindering van de kans op atherosclerose van de coronairvaten (Kui98). Afhankelijk van de erfelijke aanleg (de aanwezigheid van verschillende allelen van het cholesterylestertransferase-gen) treedt bij patiënten die het statine gebruiken, al dan niet remming van de atherosclerose op. Daardoor heeft bij naar schatting 16 procent van de Nederlandse bevolking het middel niet het beoogde effect. Volgens de onderzoekers geeft dit de mogelijkheid om bij coronair vaatlijden de doelmatigheid van de behandeling te verbeteren (Kui98, Mol99). Andere genetische verschillen zijn mogelijk eveneens van belang voor de effectiviteit van statines (Maa99).

Dit voorbeeld geldt de afwezigheid van een effect, en daarmee de overbodigheid van het betreffende medicijn voor bepaalde patiënten. In andere gevallen gaat het om variatie in de erfelijke aanleg die het optreden van bijwerkingen van medicijnen veroorzaakt. Klassieke voorbeelden zijn de afbraak van rode bloedcellen na medicijngebruik (hemolytische anemie) en heftige koortsreacties bij anesthesie (maligne hyperthermie). Hemolytische anemie komt voor bij gebruik van middelen tegen malaria, en andere medicijnen bij een erfelijk bepaalde afwezigheid van een enzym dat betrokken is bij de omzetting van

glucose (glucose-6-fosfaatdehydrogenase). Het enzym ontbreekt in de zwarte bevolking bij ongeveer tien procent van de mannen en één procent van de vrouwen (Hoc52, Web97).

Farmacogenetische verschijnselen zijn niet beperkt tot enzymen, maar kunnen ook andere eiwitten betreffen. Een voorbeeld is de al genoemde maligne hyperthermie, een zeldzame maar ernstige complicatie bij gebruik van halothaan en succinylcholine bij anesthesie (Den62). Eén van de oorzaken van deze complicatie is een variant in een gen dat codeert voor een eiwit in de spiermembranen (Fuj91, Gil91). Een dergelijk eiwit wordt doeleiwit genoemd, als het betrokken geneesmiddel erop aangrijpt.

Bijwerkingen kunnen ontstaan door variatie in doeleiwitten, maar ook door variatie in de omzetting van medicijnen in het lichaam. De afbraak van bijvoorbeeld het anti-epilepticum fenytoïne kan door erfelijke variatie bij sommige patiënten traag verlopen, zodat hoge en mogelijk toxische spiegels ontstaan. Anderzijds is codeïne slechts werkzaam nadat het enzymatisch in een actief product is omgezet. Door erfelijke verschillen verloopt die omzetting bij sommigen langzaam. Voor het beoogde effect (op bepaalde vormen van pijn) is dan een hogere dosering of een ander middel nodig (Des91, Sin93, Pou96).

Uit deze voorbeelden blijkt dat de genetische variatie op uiteenlopende wijze tot verschillen in de uitwerking van medicijnen kan leiden. In de internationale literatuur worden deze verschillen gerekend tot het terrein van de farmacogenetica, nu eens *pharmacogenetics*, dan weer *pharmacogenomics* genoemd (Col99b). De meeste onderzoekers verstaan onder de laatste term echter alle kennis van het genoom die voor de farmacotherapie van belang is (Bai98). Omdat de genetische variatie die tot verschillen in de effecten van farmaci leidt, eveneens uiteenlopende reacties op andere lichaamsvreemde stoffen veroorzaakt, is er overlap tussen farmacogenetica en de toxicologische benadering van erfelijke verschillen in gevoeligheid (Ruij96). Ten overvloede zij opgemerkt dat onderzoek naar genetische predispositie voor ziekten en naar genterapie niet onder de noemer farmacogenetica valt.

1.2 Groeiende belangstelling

De afgelopen jaren is de belangstelling voor de farmacogenetica sterk toegenomen. Eén van de redenen hiervoor is dat de omvang van de schade die het gebruik van geneesmiddelen meebrengt aanzienlijk groter is dan tot voor kort werd aangenomen (Laz98). Blijkens een meta-analyse van 39 onderzoeken in de VS is bij in ziekenhuizen opgenomen patiënten het percentage ernstige, medicijn-gerelateerde incidenten 6,7 (95%-betrouwbaarheidsinterval 5,2-8,2). Voor 0,3 procent van de patiënten is de afloop fataal (interval 0,23-0,41). Het gaat hierbij om medicijnen die op een verondersteld juiste

wijze zijn voorgeschreven, en niet om misbruik of overdosering door vergissingen (Laz98). Bezorgdheid over de omvang van de bijwerkingen van geneesmiddelen lijkt op grond van deze analyse gerechtvaardigd. Ook in de dagbladpers wordt met enige regelmaat aandacht besteed aan deze problematiek, bijvoorbeeld naar aanleiding van onderzoek naar trombose bij gebruiksters van orale anticonceptiemiddelen (Mar98, Her99). Een citaat:

Misschien moeten we pilgebruiksters op den duur van te voren genetisch gaan screenen. Maar daarover wordt heel verschillend gedacht. (NRC Handelsblad van 12-7-1999).

Een tweede oorzaak van de toegenomen belangstelling voor de farmacogenetica is de snelle groei van kennis over genetische polymorfismen. Men spreekt van een polymorfisme, als in een populatie verschillende vormen van een bepaald gen voorkomen (bij een zeldzame vorm spreekt men van een variant). De meest voorkomende polymorfismen in het menselijk genoom zijn verschillen tussen enkele nucleotides, internationaal aangeduid als *single nucleotide polymorphisms* of snp's. De snp's komen wijd verspreid voor en zijn met geautomatiseerde methodes snel en relatief goedkoop te detecteren (Col97). Er zijn technieken ontwikkeld waarmee een groot aantal snp's snel en relatief goedkoop kan worden onderzocht. Voorspeld is dat binnenkort 100 000 snp's in enkele uren, en voor een paar honderd dollar, geverifieerd kunnen worden (Sti98). De snp's zijn van groot belang voor associatie-onderzoek waarin naar de invloed van genetische variatie op de predispositie voor diverse aandoeningen wordt gezocht. Het in kaart brengen van 100 000 snp's is mede om die reden een doelstelling voor de periode 1998-2003 in het *human genome project* (Col98). Het onderzoek van snp's geeft eveneens een sterke impuls aan de farmacogenetica omdat, behalve associaties met ziekten, ook associaties met effecten van medicijnen zullen worden onderzocht.

Een derde belangrijke reden is de gedachte dat het medicijngebruik veel rationeler zou kunnen geschieden (Hou98). Anders geformuleerd: de farmacogenetica kan zonder moeite onder de vlag van '*managed care*' varen. De verhouding tussen kosten en opbrengsten zou hierdoor verbeterd kunnen worden. Als door de erfelijke aanleg een bepaald medicijn niet werkt, of slechts lage doseringen nodig zijn, kunnen inderdaad besparingen optreden. Anderzijds kan blijken dat hogere doseringen gewenst zijn, of andere en mogelijk duurere medicijnen. Ook in die gevallen kan de verhouding van kosten en baten verbeteren, zij het met hogere uitgaven voor de farmaca. De meeste gezondheidswinst, en de meeste kostenbesparingen, zijn waarschijnlijk te behalen via terugdringing van bijwerkingen (Wol00).

Voor een beoordeling van de mogelijk gunstige effecten die een farmacogenetisch onderzoek kan hebben — hetzij bij een individuele patiënt, hetzij van bepaalde geneesmiddelen — is van belang dat variatie in de reacties op medicijnen door een veelvoud

van factoren wordt bepaald. De leeftijd en het geslacht zijn belangrijke factoren, maar ook de conditie van de patiënt en het eventuele gebruik van andere stoffen, in het bijzonder andere geneesmiddelen. Bij het voorschrijven van medicijnen zal daarom, ook indien bij de patiënt een farmacogenetisch profiel is bepaald, rekening moeten worden gehouden met een variabele respons. Indien in de praktijk de responsvariatie veel groter uitvalt dan door genetische verschillen te verklaren is, verliest de bepaling van een DNA-profiel sterk aan betekenis.

In Nederland is tot dusver betrekkelijk weinig aandacht aan de farmacogenetica gegeven. In verschillende vaktijdschriften, zoals het Pharmaceutisch Weekblad en het Tijdschrift voor Psychiatrie, is echter op het belang van de nieuwe ontwikkelingen gewezen (Wei97, Tou98b). De Ziekenfondsraad heeft het onderwerp 'genotypering (onderzoek erfelijk materiaal) bij het voorschrijven van antidepressiva' op de prioriteringslijst van 'kansrijke doelmatigheidsonderwerpen' geplaatst. Ook in het advies 'DNA-diagnostiek' van de Gezondheidsraad is de farmacogenetica genoemd: de ontwikkeling van deze medicatie-gebonden diagnostiek lijkt op korte termijn mogelijk (GR98). In dat advies is ook opgemerkt dat, mede door de grote financiële belangen, de toepassing waarschijnlijk zeer omvangrijk zal zijn.

1.3 Opzet van dit advies

In het voorliggende signalerende advies wordt de genetische basis van verschillen in effecten van medicijnen beknopt behandeld in de hoofdstukken 2 en 3. Achtereenvolgens komen daarin aan de orde de verschillen op basis van omzettingssnelheden, de verschillen die optreden door erfelijke variatie in doeleiwitten van farmaca en interferenties van medicijnen door genetische verschillen. Deze hoofdstukken dienen om de aard en de omvang van de genetische variatie duidelijk te maken. Een volledige opsomming van de huidige kennis is niet nagestreefd; daartoe zij verwezen naar de wetenschappelijke literatuur. In bijlage B zijn meer details opgenomen betreffende de erfelijke verschillen in de snelheid waarmee geneesmiddelen omgezet worden. Bijlage C is een register van de in dit advies genoemde geneesmiddelen.

Het belang van de farmacogenetica is niet voor ieder medisch specialisme even groot. In hoofdstuk 4 worden enige voorbeelden gegeven van belangrijke implicaties op het gebied van de psychiatrie en de oncologie. Bij psychische aandoeningen is farmacogenetica in het bijzonder relevant omdat voor veel medicijnen het effect geruime tijd afgewacht dient te worden. Betrouwbare voorspellingen over die effecten zouden tot verbeteringen in het medicijngebruik kunnen leiden. Bij oncologische aandoeningen is het belang vooral gelegen in de ernstige aard van de bijwerkingen van veel middelen. Sommige van die bijwerkingen berusten op genetische eigenschappen en zijn mogelijk met behulp van farmacogenetisch onderzoek te vermijden.

Naast directe consequenties voor het voorschrijven van geneesmiddelen aan bepaalde groepen patiënten, heeft de farmacogenetica mogelijk betekenis voor het afsluiten van verzekeringen en voor aanstellingen in bepaalde functies, zoals aangegeven in hoofdstuk 5.

De enorme toename van de kennis over het menselijk genoom zal tot veel nieuwe farmacogenetische inzichten leiden, en tot een groot aantal aanknopingspunten voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen. Hieraan is hoofdstuk 6 gewijd.

Patiënten dienen ingelicht te worden over farmacogenetische bepalingen die met het oog op het voorschrijven van geneesmiddelen worden gedaan. Het slothoofdstuk gaat over mogelijke misverstanden ten aanzien van uit die bepalingen af te leiden gegevens, en de vereiste vertrouwelijkheid.

Omzetting van geneesmiddelen in het lichaam

Genetische variatie die tot uitdrukking komt in de enzymen die geneesmiddelen omzetten, kan leiden tot diverse verschillen in de uitwerking van die middelen. Door snelle omzetting zal het medicijn eerder het lichaam verlaten en minder of geen effect hebben. Bij langzame omzetting is de werkzame concentratie eerder bereikt, maar is ook de kans op bijwerkingen groter. De meest bekende enzymen die de omzettingssnelheid beïnvloeden zijn die van het type cytochroom P450 en enige transferases. Van deze enzymen zijn zowel varianten bekend die tot een snelle omzetting leiden als varianten waarbij vertraging optreedt (Hod98).

Genetische variatie kan worden bepaald door het geno- of het fenotype vast te stellen. In het eerste geval meet men op DNA-niveau: door een DNA-bepaling kan bij een patiënt de vorm van een polymorfisme (zie hoofdstuk 1.2) vastgesteld worden. Onder bepaling van het fenotype verstaat men in de regel het meten of schatten van een activiteit van een enzym, bijvoorbeeld door de bloedspiegels van een geneesmiddel en het daarbij horende omzettingsproduct te meten. Het fenotype kan echter beïnvloed zijn door andere factoren dan genetische variatie. Zo is van sommige enzymen bekend dat er door diverse stoffen inductie (versterkte aanmaak) of inhibitie optreedt. Bepaling van het genotype heeft als nadeel dat meestal niet alle genetische variatie gedetecteerd wordt. Wel is van sommige genen bekend in welke mate polymorfismen in bepaalde populaties aanwezig zijn.

Bij de omzetting van farmaca onderscheidt men fase I- en fase II-enzymen. Onder invloed van fase I-enzymen vindt oxidatie, reductie of hydrolyse plaats, terwijl fase II-enzymen zorgen voor de koppeling van het medicijn of het geoxideerde product aan een an-

dere component (meestal een lichaamseigen stof). De omzettingen leiden als regel tot een product dat beter oplosbaar is dan het geneesmiddel zelf en daardoor sneller uit het lichaam kan worden afgevoerd.

