

Relatie tussen de polymorfismen *CYP2D6*4*, *CYP3A5*3* en *ABCB1 3435T* en het risico op medicatiegerelateerde valincidenten bij ouderen

Maren I. Blonk^a, Nathalie van der Velde^b, Tischa J.M. van der Cammen^b, Bruno H.C. Stricker^c, Ron H.N. van Schaik^d en Patricia M.L.A. van den Bemt^{ae*}

^a Apotheek Erasmus MC, Rotterdam.

^b Afdeling Interne Geneeskunde, Sector Geriatrie, Erasmus MC, Rotterdam.

^c Afdeling Epidemiologie, Erasmus MC, Rotterdam.

^d Afdeling Klinische Chemie, Erasmus MC, Rotterdam.

^e Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Divisie Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht.

* Correspondentie: p.vandenbemt@erasmusmc.nl.

Kernpunten

- Vallen bij ouderen is een veelvoorkomend en ernstig gezondheidsprobleem.
- Het gebruik van valrisicoverhogende geneesmiddelen is een belangrijke risicofactor.
- *Poor metabolizers* van valrisicoverhogende geneesmiddelen hebben geen significant verhoogd valrisico.
- Onderzoek in grote populaties is nodig om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen polymorfismen en medicatiegerelateerde valincidenten.

Vallen is bij ouderen een veelvoorkomend en ernstig gezondheidsprobleem. Meer dan 30% van de ouderen van 65 jaar en ouder valt ten minste eenmaal per jaar. Valincidenten leiden tot ernstig letsel (10%), een verminderd functioneren (30%) en een toegenomen mortaliteit. Een belangrijke risicofactor voor valincidenten is het gebruik van bepaalde geneesmiddelen. Het afbouwen van deze valrisicoverhogende geneesmiddelen is een essentieel onderdeel van de multifactoriële interventie gericht op valpreventie [1-4]. De cytochrom-P450-enzymen *CYP2D6* en *CYP3A* spelen een grote rol bij het metabolisme van valrisicoverhogende geneesmiddelen. De enzymatische activiteit van CYP-enzymen wordt in belangrijke mate bepaald op DNA-niveau. *Single nucleotide polymorphisms* (SNP's) in de genen die coderen voor deze enzymen kunnen resulteren in een lagere enzymactiviteit, met als gevolg een verminderd metabolisme van geneesmiddelen die substraat zijn van deze CYP-enzymen. In de kaukasische populatie is *CYP2D6*4* het meest voorkomende niet-functionele allel bij *poor metabolizers* van *CYP2D6*-substraten. Van de vele SNP's die geïdentificeerd zijn op *CYP3A4*- en *CYP3A5*-genen, is *CYP3A5*3*-polymorfisme klinisch het relevantst. De uitscheiding of efflux via de membraantransporter P-glycoproteïne (Pgp) wordt beïnvloed door polymorfismen in het *ABCB1*-gen, waarvan het *ABCB1 3435C→T*-polymorfisme het meest onderzocht is [5-8].

Abstract

*Association between CYP2D6*4, CYP3A5*3 and ABCB1 3435T polymorphisms and the risk of drug-related falls in elderly people.*

Objective

Metabolism and efflux of some drugs are influenced by *CYP2D6*4*, *CYP3A5*3* and *ABCB1 3435T* polymorphisms. The objective of this study is to investigate the association between these polymorphisms and drug-related falls. Falls form a major health problem among elderly people. An important risk factor is the use of fall-risk-increasing drugs. It is unknown whether a decreased metabolism or efflux of these drugs due to polymorphisms of genes encoding for cytochrome P450 enzymes or drug transporters is associated with an increased fall risk.

Design and methods

Multivariate logistic regression was performed in an existing database in order to study the association between falls history and *CYP2D6*4*, *CYP3A5*3* or *ABCB1 3435T* polymorphisms in patients using fall-risk-increasing substrates of *CYP2D6*, *CYP3A5* and P-glycoprotein (the gene product of *ABCB1*).

Results

No statistically significant increased fall risk was found in 'poor metabolizers' compared to 'extensive metabolizers' and 'intermediate metabolizers' using fall-risk-increasing *CYP2D6* substrates [odds ratio (OR) 2.2; 95% confidence interval (CI) 95 0.2-25.0], *CYP3A5* substrates (OR 0.9; CI 95 0.2-3.3) and P-glycoprotein substrates (OR 2.1; CI 95 0.2-17.2).

