

## Achtergrondinformatie bij farmacogenetisch profiel

*NB De mate van dosisaanpassing is geneesmiddel afhankelijk. Raadpleeg hiervoor apotheker, klinisch farmacoloog of de KNMP kennisbank.*

### **CYP1A2**

CYP1A2 komt alleen in de lever tot expressie en metaboliseert naast cafeïne ook geneesmiddelen zoals theophylline en naproxen. Als deze substraten of medicijnen samen met een inhibitor zoals o.a. grapefruitsap, fluvoxamine of het antibioticum ciprofloxacin ingenomen wordt kunnen serum waarden ervan dusdanig stijgen dat toxiciteit kan optreden. Inductie van het CYP1A2 metabolisme en daardoor versnelde afbraak van medicijnen kan worden veroorzaakt door roken en ook door het eten van spruitjes, broccoli, kool en boven houtskool gebakken voedsel. Genetische varianten van CYP1A2 kunnen gevoeliger of juist minder gevoelig zijn voor inductie door bijvoorbeeld roken. Indien een patiënt stopt met roken terwijl de te nemen medicatie niet aangepast wordt kunnen hierdoor de spiegels (gevaarlijk) te hoog worden.

### **CYP2B6**

Cytochroom-P450-enzymen, waartoe het iso-enzym CYP2B6 behoort, zijn betrokken bij het metabolisme van veel geneesmiddelen. CYP2B6 is het voornaamste metaboliserende enzym voor een aantal geneesmiddelen, waaronder efavirenz. CYP2B6 is een hydroxylerend enzym. Variaties in de activiteit van CYP2B6 kunnen leiden tot een toe- of afname van de metabolisering van geneesmiddelen. De oorzaken van variaties in de activiteit van CYP2B6 zijn voor een deel niet-genetisch. CYP2B6 wordt geïnduceerd door xenobiotica, waaronder pesticiden en geneesmiddelen als efavirenz, rifampicine, fenytoïne, fenobarbital, cyclofosfamide, carbamazepine, artemisininederivaten, metamizol, ritonavir en statines. CYP2B6 wordt geremd door geneesmiddelen als clopidogrel, ticlopidine en thiotepa.

### **CYP2C9**

CYP2C9 komt voornamelijk tot expressie in de lever en metaboliseert zo'n 15-20% van alle medicatie die een fase 1 metabolisme ondergaan. Het CYP2C9 gen is zeer polymorf, een deel van de beschreven genetische varianten in het gen hebben effect op de enzym activiteit van CYP2C9. Patiënten met een verlaagde enzym activiteit hebben een verhoogd risico op de ontwikkeling van bijwerkingen met name voor CYP2C9 substraten met een klein therapeutische window zoals fenytoïne en tolbutamide.

### **CYP2C19**

CYP2C19 is een van de CYP enzymen die het laagst tot expressie komt in de lever en is betrokken bij de metabolisatie van ca 5% van de veel gebruikte medicijnen. De beschreven genetische varianten in het CYP2C19 gen resulteren over het algemeen in een verlaagde CYP2C19 enzym activiteit. In totaal draagt 25-30% van de Kaukasische populatie en 60% van de Aziatische populatie een variant die resulteert in een verlaagde activiteit van het CYP2C19 enzym. Deze personen zullen een lagere metabolisatie hebben van medicijnen die via CYP2C19 omgezet worden.

### **CYP2D6**

CYP2D6 metaboliseert ongeveer 25% van medicijnen die vaak gebruikt worden zoals antidepressiva, antipsychotica, opioïden, tamoxifen, antiaritmica. Tot nu toe zijn meer dan 100 genetische varianten in het CYP2D6 gen beschreven. Tevens kunnen deletie of duplicaties van het complete gen voorkomen. Deze genetische variaties kunnen resulteren in een (sterk) verhoogde of verlaagde CYP2D6 enzym activiteit. Afhankelijk van de combinatie van genetische variaties kunnen personen in vier klasse van CYP2D6 activiteit ingedeeld worden, dit varieert van geen (10% van de Kaukasische bevolking) CYP2D6 enzymactiviteit tot een sterk verhoogde activiteit.

### **CYP3A4**

CYP3A4 is betrokken bij het metabolisme van ongeveer de helft van alle geneesmiddelen. CYP3A4 is waarschijnlijk verantwoordelijk voor een groot scala aan metaboliseringsreacties, zoals hydroxylering, sulfoxidering en N- en O-dealkylering. Variaties in de activiteit van CYP3A4 kunnen leiden tot een toename of afname van de metabolisering van geneesmiddelen. De activiteit van CYP3A4 kan een factor 10-100 verschillen tussen personen. De oorzaken van variaties in de activiteit van CYP3A4 zijn voor een belangrijk deel niet-genetisch. CYP3A4 wordt geremd door grapefuitsap en door geneesmiddelen als ketoconazol, itraconazol, claritromycine, valproïnezuur, ritonavir en saquinavir. Het wordt geïnduceerd door geneesmiddelen als carbamazepine, fenytoïne, evafirenz, rifampicine en hypericum. Voor volwassenen neemt de activiteit af met de leeftijd, terwijl de activiteit hoger is in vrouwen dan in mannen.

### **CYP3A5**

Het CYP3A5 is lid van de CYP3A familie. Het belangrijkste lid van die familie, CYP3A4, is betrokken bij het metabolisme van ongeveer 50% van alle voorgeschreven geneesmiddelen. CYP3A5 heeft een overlap in substraat specificiteit, waardoor het op bescheiden schaal kan bijdragen aan het totale CYP3A metabolisme. Affiniteit voor bepaalde stoffen kan echter verschillen. Zo blijkt het immunosuppressivum tacrolimus voor een aanzienlijk deel door CYP3A5 te worden afgebroken. Voor andere middelen is de bijdrage (nog) onduidelijk. CYP3A5 is als actief enzym aanwezig in slechts 20% van de Kaukasische bevolking, terwijl in 80% CYP3A5 activiteit afwezig is als gevolg van genetische polymorfismen. Op basis van het genotype zijn met name Kaukasische CYP3A5 expressors (20% van de populatie) die zich anders zullen gedragen qua metabolisme ten opzichte van de 80% non-expressors. Betrokken geneesmiddelen (o.a.) Tacrolimus, vincristine.