2.1 Fase I-enzymen

De meeste fase I-enzymen zijn van het type cytochroom P450 (CYP). Bij de mens komen ongeveer zestig van deze enzymen voor (Nel96, Cha99, Wei99). De CYP-superfamilie is betrokken bij een groot aantal omzettingen van zowel lichaamseigen als lichaamsvreemde stoffen. De enzymen van deze superfamilie zijn van groot belang voor het onschadelijk maken van giftige bestanddelen van voedingsstoffen (Neb97). Polymorfismes van de genen die voor deze enzymen coderen, kunnen verschillen in omzettingen veroorzaken. Voor de farmacogenetica is van belang of deze verschillen ertoe leiden dat (sterk) uiteenlopende bloedspiegels van geneesmiddelen optreden (Ber98). Van een ander enzym uit deze groep, het CYP2D6, zijn polymorfismes bekend die tot een vertraagd metabolisme leiden bij acht procent van de Nederlandse bevolking (Sch86, Tam99).

Oral legend has it that this polymorphism was discovered when the head of the pharmacology unit that was testing debrisoquine as an antihypertensive agent collapsed with vascular hypotension on taking a trial dose of the new drug. He was found to be a poor metabolizer (Omi99a).

Het farmacogenetisch belang van CYP2D6 is het eerst gevonden bij onderzoek naar het bloeddrukverlagende middel debrisoquine. Gebleken is dat er sterke variatie in de omzetting van debrisoquine kan optreden (twintigvoudige verschillen in de concentratie van het afbraakproduct 4-hydroxydebrisoquine in de urine). De onderzoekers hebben vervolgens de genetische achtergrond van deze variatie opgespoord (Idl79).

Behalve vormen van het CYP2D6 waarbij de omzetting van diverse geneesmiddelen is vertraagd, zijn er ook vormen met een sterk verhoogde activiteit. Bij een onderzoek onder psychiatrische patiënten is gevonden dat ruim drie procent tot de ultrasnelle metabolisateurs behoorde (Ste98).

Het metabolisme van verscheidene types geneesmiddelen wordt door het enzym CYP2D6 beïnvloed, onder andere anti-aritmica, antidepressiva, bètablokkers en antipsychotica (Ber98, Tou98a, Eva99).

Ook van de enzymen CYP2C9 en CYP2C19 zijn polymorfismes bekend die belangrijk zijn voor de snelheid waarmee geneesmiddelen worden gemetaboliseerd (Lin97, Neb99, Wei99). Enzymen uit de CYP-superfamilie, in het bijzonder CYP3A4, zijn eveneens van belang voor interacties tussen geneesmiddelen (Bae99).

Ongeveer drie procent van de bevolking heeft twee allelen van CYP2C9 die voor een enzym met lage activiteit coderen (de langzame metaboliseerders, Stu96, Yas99). Dat enzym is belangrijk voor onder meer de omzetting van tolbutamide en glipizide (middelen voor de behandeling van patiënten met niet-insuline-afhankelijke diabetes). Overigens wordt bij deze middelen niet het genotype vastgesteld, maar is het effect op de glucosespiegels bepalend voor eventuele bijstelling van de medicatie.

CYP2C19 is betrokken bij de omzetting van onder andere het antimalariamiddel proguanil (War91) en de maagzuurremmer omeprazol (And92). Er zijn niet-actieve varianten van het enzym; daardoor zijn 13 tot 23 procent van de Aziaten en 2 tot 5 procent van de Europeanen langzame metaboliseerders (Kal86, Wil89, Mor94). Terwijl dat bij proguanil tot onvoldoende effect leidt, werkt omeprazol beter (tegen infecties van *Helicobacter pylori*) bij langzame metaboliseerders (Fur98). Meer details over de geneesmiddelen waarvan het metabolisme beïnvloedt wordt door de enzymen van de CYP-superfamilie, zoals fenytoïne en diclofenac, zijn opgenomen in bijlage B.

De belangrijkste vormen van de CYP-superfamilie kunnen met een commercieel verkrijgbare DNA-chip worden bepaald (Aff99). Dergelijke DNA-chips kunnen in de nabije toekomst een rol gaan spelen in, bijvoorbeeld, het geneesmiddelenbeleid in ziekenhuizen. In sommige gevallen zal daardoor een optimale dosering sneller te bereiken zijn, of een niet-effectief middel achterwege worden gelaten. In veel gevallen, bijvoorbeeld bij antistollings- en antidiabetesmiddelen, is echter een bepaling van het genotype van weinig belang, omdat, zoals vermeld, het fenotype (een bloedspiegel of een klinisch beeld) mede afhangt van omgevingsfactoren.

Ook andere dan de CYP-enzymen zijn van het fase I-type, zoals het NAD(P)H-quinonoxidase, een enzym dat nodig is voor onder meer de activering van antitumormiddelen zoals mitomycine C (zie hoofdstuk 4).

2.2 Fase II-enzymen

De fase II-enzymen voeren koppelingsreacties uit tussen lichaamseigen en lichaamsvreemde stoffen, waardoor in de regel beter oplosbare producten ontstaan. Belangrijke enzymen voor deze koppeling zijn de N-acetyltransferases (NAT), die verscheidene geneesmiddelen omzetten door aan een aminegroep een acetylgroep te binden. Er zijn verscheidene vormen bekend (Cri91, Mey97, Bro00). NAT-varianten van het type 2, die onder de bevolking veel voorkomen, zijn verschillend in activiteit. Isoniazide, een middel tegen tuberculose, is een voorbeeld van een geneesmiddel dat bij een lage activiteit een te hoge bloedspiegel kan bereiken (Eva60). Om daardoor optredende bijwerkingen tegen te gaan, wordt pyridoxine toegevoegd bij de behandeling met isoniazide.

Een tweede voorbeeld is procainamide, gebruikt bij hartaanvallen, dat bij langzame metaboliseerders een verhoogde kans op diverse ernstige bijwerkingen heeft (Far00).

Mogelijk is ook het effect van sulfasalazine bij patiënten met systemische lupus erythematosus (een auto-immuunziekte) afhankelijk is van het NAT-genotype (Sab97). Van de polymorfismen van NAT zijn diverse associaties met kanker beschreven, bijvoorbeeld met colonkanker. De betekenis van deze associaties is echter nog onvoldoende duidelijk (Bad95, Bel95, Bro00).

Een ander enzym dat belangrijk is voor fase II-omzettingen is het thiopurinemethyltransferase (TPMT). Het is betrokken bij de omzetting van onder andere antitumormiddelen zoals mercaptopurine (zie hoofdstuk 4.2) en het immunosuppressivum azathioprine. Er zijn (nog) geen lichaamseigen stoffen bekend die door het enzym worden omgezet. Van TPMT zijn enige vormen beschreven die een verminderde activiteit hebben. Bij blanken heeft een kleine 10 procent een verminderde activiteit en is het enzym inactief bij 0,3 procent (Wei80, Col99a). Het ontbreken van activiteit is niet geassocieerd met het optreden van ziekte.

Azathioprine wordt toegepast in geval van transplantaties, immuunziekten of reuma (bij onwerkzaamheid van andere antireumamiddelen). De immuunsuppressieve werking ervan is afhankelijk van het omzettingsproduct thioguanine. Door toedoen van het TPMT wordt echter in plaats daarvan het methyl derivaat gevormd. Bij de bedoelde 0,3 procent 'inactieven' kunnen daardoor ernstige bijwerkingen optreden, zoals beenmergsuppressie en maagdarfstoornissen.

Behalve TPMT zijn er nog andere methyltransferases waarbij farmacogenetische verschijnselen optreden (Wei99). Voor catechol-O-methyltransferase bestaat een genetisch polymorfisme waardoor bij ongeveer één op de vier blanken de activiteit van het enzym drie- á viermaal lager is dan gemiddeld. De spiegel van onder andere het antiparkinsonmiddel L-dopa is daardoor hoger (Wei77, Lac96).

Meer details over de farmacogenetica van de NAT-enzymen zijn vermeld in bijlage B.

Andere fase II-enzymen dan de eerder vermelde transferases zijn eveneens van belang uit het oogpunt van de farmacogenetica. De superfamilie van UDP-glycosyltransferases (UGT's) is opgebouwd uit de UGT1- en UGT2-families (Mac97). Deze enzymen binden glucuronzuur en andere suikergroepen aan diverse, zowel lichaamseigen als lichaamsvreemde, substanties. Een bepaalde vorm van UGT1 is betrokken bij de omzetting van de topo-isomeraseremmer irinotecan (zie hoofdstuk 4). Paracetamol wordt door verscheidene UGT's omgezet. Er is veel genetische variatie in de UGT-superfamilie (Omi99d, Wil99), onder andere de promotor van het *UTG1A1* (Hal99), en bepaalde vormen kunnen tot meer of minder ernstige hyperbilirubinemie leiden (Rit92, Bos95).

Diverse glutathion-S-transferases en sulfotransferases zijn mogelijk ook van belang voor de omzetting van geneesmiddelen. Van deze enzymen zijn polymorfismes beschreven waarvan de betekenis nog niet duidelijk is (Eva99, Wor99).

2.3 Transporteiwitten

Behalve de omzettingen door fase I- en fase II-enzymen kan de beschikbaarheid van geneesmiddelen in het lichaam variëren door genetische verschillen in de transportmechanismen (Eva99). Een voorbeeld van een eiwit dat bij een dergelijk transport betrokken is, is het serotonine-transporteiwit (*5-hydroxytryptamine transporter*, 5-HTT). Genetische variatie die leidt tot verschillen in de expressie van dat eiwit kan het effect van bepaalde antidepressiva beïnvloeden (zie hoofdstuk 4.1).

Onderzoek vindt plaats naar het P-glycoproteïne en andere eiwitten die cytostatica uit de cellen kunnen verwijderen. De betekenis van genetische variatie is hier echter nog onvoldoende duidelijk.

Het is aannemelijk dat de kennis over transporteiwitten sterk zal toenemen door genoomonderzoek en gericht experimenteel onderzoek van bijvoorbeeld ABC-eiwitten (*AT-P-binding-cassette*), die voor uiteenlopende transportprocessen nodig zijn. Ook die kennis kan resulteren in meer mogelijkheden voor een optimaal gebruik van geneesmiddelen.

Doeleiwitten en interferenties van geneesmiddelen

De in hoofdstuk 2 beschreven variatie betreft de omzettingssnelheid van diverse medicijnen waardoor verschillen in werkzaamheid en bijwerkingen kunnen ontstaan. Een tweede type van erfelijke varianten die daartoe aanleiding kunnen geven heeft betrekking op andere eiwitten (bijvoorbeeld receptoren) waarop geneesmiddelen kunnen inwerken.

Van een receptor in de spiermembraan is een variant bekend die kan leiden tot maligne hyperthermie. Bij de patiënt treedt na het toedienen van een anestheticum zoals halothaan een sterke temperatuurstijging op, gepaard gaand met spierstijfheid. In het verleden overleden de meeste patiënten waarbij zich deze complicatie voordeed; als echter adequate tegenmaatregelen worden getroffen is de afloop in de regel gunstig (Den98). Maligne hyperthermie berust op een erfelijke afwijking in de spiermembranen. Nadat in een diermodel voor maligne hyperthermie een mutatie in een bepaald gen (het gen dat codeert voor de ryanodine-receptor in de spier) was gevonden, is ook bij patiënten een variant in dat gen opgespoord (Fuj91, Gil91). De ryanodine-receptor wordt het doeleiwit genoemd van het geneesmiddel halothaan. Maligne hyperthermie kan echter eveneens optreden bij mensen met varianten in andere genen (Den98, Rob97). In Nederland is een frequentie van 1 op de 200 000 anesthesieën gerapporteerd, hetgeen inhoudt dat circa vijfmaal per jaar een dergelijke complicatie optreedt (Sno97). Hoewel het mogelijk is te testen op gevoeligheid voor maligne hyperthermie (een contractietest bij een spiervezel van de patiënt), wordt dat wegens de lage frequentie in de algemene populatie en de omslachtigheid van de test slechts bij uitzondering gedaan (Sno97).

Een ander voorbeeld van een doeleiwit is de bèta2-adrenerge receptor. Uit onderzoek naar de werkzaamheid van salbutamol en formoterol bij patiënten met astma is geconclu-

deerd dat polymorfismes in het gen voor de bèta2-adrenerge receptor een rol spelen (Hal95, Lig00). Het effect van deze middelen, bepaald aan de hand van het geforceerde uitademingsvolume, is bij patiënten met de zogenoemde arg16-vorm aanzienlijk hoger dan bij andere patiënten (Tan97, Lim99). Nader onderzoek naar deze vorm is van belang, ook in verband met de werking van andere bèta2-agonisten. Bij antiastmamiddelen zoals zileuton, waarvan de werking berust op remming van de leukotrieensynthese, is 5-lipoxygenase het doeleiwit; het effect is afhankelijk van het genotype van dat enzym (Sil98, Dra99).

