

# 8<sup>e</sup> Post O.N.S. Meeting



## Unraveling the mystery of the CYP450 pathway

Sophie Bunskoek,  
Verpleegkundig specialist,  
Medische oncologie,  
UMCG



Wie heeft veel te maken met cytochroom P450  
(CYP450) enzymen bij dagelijkse  
werkzaamheden?

# Wat zijn enzymen?



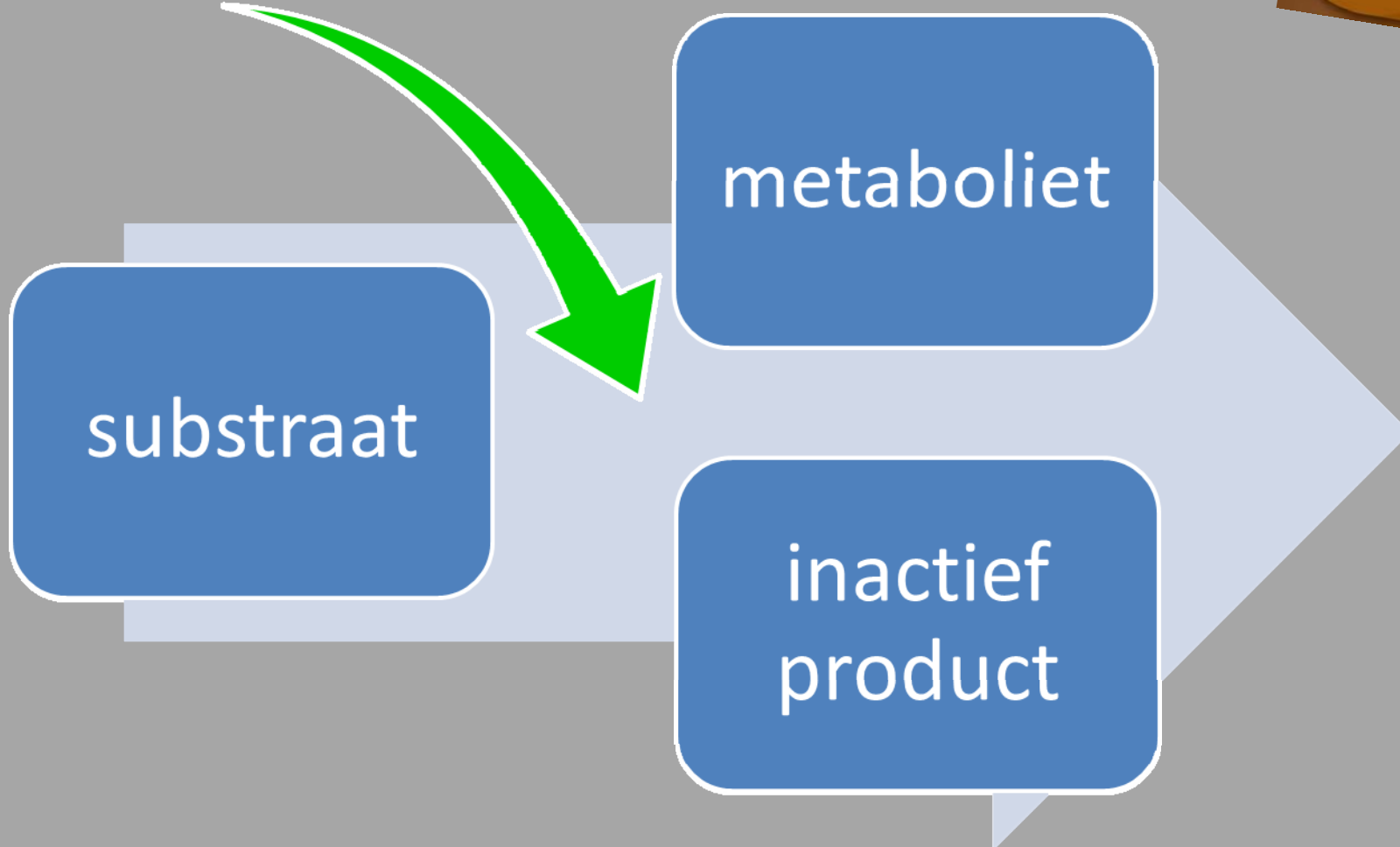
- Eiwitten
- Biochemische katalysatoren die belangrijke rol spelen bij stofwisseling en spijsvertering
- Specifiek; ieder substraat heeft eigen enzym
- Gemaakt i.o.v. genen

# CYP450 enzymfamilie



- Cytochromen -> ijzerbevattende enzymen
- Metabolisme van ingeslikte en geïnhaleerde substraten
- Met name in lever en dunne darm
- Betrokken bij >90% van medicatie metabolisatie

