

Results

The results are presented in table 2.

Conclusion

In conclusion, less than 20% of the evaluated BGMs met the tested criteria of the TNO guideline. Therefore, we propose an extension of the CE/IVD-directive with respect to the quality of glucose measurement to avoid misleading CE labeling of BGMs. The quality criteria defined will need to be at least as strict as those defined by the TNO guideline. Furthermore a yearly check of all the BGMs in the market is needed to assure ongoing quality of blood glucose meters. A protection against underfilling is warranted.

References

1. Post H, Keulen GJ van, Muller WJ, Miedema K. TNO Quality Guideline PG/TG/01.045. Portable in-vitro blood monitor systems for (self)-monitoring - Blood Glucose Monitors: Particular requirements and test methods. 2001.
2. Skeie S, Thue G, Sandberg S. Patient-derived quality specifications for instruments used in self-monitoring of blood glucose. *Clin Chem* 2001; 47(1): 67-73.
3. Boyd JC, Bruns DE. Quality specifications for glucose meters: assessment by simulation modeling of errors in insulin dose. *Clin Chem* 2001; 47(2): 209-14.
4. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59(7): 491-500.
5. Slingerland RJ, Miedema K. Evaluation of portable blood glucose meters. Problems and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(9): 1220-3.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2007; 32: 204-205

Metabole ratio's van psychofarmaca als indicatie voor het cytochroom-P450-genotype: klinische toepassingen

J. van der WEIDE en J.W.J. HINRICHS

Behandeling met antidepressiva en antipsychotica wordt gekenmerkt door grote individuele verschillen in respons en de benodigde dosis. Een belangrijke oorzaak hiervoor is de individuele variatie in metabole capaciteit, die wordt veroorzaakt door variatie in activiteit van cytochroom-P450(CYP)-enzymen. Voor het metabolisme van psychofarmaca zijn vooral CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4 van belang. De activiteit van deze enzymen wordt zowel bepaald door endogene factoren zoals leeftijd, geslacht, morbiditeit en genetische samenstelling, als exogene factoren zoals co-medicatie, voedsel en rookgewoonten (1). Het voorkomen van genpolymorfismen bepaalt in belangrijke mate de individuele variatie in CYP-activiteit. Dit houdt in dat er minder en meer actieve CYP-fenotypen in een populatie voorkomen, doordat er verschillende allelen van het gen zijn. Hoewel de meeste CYP-enzymen polymorfisme vertonen, zijn er tot op heden alleen klinisch relevante polymorfismen van CYP2C9, 2C19 en 2D6 gevonden. Van CYP2D6 zijn intussen meer dan 90 polymorfismen aangetoond die in meer of mindere mate een klinisch relevante betekenis hebben voor het metabolisme van psycho-

farmaca (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2D6.htm>). Naast het wildtype, zijn er nulmutaties, waarbij een deficiënt enzym wordt gevormd, partiële mutaties, waarbij een deels functioneel enzym wordt gevormd, en genamplificaties, waarbij meerdere kopieën van het *CYP2D6*-gen resulteren in een toename van de totale hoeveelheid actief enzym (1). Op basis van de verschillende genotypen kan traditioneel onderscheid worden gemaakt in langzame metaboliseerders (PM), die twee deficiënte allelen bezitten, intermediaire metaboliseerders (IM), die heterozygoot zijn voor een deficiënt allel of twee deels functionele allelen bezitten, normale metaboliseerders (EM), die twee functionele allelen bezitten, en snelle metaboliseerders (UM), die meerdere genkopieën bezitten. Er is een duidelijk verband tussen de verschillende genotypen en de metabole ratio (MR) van testdrugs en psychofarmaca (2). Veel psychofarmaca hebben een relatief smal therapeutisch venster, waarbij bijwerkingen al kunnen optreden bij nauwelijks hogere concentraties. De therapeutische activiteit en bijwerkingen van een psychofarmakon worden dus in belangrijke mate beïnvloed door het genotype van het metaboliserende enzym. Van langzame metaboliseerders is aangetoond dat ze meer psychofarmaca-gerelateerde bijwerkingen hebben, terwijl er vaker van medicatie wordt geswitcht en de gemiddelde opnameduur langer is in vergelijking met normale metaboliseerders (3). Het therapeutische effect van een psychofarmakon is vaak pas enkele weken na de start van de therapie zichtbaar. Tijdens deze periode kan de therapeut niet vaststellen of het middel aanslaat, terwijl de klachten van

Afdeling Klinische Chemie, St Jansdal Ziekenhuis, Harderwijk en Psychiatrisch Ziekenhuis GGz Meerkanten, Ermelo, Nederland

Correspondentie: dr. Jan van der Weide, St Jansdal Ziekenhuis, Klinisch Chemisch Laboratorium, Postbus 138, 3840 AC Harderwijk
E-mail: j.vander.weide@stjansdal.nl

de patiënt mogelijk aanhouden en/of bijwerkingen kunnen optreden. Genotypering kan echter al plaatsvinden voorafgaand aan de therapie, waardoor voorgaande problemen deels kunnen worden ondervangen. Door het genotyperen van de vier meest voorkomende *CYP2D6*-polymorfismen kunnen al 95%-99% van de langzame metabolisierders worden geïdentificeerd.