In andere gevallen komt variatie in effect niet tot stand via een doeleiwit, maar via een onbedoelde interferentie. Genetische verschillen tussen eiwitten kunnen ertoe leiden dat een medicijn een normaal fysiologisch proces verstoort. Een voorbeeld daarvan is de hemolytische anemie (bloedarmoede door verlies van rode bloedcellen) die kan optreden bij mensen met varianten van het glucose-6-fosfaatdehydrogenase bij gebruik van antimalariamiddelen (Hoc52, Web97). Interferentie met de energieproductie door mitochondriën beïnvloedt de kans op door aminoglycoside geïnduceerde doofheid bij mensen met bepaalde varianten in het mitochondriaal DNA (Pre93, Tor99). Bij een dergelijke variant bestaat ook zonder aminoglycoside-gebruik een verhoogde kans op doofheid; door gebruik van het geneesmiddel neemt die kans toe. Er is hier geen duidelijke grens te trekken tussen een farmacogenetisch effect en het optreden van een erfelijke ziekte.

In het voorgaande zijn de enzymen die de omzetting verzorgen en de eiwitten waarop medicijnen een effect uitoefenen, afzonderlijk besproken. Bij aanwezigheid van polymorfismes kan echter in het bijzonder een ongewenst gevolg van medicijngebruik ontstaan, als zich bij een patiënt een combinatie voordoet van langzaam metabolisme en gevoeligheid voor bijwerkingen (Eva99). Terwijl patiënten met uitsluitend een langzame omzetting eerder dan anderen een werkzame concentratie van het medicijn in het bloed opbouwen, kan dat voor de patiënt die ook een dergelijke gevoeligheid bezit juist een nadeel zijn. Sommige onderzoekers verwachten dan ook dat in de nabije toekomst toediening van bepaalde farmaca slechts na bepaling van diverse relevante DNA-polymorfismes plaats zal vinden (Eva99, Goo99).

Implicaties voor de psychiatrie en de oncologie

Farmacogenetische kennis is van belang voor vrijwel elke categorie patiënten, maar speelt in het bijzonder een rol in de psychiatrie en de oncologie. In de psychiatrie worden veel medicijnen toegepast waarvan pas na geruime tijd duidelijk wordt of zij de patiënt in kwestie baat brengen. In sommige gevallen, zoals bij de antipsychotica, is de kans op bijwerkingen betrekkelijk groot. De diagnostiek geeft veelal weinig aanknopingspunten om in het individuele geval het effect van een geneesmiddel te voorspellen. Het zou derhalve in de psychiatrie van relatief grote betekenis zijn als op grond van een genetisch profiel de uitwerking beter ingeschat kan worden. In de oncologie is de ernst van de bijwerkingen van verscheidene cytostatica een reden om farmacogenetische analyses uit te voeren. Veel middelen zijn sterk toxisch voor tumorcellen, maar weinig specifiek. Daardoor kan, indien bij een langzaam metabolisme een hoge concentratie in het lichaam wordt bereikt, veel schade in normale cellen optreden.

Overigens zijn in vrijwel ieder medisch specialisme relevante farmacogenetische voorbeelden te vinden. Zo zijn erfelijke variaties belangrijk voor het gebruik van de astmamiddelen salbutamol en zileuton, de remmers enalapril, lisinopril en captopril van het *angiotensine-converting enzyme* (ACE), en het antidiabeticum tolbutamide (Ess96, Eva99). De effectiviteit van salbutamol bij astma kan variëren door verschillen in het doeleiwit; daardoor zijn verschillende doseringen nodig om een zelfde effect te bereiken (Lim99). Het gebruik van zileuton leidt tot leverschade bij drie procent van de behandelde patiënten; momenteel vindt onderzoek plaats naar de genetische basis van die bijwerking (Sti98). De farmacogenetica van ACE-remmers wordt onderzocht om antihypertensieve therapie te kunnen optimaliseren (Kle97, Mat98, Oka99, Pin99). De bloedspiegel

van het antidiabeticum tolbutamide kan interindividueel variëren door erfelijk bepaalde verschillen in omzettingssnelheid (Bha97, Kid99).

4.1 Antidepressiva en antipsychotica

Antidepressiva en antipsychotica zijn veel gebruikte medicijnen, mede omdat de betrokken aandoeningen veelal een chronisch beloop hebben. De antidepressiva zijn te onderscheiden in tricyclische middelen, serotonine-heropnameremmers en andere middelen. Deze geneesmiddelen verschillen betrekkelijk weinig in werkzaamheid, maar wel in bijwerkingen. De antipsychotica zijn te verdelen in klassieke en atypische middelen. Antidepressiva en antipsychotica vertonen diverse overeenkomsten. Bij patiënten met ernstige depressie wordt aanbevolen te beginnen met de tricyclische middelen, en bij niet-affectieve psychoses met klassieke antipsychotica (NHG94, NVP98). Als na verloop van tijd de therapie niet aanslaat, dient de dosis verhoogd te worden. Zoals vermeld in 2.1, leidt genetische variatie in de enzymen CYP2D6 en CYP2C19 tot verschillen in omzettingssnelheid van diverse tricyclische antidepressiva. Het eerstgenoemde enzym is ook van belang voor de omzetting van klassieke antipsychotica (Tou98a, Fan99, Fjo99, Som99). Blijft ook bij een verhoogde dosering het gewenste effect uit, dan wordt overgestapt op andere middelen (serotonine-heropnameremmers respectievelijk atypische antipsychotica). Hetzelfde gebeurt indien bepaalde bijwerkingen optreden, zoals tardieve dyskinesie (een bewegingsstoornis) bij gebruik van antipsychotica.

Bij sommige patiënten is het overstappen op andere middelen echter niet effectief. Ook kunnen opnieuw diverse bijwerkingen optreden. Bij de serotonine-heropnameremmers is het eerder genoemde serotonine-transporteiwit van belang voor de werkzaamheid. Door verschil in de promotor van het betreffende gen ontstaat verschil in de respons op behandeling (Sme98, Kim00). Bij de atypische antipsychotica is het aanslaan van de therapie mede afhankelijk van het genotype van de serotonine-receptor 5HT2A (Arr98, Joo99). De snelheid waarmee bijvoorbeeld clozapine omgezet wordt, kan aanzienlijk variëren (Ben98). De bijwerking tardieve dyskinesie doet zich in het bijzonder voor bij patiënten met een bepaalde genetische vorm van de dopamine D3-receptor (Ste97).

Een potentieel levensbedreigende bijwerking van het atypische antipsychoticum clozapine is agranulocytose (verlies van witte bloedcellen). Bij gebruik van dat middel is daarom veelvuldig bloedonderzoek nodig. De kans op agranulocytose is geassocieerd met een nog onbekend gen in het HLA-gebied (Cor95). Bepaling van een genetisch profiel voordat bij een patiënt begonnen wordt met de toediening van antidepressiva of antipsychotica zou derhalve in bepaalde gevallen een adequate behandeling kunnen bespoedigen en sommige bijwerkingen kunnen voorkomen. Voor een analyse van de kosten en baten is, behalve de prijs van de DNA-test en het prijsverschil tussen de betreffende mid-

delen, vooral van belang hoeveel tijdswinst geboekt kan worden en hoe daardoor de kwaliteit van leven wordt beïnvloed.

Ook andere middelen die in de psychiatrie worden toegepast, zijn onderworpen aan farmacogenetisch onderzoek. Zo is bijvoorbeeld bij een analyse van het gebruik van methylfenidaat door patiënten met *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD), een verband gevonden tussen een bepaald polymorfisme in het gen voor de dopaminetransporter en de respons op het middel (Win99). Het aantal patiënten dat onderzocht is, is echter te klein om dienaangaande definitieve conclusies te kunnen trekken.

In de pers zijn de mogelijke resultaten van farmacogenetisch onderzoek op uiteenlopende wijze voorgesteld; de vaak optimistische beschrijving is bijvoorbeeld als volgt (Sch98b):

The doctor diagnoses severe depression and says reassuringly, "Now we'll just test your DNA to see what meds will work best for you," as he reaches over and plucks a hair from her head. "When we get the results this afternoon, I'll call in a prescription and you'll soon be feeling better." For the first in a long time, she smiles hopefully.

De farmacotherapie met antidepressiva en antipsychotica is echter ook bij een optimale instelling niet voor iedere patiënt effectief. Naast verbetering door gebruik van de huidige farmacogenetische kennis is dan ook de ontwikkeling van nieuwe farmaca gewenst.

4.2 Antitumormiddelen

Bij gebruik van oncolytica (cytostatica) treden vaak bijwerkingen op, die mede afhankelijk zijn van erfelijke aanleg. Ook ontstaan in tumorweefsel nieuwe DNA-varianten die van belang zijn voor de keuze van de te gebruiken middelen.

Een klassiek farmacogenetisch voorbeeld in de oncologie betreft het enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT). Zoals vermeld in hoofdstuk 3, zijn van TPMT varianten bekend met een verminderde activiteit. Mercaptopurine, dat wordt toegepast bij bepaalde leukemieën, wordt door TPMT omgezet. Evenals bij het gebruik van azathioprine en andere thiopurinederivaten, ontstaat bij lage activiteit van het enzym uit mercaptopurine een hoge concentratie van het toxische thioguanine, waardoor onder andere beenmergsuppressie op kan treden (Lar98, Iye98a). Bij gebruik van mercaptopurine wordt dan ook aanbevolen de bloedspiegel van de omzettingsproducten te controleren (Kry99). In de Mayo Clinic in de VS worden ongeveer duizend bepalingen per jaar uitgevoerd om het type TPMT vast te stellen.

Een meer recent voorbeeld is het cytostaticum irinotecan. Het wordt door esterases omgezet in het actieve product SN-38, waarvan de werking berust op de remming van het topo-isomerase I. Door aanhechting van een glucuronzuurgroep door het fase II-en-

zym UGT1A1 (zie hoofdstuk 3) wordt SN-38 gemetaboliseerd. De verschillende genetische varianten van het *UGT1A1* leiden tot aanzienlijke verschillen in de omzettingssnelheid van SN-38 (Iye98b, Iye99). Die verschillen worden ondermeer veroorzaakt door variatie in de promotor van het gen, zoals bij het syndroom van Gilbert dat bij ongeveer zes procent van de bevolking voorkomt (Bos95, Hal99). De betrokkenen lopen daardoor een verhoogde kans op toxische effecten van SN-38.

Mitomycine C is een oncolyticum dat wordt toegepast bij patiënten met blaaskanker. Het enzym NAD(P)H-quinonoxidase (een fase I-enzym, zie hoofdstuk 3), is nodig voor de activering van dit antitumormiddel. Een inactief allel van het enzym komt met frequenties van 0,16 en 0,49 voor onder blanken respectievelijk Chinezen (Gae98). Op grond daarvan zijn in die groepen 2,5 respectievelijk 24 procent homozygoten (dragers van twee dezelfde, in dit geval inactieve, allelen) te verwachten, waarbij de therapie met mitomycine C niet aanslaat.

Dihydropyrimidine-dehydrogenase is een enzym dat van belang is bij de behandeling met het antimetabooliet 5-fluorouracil. Het wordt toegepast bij colon- en rectumcarcinomen, en de toxiciteit van het middel is sterk afhankelijk van de activiteit van dat enzym. Bij een volledig ontbreken van activiteit, zoals het geval is bij een bepaalde erfelijke stofwisselingsziekte, geven lage doseringen al ernstige bijwerkingen (Dia88). De grote verschillen in bijwerking van 5-fluorouracil lijken dan ook mede afhankelijk te zijn van de aanzienlijke variatie in de activiteit van het genoemde enzym (Iye98a, Luz93). Er wordt onderzoek uitgevoerd naar mogelijke genetische oorzaken van die activiteitsverschillen (Sti98). Tevens vindt onderzoek plaats naar middelen met een soortgelijke werking, maar zonder de toxiciteit van het 5-fluorouracil (Dia99). Een andere mogelijkheid om verschil in effect van 5-fluorouracil tegen te gaan bestaat uit de ontwikkeling van antimetaboliëten die het thymidylaatsynthase remmen (Dan99); ook voor dat enzym zijn echter genetische polymorfismes bekend (Mar99a).

Verscheidene andere genen staan eveneens in de belangstelling van farmacogenetische onderzoekers, onder andere het gen voor het aromatase (een enzym uit de CYP-familie) dat door diverse middelen tegen borstkanker wordt geremd, en van het gen voor de androgeenreceptor in verband met de anti-androgene werking van bijvoorbeeld bicalutamide bij de behandeling van prostaatkanker, Eva99).

Het blijkt steeds vaker mogelijk te zijn effect en bijwerkingen van oncolytica te voorspellen. Naar verwachting zal de ontrafeling van het menselijk genoom ertoe leiden dat die voorspellingen routine zullen worden (Col99c):

Drugs such as those for cancer will routinely be matched to a patient's likely response, as predicted by molecular fingerprinting.

