

## **Modelterugkoppeling: Het Cytochroom P450 systeem, polymorfisme en interacties**

### **Metabolisme van geneesmiddelen**

Voordat een geneesmiddel uit het lichaam uitgescheiden kan worden moet het vaak eerst gemetaboliseerd worden. Het metabolisme van geneesmiddelen vindt plaats in twee fasen: fase I, waarin functionaliseringsreacties plaatsvinden en fase II, waarin conjugatiereacties plaatsvinden. Het doel van de reactie in de eerste fase is om het molecuul gereed te maken voor een fase II reactie. Dit gebeurt door introductie van een chemisch functionele groep door bijvoorbeeld oxidatie, reductie of hydrolyse. In fase II wordt één endogene stof gekoppeld aan het geneesmiddel, bijvoorbeeld door glucuronidering, acetylering of methylering. Hierdoor worden de wateroplosbaarheid en polariteit hoger en kan het molecuul via de nieren of de gal uitgescheiden worden. Metabolisme van geneesmiddelen vindt hoofdzakelijk plaats in de lever, maar ook andere organen zoals huid, maag-darmsysteem, longen, bloed, hersenen en nieren kunnen erbij betrokken zijn [1].

### **Het cytochroom P450 systeem**

Cytochroom P450, CYP450, is een enzymgroep welke uit circa vijftig verschillende enzymen bestaat. De enzymen zijn belangrijk bij het metabolisme van geneesmiddelen en andere xenobiotica, maar spelen ook een rol in fysiologische processen zoals oxidatie van vetzuren, prostaglandinen en vitamine D, in de steroid- en cholesterolbiosynthese en in het onderhouden van de calciumhomeostase [1,2].

De enzymen bevinden zich in het endoplasmatisch reticulum van vele cellen (vooral lever-, nier-, long- en darmcellen) en zijn betrokken bij 75% van alle fase I reacties die geneesmiddelen ondergaan. De enzymen zijn ingedeeld in families en subfamilies op basis van hun aminozuurstructuur. De nomenclatuur bij de naamgeving is als volgt: voor het enzym CYP3A4 beschrijft de 3 de familie, A de subfamilie en 4 het individuele gen.

De CYP450 enzymen CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4 zijn de belangrijkste enzymen in het metabolisme van geneesmiddelen. CYP3A4 speelt de belangrijkste rol, omdat het ca. 40-50% van alle geneesmiddelen afbreekt [1-4].

### **Polymorfisme**

De genen die voor een bepaald CYP450-enzym coderen, kunnen variëren. Als een bepaalde variatie bij meer dan 1% van de normale populatie voorkomt, is er sprake van een genetisch polymorfisme [5]. Een polymorfisme kan leiden tot een minder werkzaam of zelfs inactief enzym of juist een enzym met hogere activiteit. Dit kan belangrijke gevolgen hebben, zoals een verlengd farmacologisch effect, bijwerkingen, afwezigheid van pro-drug activatie en metabolisme via andere routes die soms schadelijk kunnen zijn [6].

Enzymen waarbij polymorfisme een rol kan spelen, in het bijzonder CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6, zijn verantwoordelijk voor een groot deel van het geneesmiddelenmetabolisme dat via het CYP450 systeem loopt [7].

Hieronder worden de enzymen kort besproken met voorbeelden van mogelijke complicaties die kunnen ontstaan ten gevolge van polymorfisme.

## CYP2D6

Circa 20-25% van de geneesmiddelen die op de markt zijn, worden door CYP2D6 gemetaboliseerd. Polymorfisme van dit enzym resulteert in zogenaamde *poor* (geen enzymactiviteit), *intermediate* (gereduceerde activiteit), *efficient* (normale activiteit) of *ultrarapid* (verhoogde activiteit) *metabolisers* [8].

75-85% van de mensen in een populatie zijn *efficient metabolisers*, 10-15% zijn *intermediate metabolisers*, 5-10% zijn *poor metabolisers* en 1-10% zijn *ultrarapid metabolisers*. Er zijn inter-etnische variaties in het aantal mensen die bij de verschillende groepen horen. In de Kaukasische populatie is het aantal *poor metabolisers* 5-10%, in Japan is minder dan 1% langzame (slechte) metaboliseerder [5,8].

### *Klinische voorbeelden*

Ongeveer 90% van de patiënten die met nortriptyline behandeld worden, hebben een dagelijkse dosis van 75-150 mg nodig om therapeutische plasmaspiegels van 200-600 mmol/l te bereiken. Patiënten die nortriptyline slecht kunnen metaboliseren (*poor metabolisers*) hebben maar 10-20 mg nortriptyline per dag nodig om dezelfde concentraties te bereiken. Vaak krijgen langzame metaboliseerder bijwerkingen als ze de "normale" dosis nortriptyline ontvangen. Voor *ultrarapid metabolisers* is een dosis nortriptyline van 300-500 mg per dag noodzakelijk om therapeutische plasmaspiegels te kunnen bereiken. Een "normale" dosis van nortriptyline heeft bij de snelle metaboliseerder geen effect [5].