CYP450



# Relevante CYP450 familieleden



- CYP2C9, CYP2C19
- CYP2D6
- CYP3A4

# Fases van metabolisatie

Doel: biochemische verandering  
->wateroplosbaar maken

- Fase I: activatie of inactivatie
- Fase II: detoxicatie
- Fase III: transport



# Beïnvloedende factoren werking CYP450enzymen



1. Fysiologische

2. Genetische (farmacogenetica)



# Fysiologische factoren

- **M**edicatie
- **A**lcohol
- **L**eef­tijd
- **L**ever­ziekten
- **E**rfelijkheid
- **R**oken
- **D**ieet

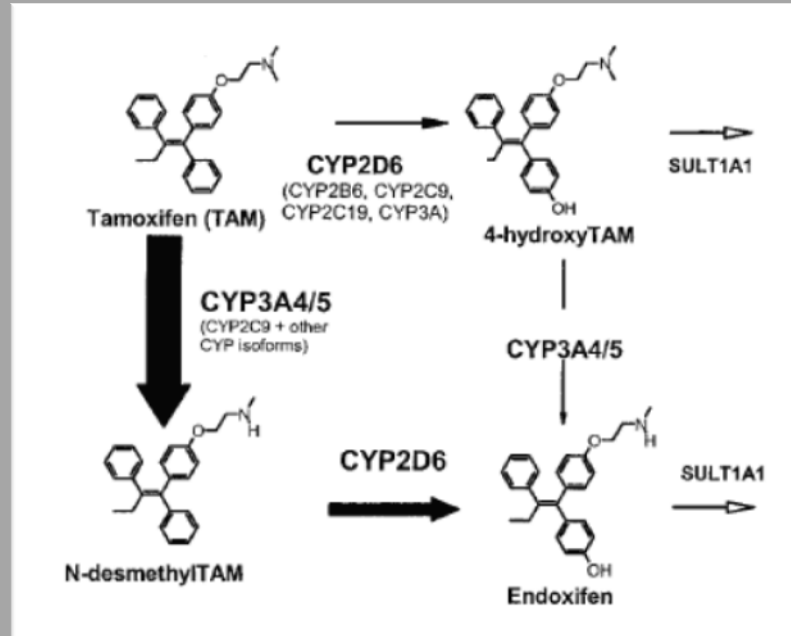


# Farmacogenetica



Genotype	Fenotype
Homozygoot “wildtype” (twee normale allelen)	Normaal metabolisme
Heterozygoot (1 normaal allel + 1 mutant)	Minder goed metabolisme
Homozygoot mutant (2 gemuteerde allelen)	Slecht metabolisme

# Relatie effectiviteit tamoxifen en genotype?

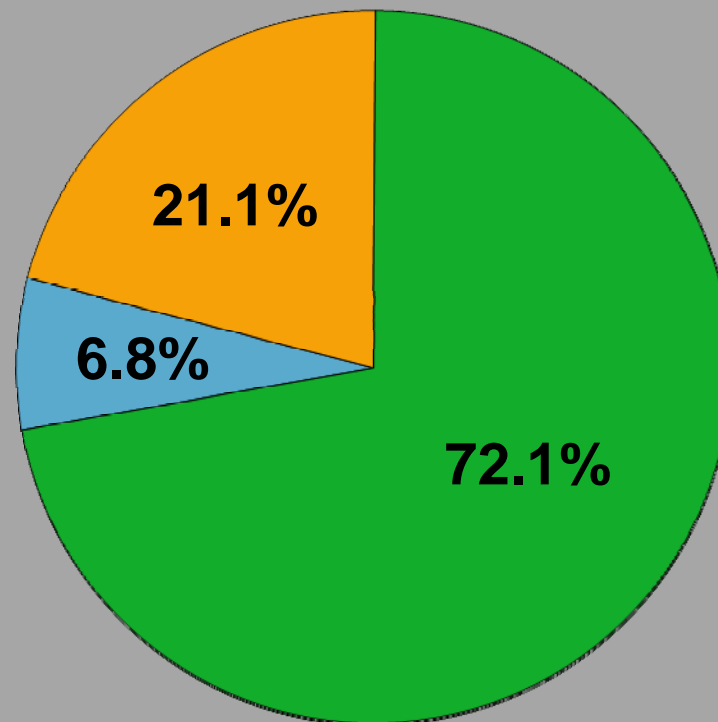


- afhankelijk van CYP2D6 genotype
- omzetting van tamoxifen in werkzame stof endoxifen: via CYP2D6
- meer endoxifen, meer bijwerkingen