De voorspellers lijken hierbij in de eerste plaats aan het geërfde DNA te denken. Waarschijnlijk is echter een ander type onderzoek, dat zijdelings met de farmacogenetica te maken heeft, van groter belang. Het betreft verscheidene genen in het tumorweefsel waarin — soms aanzienlijke — veranderingen optreden. Die veranderingen zijn belangrijk voor de aard van de tumor, en daarmee voor de behandeling en de prognose. Een voorbeeld is de eventuele amplificatie in het borstkankerweefsel van het gen voor de HER2-receptor. Is die amplificatie opgetreden, dan is er mogelijk een gunstig effect van een behandeling met antilichamen tegen die receptor. Ook bij remmers van het topo-isomerase I, zoals camptothecin en het eerder genoemde irinotecan, kunnen door bepaalde genetische veranderingen in het isomerase belangrijke verschillen in het effect optreden (Tam91, Pon99). Voor de prognose van colon- en rectumcarcinomen kunnen veranderingen in een reeks genen worden onderzocht, en in sommige gevallen kan de therapie daarbij worden aangepast (Mc199, Mid00).

Het is aannemelijk dat het intensieve onderzoek naar de veranderingen in het DNA bij het optreden van tumoren stimulerend zal zijn voor de ontwikkeling van oncolytica. De individuele variatie in het geërfde genetische materiaal is hierbij van minder direct belang. Weliswaar wordt het ontstaan van tumoren in aanzienlijke mate door de erfelijke aanleg beïnvloed, maar de therapiekeuze zal primair door de grote afwijkingen in het tumorweefsel worden bepaald.

Uit het voorgaande lijkt aannemelijk dat meer kennis van de genen die van belang zijn voor de verschillen in bijwerkingen en van de genetische veranderingen in tumoren, zal leiden tot de ontwikkeling van nieuwe cytostatica en tot uitbreiding van het aantal DNA-tests voor de geschiktheid van die middelen in individuele gevallen.

Consequenties voor verzekeraarbaarheid en aanstellingen

Een belangrijk maatschappelijk vraagstuk is dat de farmacogenetische gegevens mogelijk consequenties inhouden voor de verzekeraarbaarheid en voor aanstellingen in bepaalde functies. Die gegevens zouden kunnen wijzen op een subklinische afwijking of een verhoogde gevoeligheid voor bepaalde stoffen. Het is onderdeel van het algemene vraagstuk van het gebruik en de privacy van genetische gegevens.

Ten aanzien van gegevens die gebruikt worden om na te gaan of een voor te schrijven geneesmiddel bijwerkingen zal opleveren, lijken bijzondere voorzorgsmaatregelen wellicht overbodig. Door de bepaling van de betreffende genetische variatie kan de medicatie doelmatiger plaatsvinden en de betrokken gegevens hebben in de regel minder implicaties dan de voorspellingen over monogenetische ziekten. Er zijn echter situaties mogelijk waarin die gegevens wel een probleem kunnen opleveren. Een eerste mogelijkheid is dat uit een bepaling blijkt dat een patiënt op dure medicijnen is aangewezen. Zeker indien het een chronisch gebruik betreft, heeft dat aanzienlijke financiële consequenties. Er dient op te worden toegezien dat de verzekeraarbaarheid hierdoor niet verandert, in het bijzonder indien verzekeraars meer invloed krijgen op de te verstrekken middelen. Een tweede mogelijkheid is dat sommige gegevens in de toekomst bruikbaar blijken te zijn voor de voorspelling van risico's op multifactoriële aandoeningen. Voorbeelden van dergelijke mogelijkheden zijn beschikbaar: varianten van *NAT1*, *NAT2*, *CYP2* en het gen voor glutathiontransferase zijn door sommige onderzoekers in verband gebracht met bepaalde vormen van kanker (Rob96, Neb97, Har97, Sch98a, Hen99, Omi99c, Bro00). Bij een polymorfisme van het NADP(H)-quinonoxidase, genoemd in hoofdstuk 4.2 in verband met het antitumormiddel mitomycine C, is tevens een verhoogde kans op leuke-

mieën en een bepaalde soort nierstenen beschreven (Sch98c, Lar99). Bij de bèta2-adrenerge receptor bestaan polymorfismes die de effectiviteit van middelen tegen astma beïnvloeden (Hal95, Lig00). Dergelijke polymorfismes kunnen echter ook geassocieerd zijn met andere verschijnselen, bijvoorbeeld obesitas (Lar97). De bepaling van een genotype, voor optimale behandeling, kan in zulke situaties de verhoogde kans op een ziekte aan het licht brengen.

Verder onderzoek zal waarschijnlijk veel meer van dergelijke associaties opleveren. De enzymen die geneesmiddelen omzetten, zijn tevens betrokken bij de omzetting van andere lichaamsvreemde stoffen. Onder die stoffen bevinden zich ook toxische verbindingen, waarbij verschillen in omzetting verschillende gezondheidsrisico's opleveren. De eiwitten die als doel van een bepaald medicijn dienen, hebben uiteenlopende functies. Variatie in die eiwitten kan resulteren in bijwerkingen van medicijnen, maar uiteraard ook in gevoeligheid voor bepaalde ziekten. Zo zijn bijvoorbeeld de receptoren waarop antidepressiva en antipsychotica aangrijpen, mogelijk van belang voor de kans op psychische aandoeningen (Pro95, Odo99, Sch99). Het is daarom belangrijk dat er duidelijke regels zijn voor het gebruik van (farmaco)genetische gegevens.

In diverse landen is de plaats van erfelijke gegevens bij het afsluiten van verzekeringen onvoldoende geregeld. Voorspellingen op grond van (farmaco)genetische gegevens kunnen leiden tot belangenconflicten tussen verzekerden en verzekeringsmaatschappijen, en tussen verzekerden onderling. Zo is met betrekking tot farmacogenetisch onderzoek gewaarschuwd voor de mogelijkheid dat verzekeraars mensen met een bepaald DNA-profiel slechts onder voorwaarden zouden willen verzekeren (Sti98). Een problematische situatie ten aanzien van genetische gegevens bij verzekeringen blijkt onder andere te bestaan in het Verenigd Koninkrijk. Hoewel aangenomen werd dat er een moratorium op het gebruik van gegevens uit DNA-onderzoek bestond, zijn door verzekeringsmaatschappijen op basis van die gegevens extra premies gevraagd (Dic99). Die toeslagen zullen overigens, in afwachting van de voorstellen van de *Genetics and Insurance Committee*, voorlopig worden gerestitueerd.

Een eenvoudige oplossing voor deze belangenconflicten lijkt niet voorhanden te zijn. Enerzijds dient te worden voorkomen dat ongerechtvaardigde uitsluiting optreedt van mensen op grond van hun genetische constitutie (Wer99):

Van belang in dit verband is een adequate bescherming van persoonlijke medisch-genetische gegevens in het maatschappelijk verkeer, vooral bij het afsluiten van particuliere levensverzekeringen, individuele arbeidsongeschiktheids- en pensioenverzekeringen, en bij de toegang tot werk.

Anderzijds achten verzekeringsmaatschappijen het ongewenst dat selectie optreedt, dat wil zeggen het afsluiten van verzekeringen op basis van verhoogde risico's die slechts aan de te verzekeren personen bekend zijn. Een genetisch profiel zou bijvoorbeeld een

kans op vroegtijdige arbeidsongeschiktheid aan het licht kunnen brengen. Indien vervolgens de betrokkenen daarvoor een extra verzekering afsluiten, kan een problematische situatie ontstaan. De belangen van de overige verzekerden zijn daarbij ook in het geding. Met alleen een adequate bescherming van genetische gegevens is dat belangenconflict niet opgelost.

De Raad van Europa heeft een verdrag inzake mensenrechten en geneeskunde aangenomen, met daarin de bepalingen (Cou96: Chapter IV, Article 12):

Tests which are predictive of genetic diseases or which serve either to identify the subject as a carrier of a gene responsible for a disease or to detect a genetic predisposition or susceptibility to a disease may be performed only for health purposes or for scientific research linked to health purposes, and subject to appropriate genetic counselling.

In de Verenigde Staten is de *Genetic Nondiscrimination in Health Insurance and Employment Act* van kracht. Op grond van die wet mag genetische informatie niet voor het afsluiten van ziektekostenverzekeringen en voor het aannemen, bevorderen en ontslaan van personeel worden gebruikt.

In Nederland zijn bij wet beperkingen gesteld aan medische keuringen voor aanstellingen en arbeidsongeschiktheids-, pensioen- en levensverzekeringen (Wmk97). Gegevens uit onderzoek naar een onbehandelbare, ernstige ziekte die nog niet manifest is, mogen volgens de wet niet voor die keuringen gebruikt worden. Ook is er een moratorium op het gebruik van gegevens die verkregen zijn uit erfelijkheidsonderzoek (Poo99). Het betreft onderzoek door of via een arts op chromosomaal of DNA-niveau naar erfelijke eigenschappen. Meewerken aan dergelijk onderzoek is geen voorwaarde voor het afsluiten van een verzekering. Het moratorium geldt voor onbepaalde tijd met een opzegtermijn van twee jaar. In de wet en het moratorium zijn uitzonderingen gemaakt voor verzekeringen met hoge uitkeringen. Het is echter de vraag of de wet op de medische keuringen in de praktijk voldoende wordt nageleefd (Hel99). Op kleine schaal is onderzoek verricht naar eventuele moeilijkheden bij het afsluiten van verzekeringen door mensen met familiale hypercholesterolemie. Bij ongeveer een op de drie onderzochte personen zijn daarbij problemen gebleken, die vrijwel alle betrekking hadden op levensverzekeringen voor bedragen beneden de wettelijke grens (Maa00). Onduidelijkheid kan onder meer ontstaan als een erfelijke eigenschap zowel op DNA-niveau als aan de hand van een genproduct (een eiwit of een metaboliet) kan worden bepaald.

Voorts zijn medische keuringen volgens de wet toegestaan indien aan de vervulling van een bepaalde functie bijzondere medische eisen zijn verbonden. Voor het farmacogenetisch onderzoek is dat relevant, vanwege de mogelijkheid dat voor bepaalde banen, zoals in schilderbedrijven en de chemische industrie, mensen met een bepaald DNA-profiel

een verhoogde ziektekans hebben. Het zonder meer verbieden van het gebruik van genetische gegevens is niet adequaat, omdat benutting van die kennis gezondheidsschade zou kunnen voorkomen. Het is onduidelijk hoe gehandeld dient te worden als een verhoogde ziektekans blijkt uit een DNA-test bij reeds in dienst zijnde werknemers. Nadere regelgeving inzake bovengenoemde problemen met betrekking tot verzekeringen en aanstellingen is gewenst, bijvoorbeeld via een onafhankelijke commissie, zoals de *Genetics and Insurance Committee* in het Verenigd Koninkrijk.

In adviezen van de Gezondheidsraad is al eerder gepleit voor nadere regelgeving met betrekking tot erfelijkheidsonderzoek (GR89, GR94, GR98, GR99). Het advies uit 1989, over mogelijke gevolgen voor toegang tot de arbeidsmarkt, is deels in de wetgeving inzake medische keuringen verwerkt. In adviezen over (niet-somatisch) DNA-onderzoek — hetzij als screening, hetzij in het kader van patiënt-gebonden diagnostiek — is opgemerkt dat dergelijk onderzoek onder de huidige regeling voorbehouden is aan de klinisch-genetische centra. DNA-bepalingen dienen, aldus de Gezondheidsraad, slechts onder de verantwoordelijkheid van die centra te vallen, als zij verricht worden ten behoeve van erfelijkheidsadvisering (GR98, GR99). De uitbreiding van het DNA-onderzoek — niet alleen met betrekking tot de farmacogenetica maar ook voor uiteenlopende diagnostiek waaraan geen erfelijkheidsadvisering is gekoppeld — maakt het nodig dat voor de uitvoering van dat onderzoek nadere regels gesteld worden.

Ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen

De toenemende farmacogenetische kennis heeft belangrijke implicaties voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Veel meer dan tot nu toe zal rekening worden gehouden met individuele verschillen tussen patiënten (Kle98, Emi00). Er zijn steeds meer mogelijkheden om (nieuwe) medicijnen te testen op de omzettingen door diverse enzymsystemen en de interactie met polymorfe eiwitten. Voor een beperkt aantal erfelijke verschillen wordt door de farmaceutische industrie systematisch getest welke effecten bij nieuwe medicijnen te verwachten zijn. In het bijzonder voor polymorfe enzymen, zoals uit de CYP-superfamilie, zijn geautomatiseerde bepalingen ontwikkeld (Moo99). Indien op grond van de farmacogenetische gegevens te verwachten is dat patiënten uiteenlopende reacties op een te ontwikkelen middel zullen vertonen, kan in een vroeg stadium besloten worden om over te stappen naar andere stoffen. De laboratoriumkosten ter verkrijging van die gegevens zijn gering ten opzichte van de totale kosten van de introductie van een geneesmiddel. Sommige onderzoekers verwachten dan ook dat zowel de tijdsduur als de kosten van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen kunnen worden teruggedrongen (Zuh98). Anders geformuleerd (Sch98b):

“If we could identify who will strongly benefit [from a drug], we could promote it to a defined segment of the population; that should also make it easier to show it’s safe and effective,” says Brian Spear, director of pharmacogenetics at Abbott Laboratories in North Chicago.