Conclusion

The hypothesis that 'poor metabolizers' have an increased fall risk was not confirmed. A larger study population is needed to confirm the potential association that was seen between *CYP2D6*4* and *ABCB1 3435T* polymorphisms and drug-related falls.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(10):187-190

Hoewel een verband tussen bloedspiegel en valrisico waarschijnlijk lijkt, is niet bekend of er een associatie is tussen medicatiegerelateerde valincidenten en verminderd metabolisme of verminderde uitscheiding van valrisicoverhogende geneesmiddelen als gevolg van polymorfismen van genen die coderen voor CYP-enzymen of membraantransporters.

Doel van het onderzoek is de relatie te bepalen tussen *CYP2D6*4*-, *CYP3A5*3*-, *ABCB1 3435T*-polymorfismen en het valrisico bij ouderen die valrisicoverhogende geneesmiddelen gebruiken die via de afgeleide enzymen worden gemetaboliseerd of uitgescheiden.

Tabel 1**Patiëntkarakteristieken (n = 206)**

	0 val (n = 73)	≥1 val (n = 133)
Gemiddelde leeftijd (SD)	75,3 (6,0)	78,6 (5,8)
Geslacht		
• vrouw (%)	33 (45)	99 (74)
Genotype CYP2D6 (%)	(n = 69)	(n = 131)
• *1/*1	45 (65)	94 (72)
• *1/*4	21 (30)	27 (21)
• *4/*4	3 (4)	10 (8)
Genotype CYP3A5 (%)		
• *1/*1	1 (1)	1 (1)
• *1/*3	10 (14)	20 (15)
• *3/*3	62 (85)	112 (84)
Genotype ABCB1 (%)		(n = 132)
• 3435CC	17 (23)	22 (17)
• 3435CT	33 (45)	71 (54)
• 3435TT	23 (32)	39 (30)
Comorbiditeit		
• gemiddeld aantal (SD)	3,6 (1,9)	4,2 (1,9)
MMSE-score (SD)	28,9 (7,6)	27,1 (2,7)
Gebruikers van valrisicoverhogende geneesmiddelen (%)		
• totaal	61 (84)	122 (92)
• CYP2D6-substraten [□]	21 (29)	37 (28)
• CYP3A5-substraten [◇]	23 (32)	40 (30)
• Pgp-substraten [△]	8 (11)	14 (11)

SD: standaarddeviatie; MMSE: *Mini-Mental State Examination*; Pgp: P-glycoproteïne

[□] amitriptyline, carvedilol, dextromethorfan, flecaïnide, fluoxetine, fluvoxamine, galantamine, haloperidol, imipramine, metoprolol, mirtazapine, paroxetine, propafenon, propranolol, tamoxifen, timololoogdruppels, tolterodine, venlafaxine, zuclopentixol

[◇] alfuzosine, alprazolam, amlodipine, barnidipine, brotizolam, carbamazepine, clonazepam, dextromethorfan, diazepam, dutasteride, etoricoxib, galantamine, midazolam, mirtazapine, montelukast, nifedipine, oxybutynine, quetiapine, sertraline, sildenafil, tamoxifen, vardenafil, venlafaxine, verapamil, zolpidem

[△] carbamazepine, digoxine, paroxetine, fenytoïne

Methoden**Opzet, populatie en werkwijze**

Het onderzoek is een hypothese-genererende subanalyse van gegevens die zijn verzameld ten behoeve van een prospectief cohortonderzoek naar valincidenten bij ouderen op de polikliniek Geriatrie van het Erasmus MC te Rotterdam [9, 10]. Het onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Erasmus MC en van alle deelnemende patiënten is informed consent verkregen.