In de meeste klinieken maken *CYP*-genotyperingen echter geen onderdeel uit van de standaardbehandeling met psychofarmaca. Dit geldt wel voor het bepalen van serumspiegels van psychofarmaca en afgeleide metaboliëten in het kader van therapeutisch drug monitoren (TDM). De hieruit af te leiden metabole ratio (MR) hangt nauw samen met het genotype van het metaboliserende enzym. We hebben onderzocht of de MR een goede afspiegeling is van het genotype en als indicatie kan dienen voor gericht genotyperen en mogelijk zelfs als alternatief kan dienen voor het genotyperen. Hiertoe hebben we de MR's en overeenkomstige *CYP2C19*- en *-2D6*-genotypen vergeleken van het tricyclische antidepressivum amitriptyline, de selectieve serotonineheropnameremmer venlafaxine en het antipsychoticum risperidon, als voorbeelden van verschillende typen psychofarmaca (4). Er was een duidelijke relatie tussen het *CYP2D6*-genotype en de MR van venlafaxine. Het genotyperen van alle patiënten met een $\log(\text{MR}) < -0,6$ of een $\log(\text{MR}) > 0,2$ zou alle afwijkende genotypen omvatten, wat een halvering van het aantal genotyperingen zou betekenen. Langzaam metabolisme van amitriptyline is geassocieerd met een $\log(\text{MR}) > 0,4$. Het genotyperen van alleen die patiënten met een $\log(\text{MR}) > 0,4$ resulteert in een afname van 88% van het aantal genotyperingen. In het geval van risperidon zou het genotyperen van alle patiënten met een $\log(\text{MR}) > 0,4$ alle *CYP2D6*-langzame metabolisierders omvatten, wat het aantal genotyperingen met bijna 93% zou verminderen. De metabole ratio kan dus goed dienen als indicatie voor het genotyperen. Aan de hand van de hier bepaalde $\log(\text{MR}'\text{s})$ zouden zelfs een groot aantal afwijkende genotypen kunnen worden vastgesteld zonder deze te hoeven genotyperen.

De meeste patiënten worden bij uitzondering genotypeerd bij aanhoudend afwijkende serumspiegels, het uitblijven van een therapeutisch effect of het optreden van bijwerkingen. In de tussentijd zijn veel van deze patiënten vaak al één of meerdere keren gewicht van medicatie. Op basis van het genotype kan de medicatie al bij de start van de behandeling beter op de patiënt worden afgestemd. Om tot zo'n individueel doseringsadvies te komen zijn verschillende doseringsmodellen uitgewerkt. Kirchheiner et al. waren de eersten die dit voor een groot aantal psychofarmaca hebben afgeleid (2). Op basis van een uitgebreide literatuurstudie naar de relatie tussen *CYP*-genotype en serumspiegels van verschillende psychofarmaca zijn generieke doseringsformules ontwikkeld. Deze zijn gebaseerd op een westerse populatie met een typische samenstelling van 10% PM, 40% IM en 50% EM. Nadeel is dat deels functionele

polymorfismen niet nader worden gespecificeerd en dat het model geen rekening houdt met afwijkende samenstellingen van de populatie. De tot dan toe gevonden deels functionele polymorfismen kwamen slechts in lage aantallen voor in de westerse populatie. De recentelijk ontdekte *CYP2D6*41*-mutatie, met een allelfrequentie van 8-10%, blijkt echter verantwoordelijk voor 60% van de grote groep IM. Om hier beter op te kunnen anticiperen hebben Steimer et al. een doseringssysteem ontwikkeld waarbij het effect op de serumspiegel van een afwijkend allel ten opzichte van het wildtypeallel is uitgezet (5). Deze zogenaamde functionele gendosering leverde voor nortriptyline een nadere specificering op van zes in plaats van de vier klassieke fenogentypen. Hiervan is vervolgens een semikwantitatieve gendosering (SGD) afgeleid die werkt met waarden van 0, 0,5 en 1 voor elk deficiënte, deels functionele en functionele allel. Dit was echter een gecontroleerde studie, waarbij de serumspiegels van nortriptyline gecorrigeerd zijn voor gewicht en dosis. In de klinische praktijk zijn deze variabelen vaak onbekend en is de MR een beter werkbaar maat voor de metabole capaciteit. Van 316 psychiatrische patiënten hebben we daarom retrospectief het verband tussen de SGD en de metabole ratio onderzocht. Hiervoor zijn $\log(\text{MR}'\text{s})$ van venlafaxine, paroxetine, fluoxetine en risperidon uitgezet tegen de zes voorkomende SGD's (0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3) gevolgd door lineaire regressie. De SGD bleek een goede voorspeller van de metabole ratio, met significante verschillen tussen opeenvolgende SGD's in het geval van venlafaxine en risperidon (John W.J. Hinrichs, Bart Scholten en Jan van der Weide, ingezonden voor publicatie). Prospectief onderzoek moet uitwijzen in hoeverre deze modellen een effectieve bijdrage kunnen leveren aan de behandeling met psychofarmaca.

References

1. Weide J van der, Hinrichs JWJ. The influence of cytochrome p450 pharmacogenetics on disposition of common antidepressant and antipsychotic medications. *Clin Biochem Rev* 2006; 27: 17-25.
2. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmüller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 442-73.
3. Kropp S, Lichtinghagen R, Winterstein K, Schlimme J, Schneider U. Cytochrome P-450 2D6 and 2C19 polymorphisms and the length of hospitalization in psychiatry. *Clin Lab* 2006; 52: 237-40.
4. Weide J van der, Baalen-Benedek EH van, Kootstra-Ros JE. Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 478-83.
5. Steimer W, Zöpf K, Von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J et al. Allele-specific change of concentration and functional gene dose for the prediction of steady-state serum concentrations of amitriptyline and nortriptyline in *CYP2C19* and *CYP2D6* extensive and intermediate metabolizers. *Clin Chem* 2004; 50: 1623-33.