De mogelijkheid om polymorfe eiwitten te onderzoeken neemt toe doordat het aantal bekende polymorfismes sterk groeit. De meest onderzochte polymorfismes zijn de *single*

nucleotide polymorphisms of snp's, waarvan er nu enkele duizenden bekend zijn. In het kader van het *human genome project* zullen, zoals opgemerkt in hoofdstuk 1, ongeveer 100 000 snp's worden bepaald met behulp van een DNA-bank van 450 verschillende monsters (Col97). Tevens zullen door een consortium van tien grote farmaceutische industrieën, met subsidie van de Wellcome Trust, 300 000 snp's worden opgezocht (waarvan ongeveer de helft in kaart gebracht wordt, Mar99b). Het overgrote deel van de snp's betreft overigens niet-coderend DNA; het belang daarvan ligt in de mogelijkheid om associaties met ziekten te bepalen.

Het directe belang voor de farmacogenetica is gelegen in de polymorfismes die tot verandering in de eiwitsamenstelling leiden, hetgeen bij minder dan vijf procent van de snp's het geval is. Desondanks is aannemelijk dat het aantal bekende polymorfismes die voor de farmacogenetica relevant zijn, sterk zal stijgen. Voor de farmaceutische industrie is tevens van belang dat door toepassing van farmacogenetische kennis mogelijk voordeel is te behalen op de markt voor farmaceutische producten. Deze markt is complex en het is moeilijk om een nieuw product een duidelijk gezicht te geven; genetische profilering kan de concurrentiepositie versterken (Hou98). Sommigen verwachten op basis van deze ontwikkelingen een tamelijk vérgaande verandering; een medewerker van een groot farmaceutisch bedrijf verklaarde in een interview (Volkskrant 6-2-99):

Binnen tien jaar stapt de farmaceutische industrie over van het verkopen van geneesmiddelen met één algemene bijsluiters op het verkopen van genetische informatie en genetische diagnostiek in combinatie met een passend geneesmiddel voor iedere patiënt.

Hoe snel deze ontwikkelingen zich zullen voltrekken, is moeilijk te voorspellen. Tegenover de optimistische geluiden staan ook waarschuwingen dat het ontwikkelen van nieuwe farmaca minder aantrekkelijk zou worden (Lar98). De patiëntenpopulatie raakt door toepassing van de farmacogenetische kennis in steeds kleinere segmenten verdeeld, zodat een massaal '*orphan drug syndrome*' op zou kunnen treden. Ook de extra kosten die voor het testen van de effecten van genetische variatie in de patiëntenpopulatie gemaakt zouden moeten worden, kunnen een belemmering vormen voor de ontwikkeling van farmaca (Coh98). In het bijzonder is dit het geval indien commissies ter beoordeling van geneesmiddelen — zoals de *Food and Drug Administration* en de *European Medicine Evaluation Agency* — deze tests in ruime mate gaan vereisen. Een dergelijke eis zou zich overigens kunnen beperken tot de *clinical trials* waarin het geneesmiddel wordt getest. Het lijkt echter aannemelijk dat de eerder genoemde voordelen deze bezwaren ruimschoots zullen overtreffen.

Het is van belang om in aanmerking te nemen dat ook anderszins de mogelijkheden om nieuwe farmaca te ontwikkelen zeer sterk toenemen. Door de toepassing van *combinatorial chemistry* — methodes om grote reeksen van stoffen te synthetiseren — kan

sneller nagegaan worden welke stoffen farmacologisch interessant zijn (Eic95, Bur97). Het bepalen van DNA-sequenties heeft daarvoor een veel groter aantal aanknopingspunten opgeleverd. Tot voor kort was slechts van enige honderden eiwitten de samenstelling bekend. Door de opheldering van het menselijk genoom, is dat aantal toegenomen tot tienduizenden.

Voorlichting aan patiënten

Patiënten dienen voorlichting te krijgen over bij hen te verrichten (poli)klinisch onderzoek. Die voorlichting verdient in het bijzonder aandacht als misverstanden dreigen, zoals bij genetische aspecten nogal eens het geval is. Het doel en de reikwijdte van farmacogenetische bepalingen kunnen op diverse wijzen verkeerd worden geïnterpreteerd.

Publicaties in de media kunnen de indruk wekken dat de oorzaak van een ziekte vrijwel steeds gelegen is in een gen. De farmacogenetische bepaling zou als bevestiging van die perceptie kunnen fungeren. Bij patiënten kan de gedachte aan een ‘genenpaspoort’ rijzen, dat het mogelijk zou maken allerlei ziekten met zekerheid te voorspellen. Ook kan bij patiënten het misverstand bestaan dat uit de resultaten van de bepaling het effect van het geneesmiddel af te lezen is. In het bijzonder indien die bepalingen nieuw zijn voor de patiënt, dient aandacht geschonken te worden aan het mogelijk optreden van dergelijke misverstanden.

Met betrekking tot de patiëntenvoorlichting is er een verschil tussen onderzoek in het kader van de patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek. Bij de patiëntenzorg gaat het farmacogenetisch onderzoek om de vragen ‘welk geneesmiddel is het meest geschikt gezien de erfelijke aanleg’, en ‘hoeveel moet met het oog op die aanleg worden voorgeschreven’. Met het oog op voornoemde misverstanden verdient het overweging te vermelden dat de resultaten niet bruikbaar zijn voor de diagnose, en geen uitsluitel geven over de prognose (Ros00). Voorts moet in de voorlichting duidelijk vermeld zijn dat de genetische gegevens vertrouwelijk zijn. Voor de geheimhouding van die gegevens is vaak van belang dat deze ook voor familieleden relevant kunnen zijn. In sommige gevallen dient

overleg met de patiënt en de klinisch-geneticus te worden gevoerd over de wenselijkheid diens familieleden te informeren.

Het voorgaande betreft (poli)klinisch onderzoek: de gegevens zijn verkregen naar aanleiding van een hulpvraag van de patiënt. Bij wetenschappelijk genetisch onderzoek zijn de gegevens echter experimenteel en is de klinische betekenis niet steeds duidelijk. Mede omdat niet alle toekomstige implicaties van wetenschappelijk onderzoek in het *informed consent* kunnen zijn vermeld, bepleiten sommige onderzoekers dat de resultaten niet zonder meer in het medisch dossier van de betrokkenen worden opgenomen. De *Privacy Workshop Planning Subcommittee* van het *National Action Plan on Breast Cancer* in de VS stelt voor genetische gegevens uit wetenschappelijk onderzoek een aparte wettelijke status te geven, en de mogelijkheid te scheppen dat deelnemers aan wetenschappelijk onderzoek niet op de hoogte worden gesteld van resultaten als de betekenis van die resultaten onduidelijk is en de deelnemers er geen baat bij hebben (Ful99). Hierbij is overwogen dat soms ook de onderzoeker de implicaties van onderzoek niet altijd juist inschat, en dat voor de onderzochte personen de informatie onnodig belastend kan zijn. Het is een taak van de medisch-ethische commissies die in Nederland wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de genetica beoordelen, om in de overwegingen te betrekken of de (toekomstige) patiënt gebaat is bij kennis van de onderzoeksresultaten, en of het opnemen van gegevens in medische dossiers adequaat is geregeld.

Literatuur

-
- Aff99 www.affymetrix.com/products/cyp450_assay.
- Ait99 Aitkins GP, Christopher PD, Kesteven PJL, e.a. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717-9.
- Alv90 Alvan G, Bechtel P, Iselius L, e.a. Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 533-7.
- And92 Anderson T, Regardh C, Lou Y, e.a. Polymorphic hydroxylation of S-mephenytoin and omeprazole metabolism in Caucasian and Chinese subjects. *Pharmacogenetics* 1992; 2: 25-31.
- Arr98 Arranz MJ, Munro J, Sham P, e.a. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998; 32: 93-9.
- Bad95 Badawi AF, Hirvonen A, Bell DA, e.a. Role of aromatic amine acyltransferases, NAT1 and NAT2, in carcinogen-DNA adduct formation in the human urinary bladder. *Cancer Res* 1995; 55: 5230-7.
- Bae99 Baede-van Dijk PA, Graeff PA de, Lekkerkerker JFF. De rol van cytochrom-P450-enzymen bij genesmiddeleninteracties. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 2607-11.
- Bai98 Bailey DS, Bondar A, Furness LM. Pharmacogenomics - it's not just pharmacogenetics. *Curr Opin Biotechnol* 1998; 9: 595-601.
- Bel95 Bell DA, Stephens EA, Castranio T, e.a. Polyadenylation polymorphisms in the acetyltransferase 1 gene (NAT1) increases risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 3537-42.
- Bha97 Bhasker CR, Miners JO, Coulter S, e.a. Allelic and functional variability of cytochrome P450 2C9. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 51-8.
- Ben98 Bender S, Eap CB. Very high cytochrome P4501A2 activity and nonresponse to clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1048-50.
-

- Ber98 Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1998; 32: 210-58.
- Bla98 Black AJ, McLeod HL, Capell HA, e.a. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 716-8.
- Bos95 Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, e.a. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 1171-5.
- Bro00 Brockton N, Little J, Sharp L, e.a. N-acetyltransferase polymorphisms and colorectal cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 846-61.
- Bur97 Burbaum JJ, Sigal NH. New technologies for high-throughput screening. *Curr Opin Chem Biol* 1997; 1: 72-8.
- Cas95 Cascorbi I, Drakoulis N, Brockmoller J, e.a. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated Caucasian individuals: correlation with phenotypic activity. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 581-92.
- Cha99 Chang GW, Kam PC. The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. *Anaesthesia* 1999; 54: 42-50.
- Coh98 Cohen J. Developing prescriptions with a personal touch. *Science* 1998; 275: 776.
- Col97 Collins FS, Guyer MS, Chakravarti A. Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science* 1997; 278: 1580-1.
- Col98 Collins FS, Patrinos A, Jordan E, e.a. New goals for the U.S. human genome project: 1998-2003. *Science* 1998; 282: 682-9.
- Col99a Collie-Duguid ES, Pritchard SC, Powrie RH, e.a. The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 37-42.
- Col99b Collins FS. Genetics: an explosion of knowledge is transforming clinical practice. *Geriatrics* 1999; 54: 41-7.
- Col99c Collins FS, Jegalian KG. Deciphering the code of life. *Sci Amer* 1999; (December): 50-5.
- Cor95 Corzo D, Yunis JJ, Salazar M, e.a. The major histocompatibility complex region marked by HSP70-1 and HSP70-2 variants is associated with clozapine-induced agranulocytosis in two different ethnic groups. *Blood* 1995; 86: 3835-40.
- Cou96 Council of Europe. Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine. Brussels: Council of Europe, 1996.
- Cou98 Cournoyr B, Watanabe S, Vivian A. A tellurite-resistance genetic determinant from phytopathogenic pseudomonads encodes a thiopurine methyltransferase: evidence of a widely-conserved family of methyltransferases. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1397: 161-7.
- Cri91 Cribb AE, Grant DM, Miller MA, e.a. Expression of monomorphic arylamine N-acetyltransferase (NAT1) in human leukocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 1241-6.
- Dan99 Danenberg PV, Malli H, Swenson S. Thymidylate synthase inhibitors. *Semin Oncol* 1999; 26: 621-31.
- Den62 Denborough MA, Lovell RRH. Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 1960; ii: 45.
- Den98 Denborough MA. Malignant hyperthermia. *Lancet* 1998; 352: 1131-6.
-

- Des91 Desmeules J, Gascon MP, Dayer P, e.a. Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol*1991; 41; 23-6.
- Dia88 Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JT. Familial deficiency dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyridinemia and severe 5-fluoroacil-induced toxicity. *J Clin Invest* 1988; 81: 47-51.
- Dia99 Diasio RB. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase inhibition. *Oncology* 1999; 13(supl): 17-21.
- Dic99 Dickson DD. British insurers continue with genetic tests. *Nature Med* 1999; 5: 974.
- Dor82 Doran JW. Microorganisms and the biological cycling of selenium. *Adv Microbiol Ecol* 1982; 6: 1-32.
- Dra99 Drazen JM, Yandava CN, Dube L, e.a. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nature Genet* 1999; 22: 168-70.
- Eic95 Eichler J, Houghton RA. Generation and utilization of synthetic combinatorial libraries. *Mol Med Today* 1995;174-80.
- Emi00 Emilien G, Ponchon M, Caldas C, e.a. Impact of genomics on drug discovery and clinical medicine. *QJ Med* 2000; 93: 391-423.
- Ess96 van Ess GG, Rensma PL, de Zeeuw D, e.a. Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. *Lancet* 1996; 347: 94-5.
- Eva60 Evans DAP, Manley KA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J* 1960; 2: 485-91.
- Eva99 Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*1999; 286: 487-91.
- Fan99 Fang J, Gorrod JW. Metabolism, pharmacogenetics, and metabolic drug-drug interactions of antipsychotic drugs. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19: 491-510.
- Far00 Farmacotherapeutisch Kompas 2000/2001. Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen. Amstelveen, 2000.
- Fjo99 Fjordside L, Jeppesen U, Eap CB, e.a. The stereoselective metabolism of fluoxetine in poor and extensive metabolizers of sparteine. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 55-60.
- Fuj91 Fujii J, Otsu K, Zorato F, e.a. Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science* 1991; 253: 448-51.
- Ful99 Fuller BP, Ellis Kahn MJ, Barr PA, e.a. Privacy in genetic research. *Science* 1999; 285: 1360-1.
- Fur98 Furuta T, Ohashi K, Kamata T, e.a. Effect of genetic differences in omeprazol metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1027-30.
- Gae98 Gaedigk AE, Tyndale RF, Jurima-Romet M, e.a. NAD(P)H:quinone oxidoreductase: polymorphisms and allele frequencies in Caucasian, Chinese and Canadian Indian and Inuit populations. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 305-13.
- Gil91 Gillard EF, Otsu K, Fujii J, e.a. A substitution of cysteine for arginine 614 in the ryanodine receptor is potentially causative of human malignant hyperthermia. *Genomics* 1991; 11: 751-5.
- Goo99 Goodfellow PN. Gen, genoom en genesmiddel. Over farmacogenomie en de belofte van betere medicijnen. *De anatomische les* 1999. Amsterdam: De Volkskrant Boekenfonds, 1999.
-