De inclusiecriteria waren een leeftijd van 65 jaar of ouder, een *Mini-Mental State Examination* (MMSE)-score van $\geq 21/30$ punten en tien meter kunnen lopen zonder hulpmiddel. Naast demografische gegevens zijn bij inclusie gegevens verzameld over comorbiditeit, medicatiegebruik en aantal valincidenten van het afgelopen jaar. De cohort bestond uit alle geïncludeerde patiënten van wie DNA beschikbaar was voor genotypering. De subanalyse is vervolgens

uitgevoerd in drie subgroepen van patiënten die valrisicoverhogende geneesmiddelen gebruiken: gebruikers van respectievelijk CYP2D6-substraten, CYP3A5-substraten en Pgp-substraten. De uitkomstmaat was een positieve valvoorgeschiedenis (≥ 1 val in het voorafgaande jaar).

Geneesmiddelen en genotypen

Het geneesmiddelengebruik bij inclusie is gescreend op bekende valrisicoverhogende geneesmiddelen [3, 4, 9]. Tevens is nagegaan hoe deze geneesmiddelen gemetaboliseerd en uitgescheiden worden. Geneesmiddelen die substraat zijn van CYP2D6, CYP3A5 of Pgp en waarbij CYP2D6*4-, CYP3A5*3- en ABCB1 3435T-polymorfismen mogelijk relevant zijn, zijn meegenomen in de analyse. Prodrugs zijn geëxcludeerd. Gezien de overlappende substraatspecificiteit van CYP3A5 en CYP3A4, is verondersteld dat geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 ook substraat zijn van CYP3A5.

Tabel 2**Associatie tussen genotype en valincidenten bij patiënten die valrisicoverhogende geneesmiddelen gebruiken**

	Valrisico	OR [□]	BI95	p
Gebruikers CYP2D6-substraten	57			
• genotype CYP2D6*1/*1 + *1/*4 (EM + IM)	53	1,00	referentie	
• genotype CYP2D6*4/*4 (PM)	4	2,2	0,2-25,0	0,52
Gebruikers CYP3A5-substraten	63			
• genotype CYP3A5*1/*1 + *1/*3 (EM + IM)	14	1,00	referentie	
• genotype CYP3A5*3/*3 (PM)	49	0,9	0,2-3,3	0,83
Gebruikers Pgp-substraten	22			
• genotype ABCB1 3435CC + 3435CT (EM + IM)	15	1,00	referentie	
• genotype ABCB1 3435TT (PM)	7	2,1	0,2-17,2	0,51

[□] gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht

OR: oddsratio; BI: betrouwbaarheidsinterval; EM: *extensive metabolizer*; IM: *intermediate metabolizer*; PM: *poor metabolizer*; Pgp: P-glycoproteïne

Voor genotypering van CYP2D6*4-, CYP3A5*3 en ABCB1 3435T-polymorfismen is gebruikgemaakt van een ABI Prism Sequence Detection System en Taqman Assays. Bij patiënten met twee niet-functionele allelen (homozygoot CYP2D6*4/*4 of CYP3A5*3/*3) is een fenotype *poor metabolizer* (PM) verondersteld. Bij heterozygoot CYP2D6*1/*4

of CYP3A5*1/*3 (verminderde enzymcapaciteit) is een fenotype *intermediate metabolizer* (IM) verondersteld. Patiënten bij wie geen variantallelen zijn aangetroffen, zijn aangeduid als *extensive metabolizer* (EM) (*wild type*, *1/*1).

De term PM is in dit onderzoek tevens gebruikt voor patiënten bij wie de blootstelling aan het betrokken geneesmiddel verhoogd is door een verminderde efflux in plaats van een verminderd metabolisme. Dit betekent dat patiënten met het ABCB1 3435TT-genotype en een verminderde ABCB1-functie zijn beschouwd als PM. Patiënten met de genotypen 3435CC en 3435CT en een normale of een gematigde ABCB1-functie, zijn aangeduid als respectievelijk EM en IM.

Gegevensanalyse

Alle analyses zijn uitgevoerd met SPSS-software (versie 15.0). Multivariate logistische regressieanalyse is toegepast in drie subgroepen: gebruikers van valrisicoverhogende geneesmiddelen die substraat zijn van respectievelijk CYP2D6, CYP3A5 en Pgp. Het valrisico is berekend voor PM's met IM's en EM's als referentiegroep. Voor mogelijke confounders is gecorrigeerd indien zij de puntschatting met 10% of meer deden veranderen in een voor leeftijd en geslacht gecorrigeerd model. Een p-waarde kleiner dan 0,05 werd als statistisch significant beschouwd.