# CYP 2D6 mutaties



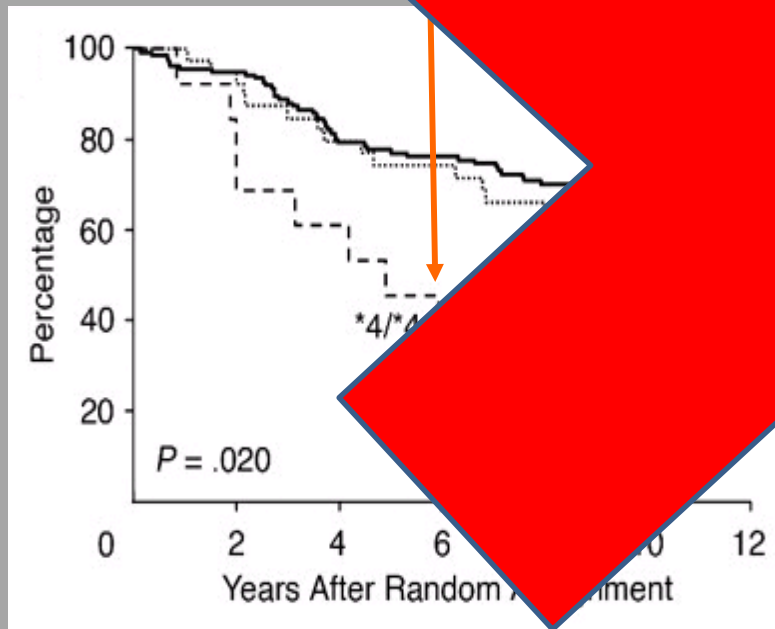
- CYP 2D6 genotype bepaalt tamoxifen omzetting en bijwerkingen



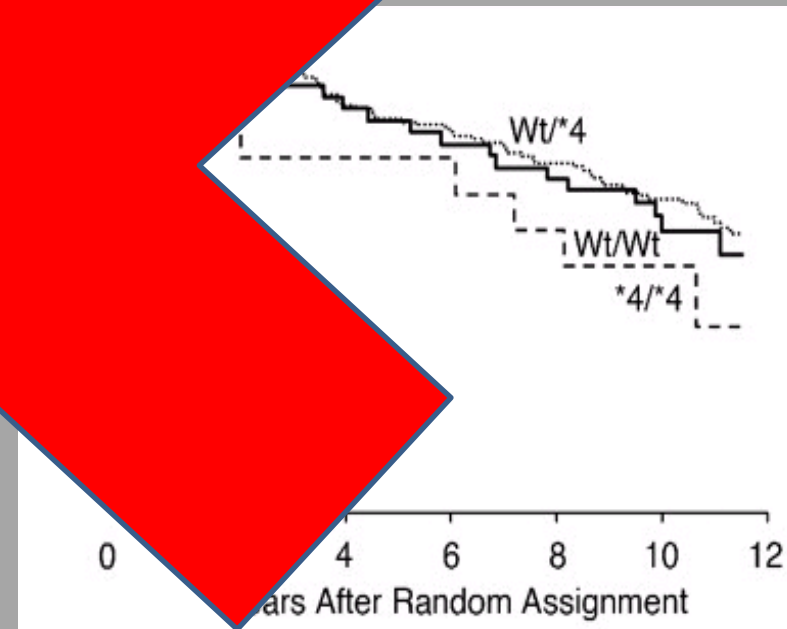
- \*4/\*4: endoxifen verlaagd
- Wt/\*4
- Wt/Wt: endoxifen normaal

# Bijwerkingen bepalen effect?

Meer opvliegers, betere overleving



Disease Free



Overall Survival

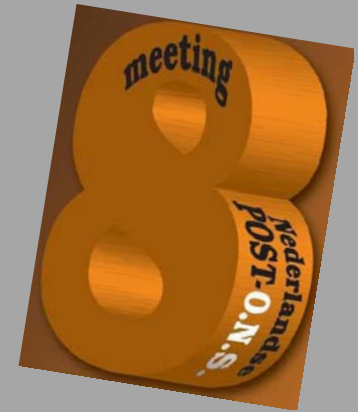
# Recente publicatie



## **Lack of Correlation between Gene Variants in Tamoxifen Metabolizing Enzymes with Primary Endpoints in the ATAC Trial.**

*Rae JM, Drury S, Hayes DF, Stearns V, Thibert JN, Haynes BP, Salter J, Pineda S, Cuzick J, Dowsett M. University of Michigan, Ann Arbor; University of Michigan; Royal Marsden Hospital, United Kingdom; Breakthrough Breast Cancer Research Centre, United Kingdom; Johns Hopkins University; CRUK Centre for Epidemiology, Mathematics and Statistics, United Kingdom*

# Farmacokinetiek



Wat doet het lichaam met een geneesmiddel?