Polymorfisme is ook van belang bij de transformatie van codeïne in morfine. Codeïne wordt door CYP2D6 in zijn actieve metaboliet morfine omgezet. *Poor metabolisers* van CYP2D6 hebben dus geen of weinig pijnstillend effect van codeïne, omdat er geen codeïne in morfine wordt omgezet [7].

Vele geneesmiddelen die tot de groepen antidepressiva, neuroleptica, bèta-blokkers en anti-arrhythmica horen, zijn substraten van CYP2D6. Voor een meer volledig overzicht zie: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

## CYP2C9

Circa 10-20% van alle geneesmiddelen worden door CYP2C9 gemetaboliseerd. Van dit enzym zijn diverse genetische varianten bekend, welke een verminderde activiteit tonen. Circa 1-3% van de Kaukasische populatie is *poor metaboliser*. Het aantal *poor metabolisers* is lager in Afrikaanse en Aziatische populaties [9].

Vele geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte, zoals de coumarinederivaten warfarine, acenocoumarol en fenprocoumon en het anti-epilepticum fenytoïne worden door dit enzym gemetaboliseerd. Mensen met een deficiëntie in hun CYP2C9 metabolisme lopen een groter risico op overdosering van deze middelen, waardoor bijwerkingen en kunnen optreden.

Behalve de coumarinederivaten en fenytoïne zijn onder andere orale bloedsuikerverlagende middelen, NSAID's en de angiotensine-II-receptorantagonisten losartan en irbesartan CYP2C9 substraten. Voor een meer volledig overzicht zie <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

## **CYP2C19**

Polymorfisme van dit enzym resulteert in *poor* (geen enzymactiviteit), *intermediate* (gereduceerde activiteit) en *rapid extensive* (verhoogde activiteit) *metabolisers*. CYP2C19 polymorfisme kent een interetnische variatie: 2-3% van de Kaukasische bevolking is *poor metaboliser* en in Zuidost-Azië is 10-25% langzame metaboliseerder.

De farmacokinetiek en -dynamiek van protonpompremmers is afhankelijk van het CYP2C19 genotype van de patiënt. Rapid extensive metabolisers hebben weinig effect van een normale dosis protonpompremmer en poor metabolisers krijgen (te)veel effect, met het risico van dosisafhankelijke bijwerkingen [10].

Behalve de protonpompremmers worden onder andere vele antidepressiva, proguanil en diazepam door CYP2C19 gemetaboliseerd. Voor een meer volledig overzicht zie <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

## **Interacties**

Niet alleen polymorfisme van de CYP-enzymen kan de plasmaspiegels van geneesmiddelen beïnvloeden. Ook interacties zijn van groot belang. Hier spreken we van inhibitie of inductie van het metaboliserend vermogen van het enzym. Het belangrijkste enzym, als het om interacties gaat, is CYP3A4 dat verantwoordelijk is voor ongeveer 40-50% van het CYP-gemedieerde geneesmiddelmetabolisme [11].

## **Inhibitie**

Sommige stoffen kunnen de activiteit van het CYP-enzym remmen, waardoor de plasmaspiegels van geneesmiddelen die via dit enzym gemetaboliseerd worden stijgen. CYP-remming kan in drie categorieën worden verdeeld: reversibel, quasi-reversibel en irreversibel. Reversibele remming ontstaat als twee geneesmiddelen concurreren om de bindingsplaats op het enzym. De effecten van reversibele inhibitie worden vrij snel gezien en ze verdwijnen binnen twee tot drie dagen na staken van het concurrerende geneesmiddel.

Sommige inhibitoren binden echter irreversibel aan het CYP-enzym (quasi-irreversibel en irreversibel) en maken het enzym inactief of kapot. In dit geval moet eerst nieuw enzym gesynthetiseerd worden voordat normalisatie van de plasmaspiegels ontstaat [11,12].

### *Klinisch voorbeeld*

Simvastatine en atorvastatine worden voornamelijk door CYP3A4 afgebroken. Als een remmer van dit enzym, zoals azitromycine, erytromycine of claritromycine, gelijktijdig gegeven wordt, stijgt de plasmaspiegel van de statine en neemt het risico op bijwerkingen, zoals spierklachten, toe [13,14].

### **Inductie**

Sommige geneesmiddelen, onder andere rifamycinen, sommige anti-convulsants, anti-HIV middelen en Sint Jans kruid kunnen CYP-enzymen induceren, waardoor de normale dosis van een geneesmiddel ineffectief wordt. In het bijzonder zijn de enzymen die bij CYP1A, CYP2B, CYP2C/H, CYP3A horen gevoelig voor inductie. Het effect van inductie wordt niet direct zichtbaar, eerst moeten nieuwe enzymen aangemaakt worden, wat twee tot drie weken kan duren. Na staken van het inducerende geneesmiddel duurt het enkele weken voordat normalisatie van de CYP-capaciteit optreedt [11].