- GR89 Gezondheidsraad. Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij. Over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheidsdiagnostiek en gentherapie. Den Haag: Gezondheidsraad, 1989; publicatienr. 1989/31.
- GR94 Gezondheidsraad. Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatienr. 1994/22.
- GR98 Gezondheidsraad. DNA-diagnostiek. Den Haag: Gezondheidsraad, 1998; publicatienr. 1998/11.
- GR99 Gezondheidsraad. Klinisch-genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering. Nadere advisering voor een nieuwe planningsregeling. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatienr. 1999/07.
- Gra95 Gray IC, Nobile C, Murusu R, e.a. A 2.4 megabase physical map spanning the CYP2C gene cluster on chromosome 10q24. *Genomics* 1995; 28: 328-32.
- Gra97 Grant DM, Hughes NC, Janezic SA, e.a. Human acetyltransferase polymorphisms. *Mutat Res* 1997;12: 61-70.
- Hal95 Hall IP, Wheatley A, Wilding P, e.a. Association of glu27 beta2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* 1995; 345: 1213-4.
- Hal99 Hall D, Ybazeta G, Destro-Bisol G, e.a. Variability at the uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 promoter in human populations and primates. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 591-9.
- Har97 Harries LW, Stubbins Mj, Forman D, e.a. Identification of genetic polymorphisms at the glutathion-S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis* 1997; 18: 641-4.
- Hel99 Helpdesk Gezondheid, Werk en Verzekeringen. Rapportage 1998. Amsterdam: BPV&W, 1999.
- Hem99 He M, Korzekwa KR, Jones JP, e.a. Structural forms of phenprocoumon and warfarin that are metabolized at the active site of CYP2C9. *Arch Biochem Biophys Commun* 1999; 372: 16-28.
- Hen99 Henning S, Cascorbi I, Munchow B, e.a. Association of arylamine N-acetyltransferases NAT1 and NAT2 genotypes to laryngeal cancer risk. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 103-11.
- Her99 Herings RMC, Urquhart J, Leufkens HGM. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. *Lancet* 1999; 354: 127-8.
- Hoc52 Hockwald RS, Arnold J, Clayman CB, e.a. Toxicity of primaquine to negroes. *JAMA* 1952; 149: 1568-70.
- Hod98 Hodgson J, Marshall A. Pharmacogenomics: will the regulators approve? *Nature Biotechnol* 1998; 16: 243-6.
- Hou98 Housman D, Ledley FD. Why pharmacogenomics? Why now? *Nature Biotechnol* 1998; 16: 492-3.
- Iye98a Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1493-9.
- Iye98b Iyer L, King CD, Whittington PF, e.a. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J Clin Invest* 1998; 101: 847-54.
- Iye99 Iyer L, Hall D, Das S, e.a. Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 576-82.
- Idl79 Idle JR, Smith RL. Polymorphisms of oxidation at carbon centers of drugs and their clinical significance. *Drug Metab Rev* 1979; 9: 301-17.
-

- Joo99 Joobar R, Benkelfat C, Brisebois K, e.a. T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24: 141-6.
- Kal86 Kalow W. The genetic defect of mephenytoin hydroxylation. *Xenobiotica* 1986; 16: 379-89.
- Kid99 Kidd RS, Straugh AB, Meyer MC, e.a. Pharmacokinetics of chlorpheniramine, phenytoin, glipizide and nifedipine in an individual homozygous for the CYP2C9*3 allele. *Pharmacogenetics* 1999; 9:71-80.
- Kim00 Kim DK, LimSW, Lee S, e.a. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressants. *Neuroreport* 2000; 11: 215-9.
- Kle97 Kleij FGH van der, Navis GJ, Gansevoort RT, e.a. ACE polymorphism does not determine short-term renal response to ACE-inhibition in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (supl2): 42-6.
- Kle98 Kleyn P, Vesell ES. Genetic variation as a guide to drug development. *Science* 1998; 281: 1820-1.
- Kui98 Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, e.a. 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: 86-93.
- Kry99 Krynetski EY, Evans WE. Pharmacogenetics as a molecular basis for individualized drug therapy: the thiopurine S-methyltransferase paradigm. *Pharm Res* 1999; 16: 342-9.
- Lac96 Lachman HM, Papolos DF, Saito T, e.a. Human catechol O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243-50.
- Lar97 Large V, Hellstrom L, Reynisdottir S, e.a. Human beta2-adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered beta2-adrenoceptor function. *J Clin Invest* 1997; 100: 3005-13.
- Lar98 Larkin M. 'Personalised' drug therapy could be near. *Lancet* 1998; 351: 1937.
- Lar99 Larson RA, Wang Y, Banerjee M, e.a. Prevalence of the inactivating 609C>T polymorphism in the NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) gene in patients with primary and therapy-related myeloid leukemia. *Blood* 1999; 94: 803-7.
- Laz98 Lazarou J, Pomeranz JH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
- Len83 Lennard L, Rees CA, Lilleyman JS, e.a. Childhood leukaemia: a relationship between intracellular 6-mercaptopurine metabolism and neutropenia. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 359-63.
- Lig00 Liggett SB. The pharmacogenetics of beta2-adrenergic receptors: relevance to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(supl): 487-92.
- Lim99 Lima JL, Thomason DB, Mohamed MHM, e.a. Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on salbutamol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 519-25.
- Lin97 Linder MW, Prough RA, Valdes R. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997; 43: 254-66.
- Luz93 Lu Z, Zhang R, Diasio RB. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase - biochemical basis for familial pyridinemia and severe 5-fluorouracil toxicity. *J Clin Invest* 1988; 81: 47-51.
- Maa00 van Maarle M, Stouthard M, van Loosdrecht S, e.a. Genetische screening en verzekering. *Med Contact* 2000; 55: 360-2.
-

- Maa99 de Maat MP, Jukema JW, Ye S, e.a. Effect of the stromelysin-1 promoter on efficacy of pravastatin in coronary atherosclerosis and restenosis. *Am J Cardiol* 1999; 83: 852-6.
- Mac97 Mackenzie PI, Owens IS, Burchell, e.a. The UDP glycosyltransferase gene superfamily: recommended nomenclature update based on evolutionary divergence. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 255-69.
- Mam98 Mamiya K, Ieiri I, Shimamoto J, e.a. The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. *Epilepsia* 1998; 39: 1317-23.
- Mar97 Marez D, Legrand M, Sabbagh N, e.a. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution.
- Mar98 Martinelli I, Sacchi E, Landi G, e.a. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998; 338: 1793-7.
- Mar99a Marsh S, Collie-Duguid ES, Li T, e.a. Ethnic variation in the thymidylate synthase enhancer region polymorphism among Caucasian and Asian populations. *Genomics* 1999; 58: 310-2.
- Mar99b Marshall E. Drug firms to create public database of genetic mutations. *Science* 1999; 284: 406-7.
- Mat98 Materson BJ. Will angiotensin converting enzyme genotype, receptor mutation identification, and other miracles of molecular biology permit reduction of NNT? *Am J Hypertens* 1998; 11(supl): 138-42.
- Mcl99 McLeodHL, Murray GI. Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999; 79: 191-203.
- Mey94 Meyer UA. Pharmacogenetics: the slow, the rapid, and the ultrarapid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 1983-4.
- Mey97 Meyer UA, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 269-96.
- Mid00 Midley R, Kerr D. Towards post-genomic investigation of colorectal cancer. *Lancet* 2000; 355: 669-70.
- Min98 Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 525-38.
- Mol99 Molhuizen HFM, Kastelein JJP. Farmacogenomie en atherosclerose. Genetische variatie in het lipidenmetabolisme. In: van Everdingen JJE, Cohen AF, Feenstra G, red. *Ziektenmaken en breken*. Amsterdam: Boom/Belvedere, 1999.
- Moo99 Moody GC, Griffin SJ, Mather AN, e.a. *Xenobiotica* 1999; 29: 53-75.
- Mor94 de Morais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J, e.a. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 1994; 269: 15419-22.
- Mot57 Motulsky A. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc* 1957; 165: 835-7.
- Neb97 Nebert DW. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? *Am J Hum Genet* 1997; 60: 265-71.
- Neb99 Nebert DW, Ingelman-Sundberg M, Daly AK. Genetic epidemiology of environmental toxicity and cancer susceptibility: human allelic polymorphisms in drug-metabolizing enzyme genes, their functional importance, and nomenclature issues. *Drug Metab Rev* 1999; 31: 467-87.
- Nel96 Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, e.a. Cytochrome P450 superfamily: update on sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 1-42.
-

- NHG94 van Marwijk HWJ, Grundmeijer HGLM, Brueren MM, e.a. NHG-standaard depressie. *Huisarts Wet* 1994; 37: 482-90.
- NVP98 Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn antipsychoticagebruik bij schizofrene psychosen. Amsterdam: Boom, 1998.
- Odo99 O'Donovan MC, Owen MJ. Psychiatric genetics '99. Candidate-gene studies of schizophrenia. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 587-92.
- Oka99 Okamura A, Ohishi M, Rakugi H, e.a. Pharmacogenetic analysis of the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Angiology* 1999; 50: 811-22.
- Omi99a www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim *124030 Cytochrome P450, subfamily IID; CYP2D (update 11/4/1998).
- Omi99b www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim *124020 Cytochrome P450, subfamily IIC, polypeptide 19; CYP2C19 (update 11/4/1998).
- Omi99c www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim *243400 Isoniazid inactivation (update 7/7/1999).
- Omi99d www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim *191740 Uridine diphosphate glycosyltransferase 1; UGT1 (update 5/3/1999).
- Pin99 Pinto YM, van Geel P, Alkfaji H, e.a. Dosing of ACE inhibitors in left ventricular dysfunction: does current clinical dosing provide optimal benefit? *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34 sup1: 13-7.
- Pro95 Propping P, Nothen MM. Genetic variation of CNS receptors - a new perspective for pharmacogenetics. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 318-25.
- Pon99 Pond CD, Li XG, Rubin EH, e.a. Effect of mutations in the F361 to R364 region of topoisomerase I (Topo I), in the presence and absence of 9-aminocamptothecin, on the Topo I- DNA interaction. *Anticancer Drugs* 1999; 10: 647-53.
- Poo99 Poortman YS, Siebe PH, red. Genetisch onderzoek. Mensen, meningen en medeverantwoordelijkheid. Soestdijk/Baarn: Fontein/VSOP, 1999.
- Pou96 Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L, e.a. Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 289-95.
- Pre93 Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, e.a. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nature Genet* 1993; 4: 289-94.
- Rit92 Ritter JK, Yeatman MT, Ferreira P, e.a. Identification of a genetic alteration in the code for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in the UGT gene complex of a Crigler-Najar type 1 patient. *J Clin Invest* 1992; 90: 150-5.
- Rob96 Roberts-Thomson IC, Ryan P, Khoo KK, e.a. Diet, acetylator phenotype, and risk of colorectal neoplasia. *Lancet* 1996; 347: 1372-4.
- Rob97 Robinson RL, Monnier N, Wolz W, e.a. A genome wide search for susceptibility loci in three European malignant hyperthermia pedigrees. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 953-61.
- Ros00 Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* 2000; 355: 1358-61.
- Ruij96 Ruijten MWMM, Wibowo AAE, de Wolff FA. Verhoogde gevoeligheid voor effecten van toxische stoffen. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatienr. 1996/04.
-