Resultaten

In de periode april 2003 tot en met november 2004 zijn 217 patiënten geïnccludeerd. Wegens het ontbreken van DNA voor genotypering werden 11 patiënten geëxcludeerd. Van de resterende 206 patiënten ontbrak bij 6 patiënten informatie over het CYP2D-genotype en bij

1 patiënt informatie over het ABCB1-genotype. De patiëntkarakteristieken staan weergegeven in tabel 1. De gevonden allelfrequenties van CYP2D6*4, CYP3A5*3 en ABCB1 3435T waren respectievelijk 18%, 92% en 56%.

Tabel 2 laat de associatie zien tussen het genotype en het valrisico bij gebruik van valrisicoverhogende geneesmiddelen die substraat zijn van CYP2D6, CYP3A5 en Pgp. Binnen de populatie patiënten die substraten van CYP2D6 gebruiken, blijkt bij PM's ten opzichte van EM's + IM's het valrisico niet statistisch significant verhoogd te zijn [oddsratio (OR) 2,2; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) 0,2-25,0; p = 0,52]. Vergelijkbare uitkomsten zijn te vinden bij gebruikers van Pgp-substraten die PM zijn (OR 2,1; BI95 0,2-17,2; p = 0,51). Voor gebruikers van CYP3A5-substraten is er geen aanwijzing voor een verschil in valrisico tussen PM's en EM's + IM's (OR 0,9; BI95 0,2-3,3; p = 0,83).

Beschouwing

Tot op heden zijn geen onderzoeken gepubliceerd naar de associatie tussen individuen gefenotypeerd als PM en medicatiegerelateerde valincidenten. In deze subanalyse is geen bevestiging gevonden voor de hypothese dat patiënten met genotype CYP2D6*4/*4, CYP3A5*3/*3 en ABCB1 3435TT (PM's) die valrisicoverhogende substraten gebruiken van CYP2D6, CYP3A5 en Pgp, een hoger valrisico hebben dan EM + IM. De verhoogde OR die gevonden is bij PM's van CYP2D6 en Pgp-substraten, die zou kunnen duiden op een mogelijk verband, is niet statistisch significant. Tussen CYP3A5*3-polymorfisme en valrisico is geen relatie gevonden. Dit laatste is mogelijk te verklaren door het feit dat het merendeel (83%) van de kaukasische populatie PM is voor CYP3A5-substraten en normdoseringen van geneesmiddelen hierop afgestemd zijn [11]. Ook wordt de CYP3A-enzymactiviteit beïnvloed door een groot aantal endogene en exogene factoren anders dan genetische variatie [12]. De gevonden allelfrequenties van CYP2D6*4, CYP3A5*3 en ABCB1 3435T waren respectievelijk 18%, 92% en 56%, wat overeenkomt met de literatuur [5, 11, 13].

Het ontbreken van statistische significantie is mogelijk veroorzaakt door de kleine patiëntenaantallen. In de powerberekening van het prospectieve cohortonderzoek is geen rekening gehouden met deze subanalyse. Behalve de kleine patiëntenaantallen kent het onderzoek nog een aantal beperkingen. Het geneesmiddelengebruik is geïnventariseerd op het moment van inclusie. Niet bekend is of de patiënten de valrisicoverhogende geneesmiddelen ook daadwerkelijk gebruikten ten tijde van een valincident in het voorafgaande jaar. Verder zijn de gegevens ten aanzien van valincidenten retrospectief verzameld, wat mogelijk heeft geleid tot *recall bias*. Bij het nagaan van de substraten zijn ook geneesmiddelen meegenomen waarbij metabolisme door CYP2D6 en CYP3A een grote rol speelt, maar waarvan nog niet bekend is of polymorfismen van CYP2D6*4 en CYP3A5*3 een klinisch relevant effect hebben. Hetzelfde geldt voor de Pgp-substraten die in dit onderzoek zijn meegenomen, temeer omdat de literatuur hierover niet eenduidig is. In de subanalyse zijn vanwege de kleine patiëntenaantallen de IM's en EM's gezamenlijk als referentiegroep genomen, in plaats van deze apart te vergelijken. Ten slotte was het niet mogelijk in de analyse rekening te houden met doseringen, spiegels en interacties van geneesmiddelen die kunnen resulteren in een verschillende blootstelling. Omdat de hypothese gebaseerd is op een veronderstelde relatie tussen verhoogde bloedspiegels bij PM's en het valrisico, is het interessant deze gegevens ook mee te kunnen nemen.