### *Klinisch voorbeeld*

Aripiprazole, een nieuw atypisch antipsychoticum, wordt door CYP3A4 en CYP2D6 gemetaboliseerd. Stoffen die deze enzymen induceren, zoals bijvoorbeeld carbamazepine, kunnen bij gelijktijdig gebruik de aripiprazolespiegels met maximaal 70% verlagen. Daarom wordt aanbevolen om de dosis aripiprazole te verdubbelen bij gelijktijdig gebruik van carbamazepine [15].

Een overzicht van substraten, inhibitoren en inductoren van de CYP-enzymen is te vinden op <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

### **Andere interacties**

#### *Felodipine en grapefruitsap*

De calciumkanaalblokker felodipine is een substraat van CYP3A4. Felodipine wordt eerst door CYP3A4 in de darm gemetaboliseerd, waarna ongeveer 30% van een ingenomen dosis de lever bereikt. In de lever wordt felodipine verder gemetaboliseerd en uiteindelijk bereikt slechts 15% van de dosis de systemische circulatie. Het drinken van één glas (250 ml) grapefruitsap kan leiden tot inhibitie van CYP3A4 gedurende 24 tot 48 uur. Er worden dan hogere plasmaspiegels van felodipine gemeten, wat zich uit in een verlaging van de bloeddruk, een versnelde hartslag en versterkte vasodilaterende effecten, zoals hoofdpijn en flushing [11].

#### *Orale anticonceptie en Sint-Janskruid*

Pillen die estradiol en/of progesteron bevatten, kunnen minder betrouwbaar worden bij gelijktijdig gebruik van preparaten die Sint-Janskruid bevatten. Estradiol en progesteron worden door CYP3A4 gemetaboliseerd. Sint-Janskruid kan dit enzym induceren, waardoor estradiol en progesteron sneller uit het lichaam uitgescheiden worden. Dit kan leiden tot doorbraakbloedingen en een verminderde betrouwbaarheid van de pil. Het duurt een aantal weken voordat de inductie maximaal is en na het stoppen met Sint-Janskruid kunnen de inducerende effecten tot twee weken aanhouden [11,16].

### *Roken en clozapine*

Clozapine, een atypisch antipsychoticum, wordt voornamelijk via CYP1A2 gemetaboliseerd. CYP1A2 wordt door het roken van sigaretten geïnduceerd. Bij rokers worden lagere spiegels van clozapine gezien dan bij niet-rokers. Dit is van belang als een patiënt die goed is ingesteld op clozapine, besluit om te stoppen met roken. Als de clozapinedosis niet verlaagd wordt, kunnen verschijnselen van toxiciteit zoals sedatie en delier optreden. Deze interactie is ook van belang als de patiënt opgenomen wordt in een ziekenhuis waar niet gerookt mag worden [17].

## Referenties

1. G.Gordon Gibson; Paul Skett. Introduction to Drug Metabolism. 2nd ed. Blackie Academic & Professional; 1994.
2. McKinnon R.A. Cytochrome P450 Multiplicity and Function. Australian Journal of Hospital Pharmacy 2000;30:54-6.
3. Oscarson M. Pharmacogenetics of drug metabolising enzymes: importance for personalised medicine. Clin Chem.Lab Med 2003;41(4):573-80.
4. Pirmohamed M, Park BK. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. Toxicology 2003;192(1):23-32.
5. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 2000;356(9242):1667-71.
6. Wolf CR, Smith G, Smith RL. Science, medicine, and the future: Pharmacogenetics. BMJ 2000;320:987-90.
7. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. Trends Pharmacol Sci 2004;25(4):193-200.
8. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. Pharmacogenomics.J 2005;5(1):6-13.
9. Kirchheiner J, Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. Clin Pharmacol Ther 2005;77(1):1-16.
10. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Hishida A, Ishizaki T. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. Drug Metab Pharmacokinet. 2005;20(3):153-67.
11. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. N.Engl.J Med 2005;352(21):2211-21.
12. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. Clin Pharmacokinet. 1998;35(5):361-90.
13. Dutch SPC Zocor®. (version date 5-1-2005) <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>.
14. Dutch SPC Lipitor®. (version date 7-12-2004) <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>.
15. European SPC Abilify®. (version date 22-12-2005) <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/abilify/abilify.htm>.

16. Dutch SPC Microgynon 30<sup>®</sup>. (version date 31-7-2002) <http://www.cbq-meb.nl/IB-teksten/08204.pdf>.
17. Bondolfi G, Morel F, Crettol S, Rachid F, Baumann P, Eap CB. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. Ther Drug Monit. 2005;27(4):539-43.