- Sab97 Sabbagh N, Delaporte E, Marez D, e.a. NAT2 genotyping and efficacy of sulfasalazine in patients with chronic discoid lupus erythematosus. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 131-5.
- Sac97 Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, e.a. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 284-95.
- Sch86 Schellens JHM, Danhof M, Breimer DD. Poor metabolizer incidence of sparteine, mephenytoin, and nefidipine in a Dutch population as assessed by a cocktail approach. *Br J Pharmacol* 1986; 89: 478.
- Sch98a Schnakenberg E, Ehlers C, Feyerabend W, e.a. Genotyping of the polymorphic N-acetyltransferase (NAT2) and loss of heterozygosity in bladder cancer patients. *Clin Genet* 1998; 53: 396-402.
- Sch98b Schmidt KF. Just for you. *New Scientist* 1998; (14 November): 32-6.
- Sch98c Schulz WA, Krummeck A, Rosinger I, e.a. Predisposition towards urolithiasis associated with the NQO1 null-allele. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 453-4.
- Sch99 Schafer WR. How do antidepressants work? Prospects for genetic analysis of drug mechanisms. *Cell* 1999; 98: 551-4.
- Sil98 Silverman ES, In KH, Yandava C, e.a. Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase pathway in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(supl 5) : 164-70.
- Sin93 Sindrup SH, Poulsen L, Brosen K, e.a. Are poor metabolisers of sparteine/debrisoquine less pain tolerant than extensive metabolisers? *Pain* 1993;53:335-9.
- Sme98 Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, e.a. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 508-11.
- Sno97 Snoeck MMJ, Gielen MJM, Sengers RCA, e.a. Maligne hyperthermie als complicatie van anesthesie: aanleg is erfelijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 616-9.
- Som99 Someya T, Suzuki Y, Shimoda K, e.a. The effect of cytochrome P450 2D6 genotypes on haloperidol metabolism: a preliminary study in a psychiatric population. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53: 593-7.
- Spi96 Spielberg SP. N-acetyltransferases: pharmacogenetics and clinical consequences of polymorphic drug metabolism. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24: 509-19.
- Ste97 Steen VM, Lovlie R, MacEwan T, e.a. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 139-45.
- Ste98 Steijns LSW, van der Weide J. Ultrarapid drug metabolism: PCR-based detection of CYP2D6 gene duplication. *Clin Chem* 1998; 44: 914-7.
- Sti98 Stix G. Personal pills. Genetic differences may dictate how drugs are prescribed. *Sci Am* 1998; 279: 17-8.
- Stu96 Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, e.a. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 429-39.
- Tam91 Tamura H, Kohchi C, Yamada R, e.a. Molecular cloning of a cDNA of a camptothecin-resistant human DNA topoisomerase I and identification of mutation sites. *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 69-75.
- Tam99 Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, e.a. CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive-related gender differences. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 177-84.
-

- Tan97 Tan S, Hall IP, Dewar J, e.a. Association between beta2-adrenoceptor polymorphisms and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthma patients. *Lancet* 1997; 350: 995-9.
- Tor99 Torroni A, Cruciani F, Rengo C, e.a. The A1555G mutation in the 12S rRNA gene of human mtDNA: recurrent origins and founder events in families affected by sensorineural deafness. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1349-58.
- Tou98a Touw DJ, Verhoeven WMA. Klinische relevantie van interacties met betrekking tot cytochroom P450 iso-enzymen. In: Peppinkhuizen L, Verhoeven WMA, van der Does E, e.a., red. *Het Psychiatrisch Formularium*. Rotterdam: Erasmus Publishing, 1998.
- Tou98b Touw DJ. Genetische aspecten bij het metabolisme van geneesmiddelen. De interindividuele verschillen verder ontrafeld. *Pharmaceutisch Weekbl* 1998; 133: 1679-84.
- Vat95 Vatsis KP, Wendell WW, Douglas AB, e.a. Nomenclature for N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 1-17.
- War91 Ward SA, Helsby NA, Skjelbo E, e.a. The activation of the biguanide antimalarial proguanil co-segregates with the mephenytoin phenotype - a panel study. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 689-92.
- Web97 Weber WW. *Pharmacogenetics*. New York: Oxford University Press, 1997.
- Wei97 van der Weide J, Steijns LSW, Kuipers T. De invloed van genetisch polymorfisme van cytochroom-P450-enzymen op het metabolisme van psychofarmaca. *Tijdschr Psychiatrie* 1997; 39: 706-11.
- Wei99 van der Weide J, Steijns LSW. Cytochrome P450 enzyme system: genetic polymorphisms and impact in clinical pharmacology. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 722-9.
- Wei77 Weinshilboum RM, Raymond FA. Inheritance of low erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in man. *Am J Hum Genet* 1977; 29: 354-8.
- Wei80 Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 561-62.
- Wei99 Weinshilboum RM, Otterness DM, Szumlanski CL. Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase and histamine N-methyltransferase. *Annu Rev Toxicol* 1999; 39: 19-52.
- Wer99 de Wert G, Vos R. Farmacogenetica: een ethische verkenning. In: van Everdingen JJE, Cohen AF, Feenstra G, red. *Ziektenmaken en breken*. Amsterdam: Boom/Belvedere, 1999.
- Wil89 Wilkinson GR, Guengerich FP, Branch RA. Genetic polymorphism of S-mephenytoin hydroxylation. *Pharmac Ther* 1989; 43: 53-76.
- Wil99 de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, e.a. Glucuronidation in humans. Pharmacogenetic and developmental aspects. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 439-52.
- Win99 Winsberg BG, Comings DE. Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J AM Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1474-7.
- Wmk97 Wet op de medische keuringen. Wet van 5 juli 1997, houdende regels tot versterking van de rechtspositie van hen die een medische keuring ondergaan. *Staatsblad* 1997; 365.
- Wol00 Wolf CR, Smith G, Smith RL. Pharmacogenetics. *Br Med J* 2000; 320: 987-90.
-

- Wor99 Wormhoudt LW, Commandeur JN, Vermeulen NP, e.a. Genetic polymorphisms of human N-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-S-transferase, and epoxide hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1999; 29: 59-124.
- Yas99 Yasar M, Eliasson E, Dahl ML, e.a. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254: 628-31.
- Zuh98 Zuhlsdorf MT. Relevance of pheno- and genotyping in clinical drug development. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 607-12.

-
- A Geraadpleegde deskundigen
-
- B Fase I- en fase II-enzymen
-
- C Register van besproken geneesmiddelen

Bijlagen

Geraadpleegde deskundigen

-
- dr P Baede, farmacochemicus, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
 - dr A Cohen, hoogleraar medische farmacologie, Universeit van Leiden
 - dr JJ Kastelein, internist, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr D Touw, ziekenhuisapotheker en klinisch-farmacoloog, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam
 - dr J van der Weide, klinisch-chemicus, Psychiatrisch Ziekenhuis Veldwijk, Ermelo en Ziekenhuis St Jansdal, Harderwijk
 - dr F de Wolff, hoogleraar klinische en forensische toxicologie, Universeit van Leiden
-

Fase I- en fase II-enzymen

Fase I-enzymen

De meeste fase I-enzymen zijn van het type cytochroom P450 (Cha99, Wei99). Deze type-aanduiding is afgeleid van een band die optreedt in het spectrum bij 450 nanometer na binding van koolmonoxide aan een karakteristieke groep in het enzym. De enzymen van dit type vormen een zogenaamde superfamilie die diverse families en subfamilies omvat. Bij de mens komen ongeveer zestig van deze enzymen voor (Nel96). De nomenclatuur is gebaseerd op het percentage overeenkomst tussen de enzymen. Binnen een familie is er meer dan 40 procent overeenkomst tussen de aminozuren; in een subfamilie is dat meer dan 55 procent. Families worden aangeduid met een nummer, subfamilies met een letter. Het afzonderlijke enzym krijgt weer een nummer, zodat bijvoorbeeld CYP2D6 het zesde enzym is uit de subfamilie D van de tweede familie uit de superfamilie van cytochroom P450 (CYP). Een gen dat voor een bepaald eiwit (bijvoorbeeld een bepaald enzym) codeert, wordt cursief weergegeven. Eventuele vormen van een polymorfisme en varianten van een gen, worden aangegeven met een nummer na een sterretje.

De CYP-superfamilie is betrokken bij een groot aantal omzettingen van zowel lichaamseigen als lichaamsvreemde stoffen. De enzymen van deze superfamilie zijn van groot belang voor het onschadelijk maken van giftige bestanddelen van voedingsstoffen (Neb97). Polymorfismen van de genen die voor deze enzymen coderen, kunnen verschillen in omzettingen veroorzaken. Voor de farmacogenetica is van belang of deze verschillen ertoe leiden dat (sterk) uiteenlopende bloedspiegels van geneesmiddelen optreden (Ber98). Voor verscheidene enzymen is dat het geval, in het bijzonder bij CYP2D6,

CYP2C9 en CYP2C19 (Lin97, Neb99, Wei99). Ook voor interacties tussen geneesmiddelen zijn enzymen uit de CYP-superfamilie, in het bijzonder CYP3A4, van belang (Bae99).

Voor de CYP2C-subfamilie zijn vier genen gelokaliseerd in een cluster op chromosoom 10, namelijk *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19* en *CYP2C18* (Gra95, Omi99b). Verscheidene geneesmiddelen worden door enzymen uit deze subfamilie omgezet, in het bijzonder door CYP2C19. Te noemen zijn citalopram, indomethacine, papaverine, proguanil, teniposide, clomipramine, diazepam, hexobarbital, imipramine, moclobemide, omeprazol, fenytoïne, propranolol, tolbutamide en warfarine (Ber98, Tou98a). De genetische variatie in deze subfamilie is uitvoerig onderzocht bij de enzymen CYP2C9 en CYP2C19. De enzymen die gecodeerd zijn door de allelen *CYP2C9*2* en *CYP2C9*3* hebben een lagere activiteit. Bijna vier op de tien blanken hebben één van deze allelen in combinatie met het normale allel *CYP2C9*1* (het intermediaire type); ongeveer drie procent heeft twee allelen die voor een enzym met lage activiteit coderen (de langzame metaboliseerders, Stu96, Yas99). In andere populaties lijken deze allelen minder vaak voor te komen (Wor99). De verlaging in activiteit kan verschillend zijn voor verschillende geneesmiddelen; bijvoorbeeld bij het genotype *CYP2C9*3* is de omzetting van tolbutamide en fenytoïne vertraagd, maar niet die van diclofenac (Min98).

Bij gebruikers van warfarine is in aanwezigheid van een dergelijk allel van *CYP2C9* de kans op bloedingen aanzienlijk verhoogd (Ait99). Tevens blijkt het instellen van de therapie vaker problemen te geven dan bij homozygoten met twee allelen van het type *CYP2C9*1*. In Nederland zijn voornamelijk de cumarinederivaten acenocoumarol en fenprocoumon in gebruik als antistollingsmiddelen. Fenprocoumon is eveneens een substraat voor het enzym CYP2C9 (Hem99). Aangezien de werking van de antistollingsmiddelen afhankelijk is van diverse andere factoren, zoals voeding en medicatie, wordt niet het genotype bepaald, maar controleert men regelmatig de resterende stolactiviteit.

Het CYP2C9 is ook belangrijk voor de omzetting van de antidiabetesmiddelen tolbutamide en glipizide (middelen voor de behandeling van patiënten met niet-insuline-afhankelijke diabetes). Ook hier wordt niet het genotype vastgesteld, maar is het effect op de glucosespiegels bepalend voor eventuele bijstelling van de medicatie.

CYP2C19 is betrokken bij de omzetting van onder andere het antimalariamiddel proguanil (War91) en de maagzuurremmer omeprazol (And92). Er zijn niet-actieve varianten van CYP2C19; daardoor zijn 13 tot 23 procent van de Aziaten en 2 tot 5 procent van de Europeanen langzame metaboliseerders (Kal86, Wil89, Mor94). In Azië kan daarvan 99 procent op rekening van twee deficiënte allelen worden geschreven; in Europa is dat bij 87 procent het geval (Mor94). Daarnaast zijn vijf andere allelen zonder activiteit beschreven (Omi99b). In Nederland is de langzame vorm van CYP2C19 aanwezig bij twee procent van de bevolking (Alv90, Tam99). Het antimalariamiddel proguanil moet door

CYP2C19 in een actieve vorm (cycloguanil) worden omgezet. Het is aannemelijk dat de behandeling onvoldoende effect heeft bij langzame metabolisierders.

Een kuur met omeprazol tegen infecties van *Helicobacter pylori* blijkt daarentegen bij langzame metabolisierders beter te werken dan bij het intermediaire type (met een actief en een inactief gen) of de normale vorm (twee actieve genen). Genezing door gedurende een bepaalde tijd een combinatie van omeprazol en amoxicilline toe te dienen is voor deze drie types gerapporteerd bij respectievelijk 100, 60 en 29 procent van de patiënten (Fur98).

Voor de omzetting van sommige geneesmiddelen is meer dan één enzym van belang. Zo is voor het eerder genoemde antidiabetesmiddel tolbutamide niet alleen CYP2C9 maar ook CYP2C19 van belang. Bij het metaboliseren van het anti-epilepticum fenytoïne (difenylyhdantoïne) zijn eveneens die beide enzymen betrokken (Mam98). Fenytoïne is overigens een geneesmiddel waarvan, onafhankelijk van het genotype van de patiënt, de spiegel gecontroleerd dient te worden omdat het verschil tussen een werkzame en een toxische concentratie gering is (en het verband tussen dosis en spiegel niet lineair).