In dit onderzoek is geen statistisch significante associatie gevonden tussen CYP2D6*4-, CYP3A5*3- en ABCB1 3435T-polymorfismen en het valrisico door valrisicoverhogende geneesmiddelen die substraat zijn van respectievelijk CYP2D6, CYP3A5 en Pgp. Een mogelijk verband tussen CYP2D6*4- en ABCB1 3435T-polymorfismen en het valrisico bij patiënten die valrisicoverhogende substraten van CYP2D6 en Pgp gebruiken, is echter niet uit te sluiten. Verder onderzoek in een grotere populatie is nodig om deze bevinding te bevestigen.

Gebaseerd op de registratievoordracht van M.I. Blonk.

LITERATUUR

- 1 Masud T, Morris R. The epidemiology of falls. *Age Ageing* 2001;30(suppl 4):4-7.
- 2 Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Richtlijn preventie van valincidenten bij ouderen. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2004.
- 3 Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis I: psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:30-9.
- 4 Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis II: cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:40-50.
- 5 Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European, Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002;3:229-43.
- 6 Gardiner AJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2006;58:521-90.
- 7 Chinn LW, Kroetz DL. ABCB1 pharmacogenetics: progress, pitfalls, and promise. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81(2):265-9.
- 8 Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, et al. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies. *Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. Pharmacol Ther* 2007;116:496-526.
- 9 van der Velde N, Stricker BHC, Pols HAP, et al. Risk of falls after withdrawal of fall-risk-increasing drugs: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(2):232-7.
- 10 van der Velde N, van den Meiracker AH, Stricker BHC, et al. Measuring orthostatic hypotension with the Finometer device: is a blood pressure drop of one heartbeat clinically relevant? *Blood Press Monit* 2007;12:167-71.
- 11 van Schaik RH, van der Heiden IP, van den Anker JN, et al. CYP3A5 variant allele frequencies in Dutch Caucasians. *Clin Chem* 2002;48:1668-71.
- 12 Lamba JK, Lin YS, Scheutz EG, et al. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1271-94.
- 13 Cascorbi I, Gerloff T, John A, et al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):169-74.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Immunologische risico's van injecteerbare *drug delivery*-systemen

Suzanne Vink-Hermeling

Op de markt verschijnen steeds meer *drug delivery*-systemen met een verscheidenheid aan toepassingen. De verschillende typen hebben wisselende voordelen boven conventionele toedieningsvormen. Om bijwerkingen te verminderen wordt vooral *targeting* van de actieve stof veel toegepast.

Opvallend weinig aandacht is besteed aan de ongewenste immunogeniteit van deze systemen. De inductie van een immuunrespons kan effectiviteit en veiligheid van deze systemen verminderen door verandering van farmacokinetiek, biologische verdeling en *targeting*-capaciteiten van het *drug delivery*-systeem en door het veroorzaken van overgevoeligheidsreacties. De antistoffen die ontstaan door toediening van de systemen kunnen gericht zijn tegen de actieve stof, het dragermateriaal of de liganden die zijn gekoppeld aan de drager. De complementactivering en de opsonisatie van de *drug*

delivery-systemen, al dan niet geïnduceerd door de antistoffen, kunnen oorzaak zijn van snellere klaring, overgevoeligheidsreacties en vorming van complexen die de membranen aanvallen, wat kan leiden tot vroegtijdige vrijgifte van de actieve stof.

Helaas ontbreekt op dit moment een compleet beeld van de immunologische risico's van *drug delivery*-systemen. Een aantal risicofactoren is al wel beschreven. Meer onderzoek is noodzakelijk nu steeds meer van dergelijke systemen op de markt komen vanwege hun grote voordelen boven de traditionele toedieningsvormen.

Jiskoot W, van Schie RM, Carstens MG, Schellekens H. Immunological risk of injectable drug delivery systems. *Pharm Res* 2009;26(6):1303-14.