Van een ander enzym uit deze groep, het CYP2D6, zijn polymorfismes bekend die tot een vertraagd metabolisme leiden bij 5 à 10 procent van de blanke bevolking (Mar97). In Nederland is de langzame vorm aanwezig bij acht procent (Sch86, Tam99). Een bepaalde vorm van *CYP2D6* waarbij de omzettingen vertraagd plaatsvinden, komt bij 50 procent van de Aziaten voor en veel minder vaak bij blanken (Hod98). Het farmacogenetisch belang van CYP2D6 is het eerst gebleken uit onderzoek naar het bloeddrukverlagende middel debrisoquine: er was sterke variatie in de omzetting van debrisoquine (twintigvoudige verschillen in de concentratie van het afbraakproduct 4-hydroxydebrisoquine in de urine). De onderzoekers hebben vervolgens de genetische achtergrond van deze variatie opgespoord (Idl79).

Behalve vormen van het CYP2D6 waarbij de omzetting van diverse geneesmiddelen is vertraagd, zijn er ook vormen met een sterk verhoogde activiteit. De verhoging berust op duplicatie(s) van het gen (Mey94). Op grond hiervan onderscheidt men al naar gelang de aard van de *CYP2D6*-genen, langzame (*poor*), snelle (*extensive*) en ultrasnelle (*ultra-rapid*) metabolisierders (Mey94). De frequentie waarin de verschillende allelen voorkomen is onder meer in Duitsland onderzocht (Sac97). Het meest voorkomende allel heeft een frequentie van 0,36, gevolgd door een allel met een licht verminderde activiteit en een frequentie van 0,32 en een allel zonder activiteit met een frequentie van 0,21. Andere allelen komen voor in frequenties lager dan 0,02, waaronder drie gedupliceerde allelen, twee allelen met een vertraagde activiteit en verscheidene allelen zonder activiteit (Sac97). Bij een onderzoek in Nederland onder psychiatrische patiënten is gevonden dat ruim drie procent een gedupliceerd allel had, en derhalve tot de ultrasnelle metabolisierders behoorde (Ste98).

Het metabolisme van verscheidene types geneesmiddelen wordt door het enzym CYP2D6 beïnvloed, onder andere antiaritmica, antidepressiva, bètablokkers en antipsychotica (Ber98, Tou98a, Eva99):

Tabel 1 Voorbeelden van geneesmiddelen die door het enzym CYP2D6 worden gemetaboliseerd.

anti-aritmica	propafenon, encainide, flecainide, mexiteline
bètablokkers	alprenolol, metoprolol, propranolol
antipsychotica	perfenazine, thioridazine, flufenazine, haloperidol, zuclopentixol, risperidon
antidepressiva	nortriptyline, desipramine, fluoxetine, paroxetine, sertraline, mianserine, maprotiline, imipramine, amitriptyline, clomipramine
pijnstillers	codeïne

Fase II-enzymen

De fase II-enzymen brengen koppelingsreacties tot stand tussen lichaamseigen en lichaamsvreemde stoffen, waardoor in de regel beter oplosbare producten ontstaan. Belangrijke enzymen voor deze koppelingen zijn de N-acetyltransferases 1 en 2 (NAT1 en NAT2), die verscheidene geneesmiddelen omzetten door aan een aminegroep een acetyl-groep te binden. Van beide enzymen zijn verschillende vormen bekend (Cri91, Vat95, Mey97, Wor99). Hoewel verondersteld is dat door polymorfismes van *NAT1* verschillen in effecten van medicijnen optreden, is er over het belang van deze variatie geen duidelijkheid (Spi96, Gra97). Wel zijn associaties met bepaalde vormen van kanker beschreven (Bad95, Bel95).

Van het enzym NAT2 zijn tientallen vormen beschreven (Mey97, Omi99c, Bro00). Voor het gebruik van onder andere isoniazide en hydralazine is belangrijk dat er verschil in activiteit is tussen varianten van NAT2 die onder de bevolking veel voorkomen. Draggers van deze vormen worden in de regel als langzame óf snelle acetyleerders aangeduid. Snelle acetyleerders vormen de minderheid (30 tot 40 procent) onder de Europeanen, Afrikanen en Noord-Amerikanen, maar een meerderheid onder Aziaten en Indianen (80 tot 90 procent), terwijl de Zuid-Amerikanen een tussenpositie innemen (Cas95, Mey97). De langzame acetyleerders zijn homozygoot, dat wil zeggen beide allelen van het *NAT2* zijn van het langzame type; daarentegen wordt de snelle vorm bereikt met zowel één als twee allelen van het snelle type (Eva60). Door het fenotype te bepalen (de activiteit van het enzym ten opzichte van een bepaald substraat), is betrekkelijk eenvoudig vast te stellen of een patiënt een snelle of langzame acetyleerder is (Cas95, Wor99).

Isoniazide is een voorbeeld van een geneesmiddel dat door een trage omzetting een te hoge bloedspiegel kan bereiken (Eva60). Het wordt in combinatie met andere middelen aanbevolen als basistherapie bij tuberculose (Far99). Als bijwerking kunnen echter neu-

rologische stoornissen optreden (sufheid, concentratiestoornis, gevoelsstoornissen) en daarom wordt in de praktijk bij vrijwel alle patiënten pyridoxine gegeven.

Een tweede, eveneens bekend, voorbeeld is procainamide, dat wordt gebruikt bij hartaanvallen. Langzame metabolisierders hebben een verhoogde kans op diverse ernstige bijwerkingen (Far99).

In een onderzoek naar het effect van sulfasalazine bij patiënten met systemische lupus erythematosus (een auto-immuunziekte) zijn aanzienlijke verschillen gevonden die afhangen van het genotype (Sab97). Terwijl zeven van de acht patiënten waarbij verbetering optrad snelle acetylerders waren, bleken de drie waarbij geen vooruitgang werd geconstateerd langzame acetylerders. Bovendien waren er meer bijwerkingen bij de laatste groep. Ondanks het kleine aantal onderzochten menen de onderzoekers dat het raadzaam is het geno- of fenotype van NAT2 te bepalen alvorens tot toediening van sulfasalazine te besluiten. Evenals voor NAT1, zijn voor NAT2 associaties met kanker beschreven, in het bijzonder colonkanker. De aantallen onderzochte patiënten zijn echter te laag om definitieve conclusies te kunnen trekken (Bro00).

Een ander enzym dat belangrijk is voor fase II-omzettingen is het thiopurinemethyltransferase (TPMT). Het is betrokken bij de omzetting van onder andere antitumormiddelen zoals mercaptopurine en het immunosuppressivum azathioprine. TPMT brengt een methylgroep over op diverse zwavelhoudende stoffen, waaronder verscheidene geneesmiddelen (Len83, Web97, Kry99). Er zijn (nog) geen lichaamseigen stoffen bekend die door het enzym worden omgezet. Mogelijk is TPMT betrokken bij het metaboliseren van selenium en tellurium (Dor82, Cou98).

Van TPMT zijn enige vormen beschreven die een verminderde activiteit hebben. Bij blanken zijn drie groepen te onderscheiden: ruim 90 procent met een normale activiteit, een kleine 10 procent met een verminderde activiteit en 0,3 procent waarbij het enzym inactief is (Wei80, Col99a). In Azië zou de normale vorm voorkomen bij 95 tot 98 procent van de bevolking (Col99a). Afwezigheid van activiteit is niet geassocieerd met het optreden van ziekte.

Azathioprine wordt toegepast in geval van transplantaties, immuunziekten of reuma (bij onwerkzaamheid van andere antireumamiddelen). De immuunsuppressieve werking van azathioprine is afhankelijk van het omzettingsproduct thioguanine. Door toedoen van het TPMT wordt echter in plaats daarvan het methyl derivaat gevormd. Als gevolg van de verminderde activiteit van het enzym, treedt bij gelijke doseringen bij ongeveer tien procent van de patiënten een duidelijk hogere bloedspiegel op van het thioguanine, en bij 1 op de 300 een sterke verhoging. Deze verhogingen kunnen tot ernstige bijwerkingen leiden, zoals beenmergsuppressie en maagdarfstoornissen. Een zelfde verschijnsel doet zich voor bij het gebruik van mercaptopurine (zie hoofdstuk 4.2).

De meest voorkomende polymorfismes van *TPMT* zijn relatief eenvoudig vast te stellen met behulp van een methode die is gebaseerd op de *polymerase chain reaction*

(PCR). Ook is het mogelijk om het fenotype te bepalen door de activiteit radiochemisch te meten, waarvoor echter meer laboratoriumfaciliteiten vereist zijn. Uit resultaten van onderzoek naar het genotype van patiënten die een therapie met azathioprine moesten staken in verband met de bijwerkingen, is geconcludeerd dat een PCR-analyse vooraf tot aanzienlijk minder kosten leidt dan die van het bepalen van de bloedspiegel en van de te onderbreken behandelingen (Bla98). Bij de tien procent patiënten met een verminderde activiteit van het TPMT zou een aangepaste dosis toegepast kunnen worden (Bla98).

Zoals vermeld in hoofdstuk 2.2, zijn er behalve TPMT nog andere methyltransferases waarbij farmacogenetische effecten optreden (Wei99). Voor catechol-O-methyltransferase is er een genetisch polymorfisme waardoor bij ongeveer één op de vier blanken de activiteit van het enzym drie á vier maal lager is dan gemiddeld. Bij een gelijke dosering leidt de lagere activiteit ertoe dat de spiegel van onder andere het antiparkinsonmiddel L-dopa hoger is (Wei77, Lac96).

Andere fase II-enzymen dan de eerder vermelde transferases zijn eveneens van belang uit het oogpunt van de farmacogenetica. De superfamilie van UDP-glycosyltransferases (UGT's) omvat de UGT1- en UGT2-families (Mac97). Deze enzymen binden glucuronzuur en andere suikergroepen aan diverse, zowel lichaamseigen als lichaamsvreemde substanties. Een bepaalde vorm van UGT1 is betrokken bij de omzetting van de topo-isomeraseremmer irinotecan (zie hoofdstuk 4). Paracetamol wordt door verscheidene UGT's omgezet. Er is veel genetische variatie in de UGT-superfamilie (Omi99d, Wil99), onder meer in de promotor van het *UTG1A1* (Hal99), en bepaalde vormen kunnen tot meer of minder ernstige hyperbilirubinemie leiden (Rit92, Bos95).

Diverse glutathion-S-transferases en sulfotransferases zijn mogelijk ook van belang voor de omzetting van geneesmiddelen. Van deze enzymen zijn polymorfismes beschreven, waarvan de betekenis echter nog niet duidelijk is (Eva99, Wor99).

Register van besproken geneesmiddelen

Acenocoumarol, 62	Antitumormiddelen, 33
Alprenolol, 64	Antitumormiddelen, 65
Alprenolol., 64	Antitumormiddelen, 10, 25, 26
Aminoglycoside, 30	Azathioprine, 26, 33, 48
Amitryptiline, 64	Azathioprine, 26
Anti-aritmica, 24, 64	Bètablokkers, 9, 24, 64
Antiastmamiddelen, 30	Bicalutamide, 34
Anticonceptiemiddelen, 19	Camptothecin, 35, 53
Antidepr, 51, 54	Captopril, 31
Antidepressant, 54	Citalopram, 62
Antidepressants, 13, 14	Clomipramine, 62, 64
Antidepressiva, 7	Clozapine, 32
Antidepressiva, 9, 10, 20, 24, 27, 32, 33, 38, 64	Codeïne, 64
Antidiabetesmiddelen, 25, 62	Cytostatica, 27, 31
Antihypertensive, 24	Debrisoquine, 24
Antimalariamiddel, 25, 62, 63	Desipramine, 64
Antimalariamiddelen, 10, 30	Diazepam, 62
Antipsychotica, 10, 24, 31, 32, 33, 38, 53, 64	Diclofenac, 25
Antistollingsmiddelen, 62	Enalapril, 31
Antitumormiddel, 34, 37	Encainide, 64
	Fenprocoumon, 62
	Fenytöine, 18

Flecainide, 64
5-fluorouracil, 34
Flufenazine, 64
Fluoxetine, 64
Formoterol, 30
Glipizide, 25
Haloperidol, 54, 64
Halothaan, 18, 29
HER2-receptor, 35
Hexobarbital, 62
Hydralazine, 64
Imipramine, 64
Indomethacine, 62
Irinotecan, 26, 34, 35, 50
Isoniazide, 25, 64, 65
Isoniazide, 9
L-dopa, 26, 66
Lisinopril, 31
Maprotiline, 64
Mercaptopurine, 33
Mercaptopurine, 26
Methylfenidaat, 33
Metoprolol, 64
Mexiteline, 64
Mianserine, 64
Mitomycine C, 34, 37
Mitomycine C, 25
Moclobemide, 62
Nortriptyline, 64
Omeprazol, 25, 49
Oncolytica, 33, 34, 35
Papaverine, 62
Paracetamol, 26, 66
Paroxetine, 64
Perfenazine, 64
Pravastatine, 17
Procainamide, 26, 65
Proguanil, 25
Propafenon, 64
Propranolol, 64
Pyridoxine, 25, 65
Risperidon, 64
Salbutamol, 10, 14, 30, 31
Serotonine-heropnameremmers, 32
Sertraline, 64
Statine, 17
Succinylcholine, 18
Sulfasalazine, 26, 53
Teniposide, 62
Thioridazine, 64
Tolbutamide, 25, 31, 32, 62, 63
Topo-isomeraseremmer, 26, 66
Warfarine, 62
Zileuton, 30, 31
Zuclophen tixol, 64
Zuclopentixol, 64