1. Absorbsie
2. Verdeling
- 3. Metabolisme**
4. Excretie

# Medicatie interacties



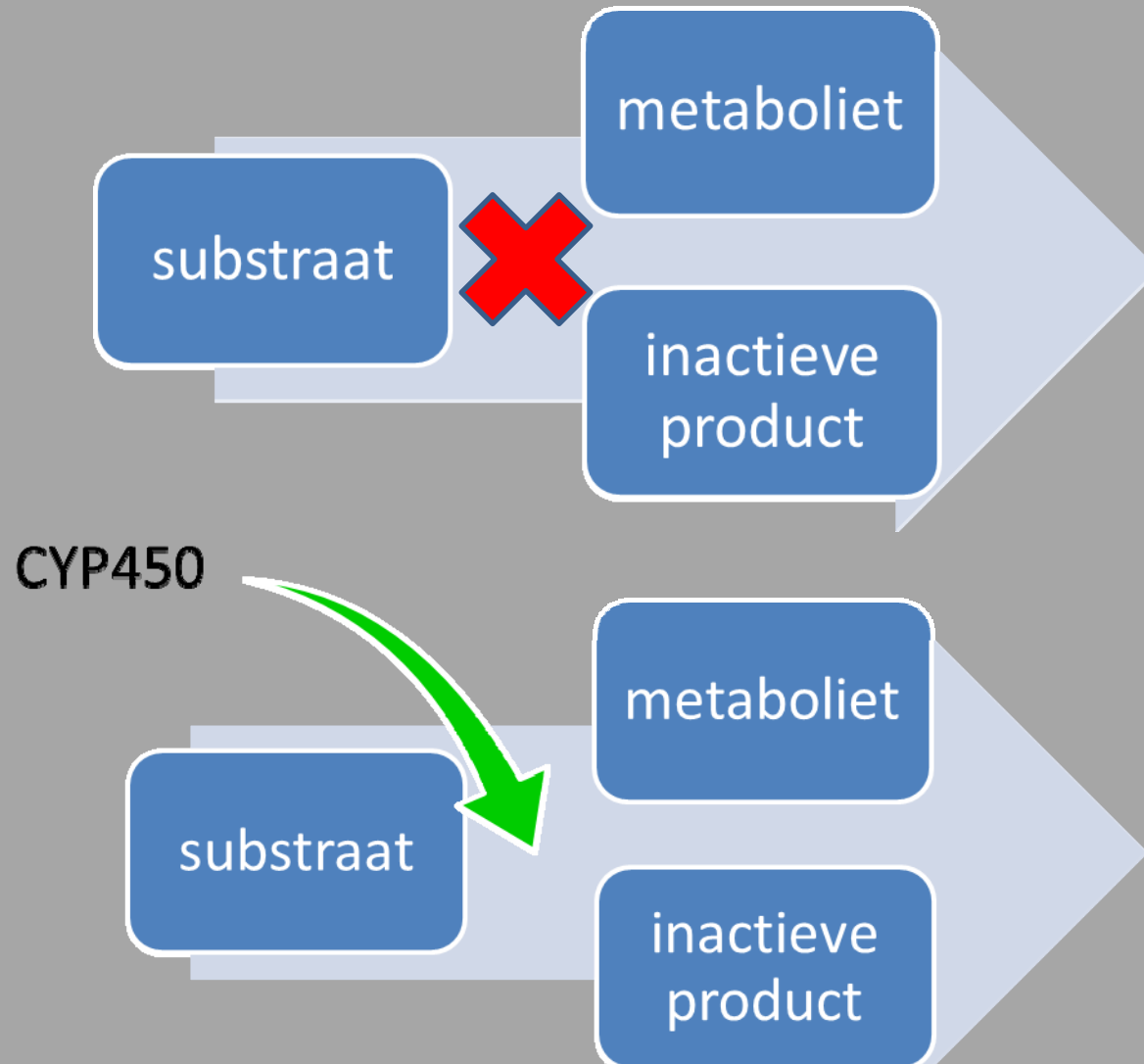


# Farmacokinetische begrippen; metabolisme



- Substraten; geneesmiddelen die door CYP 450enzymen worden gedestabiliseerd
- Inhibitors/Remmers; binden met hoge affiniteit aan CYP450 enzymen
- Inductoren/Activeerders; verhogen expressie CYP-enzymen

# Substraat



# Inhibitors (remmers)



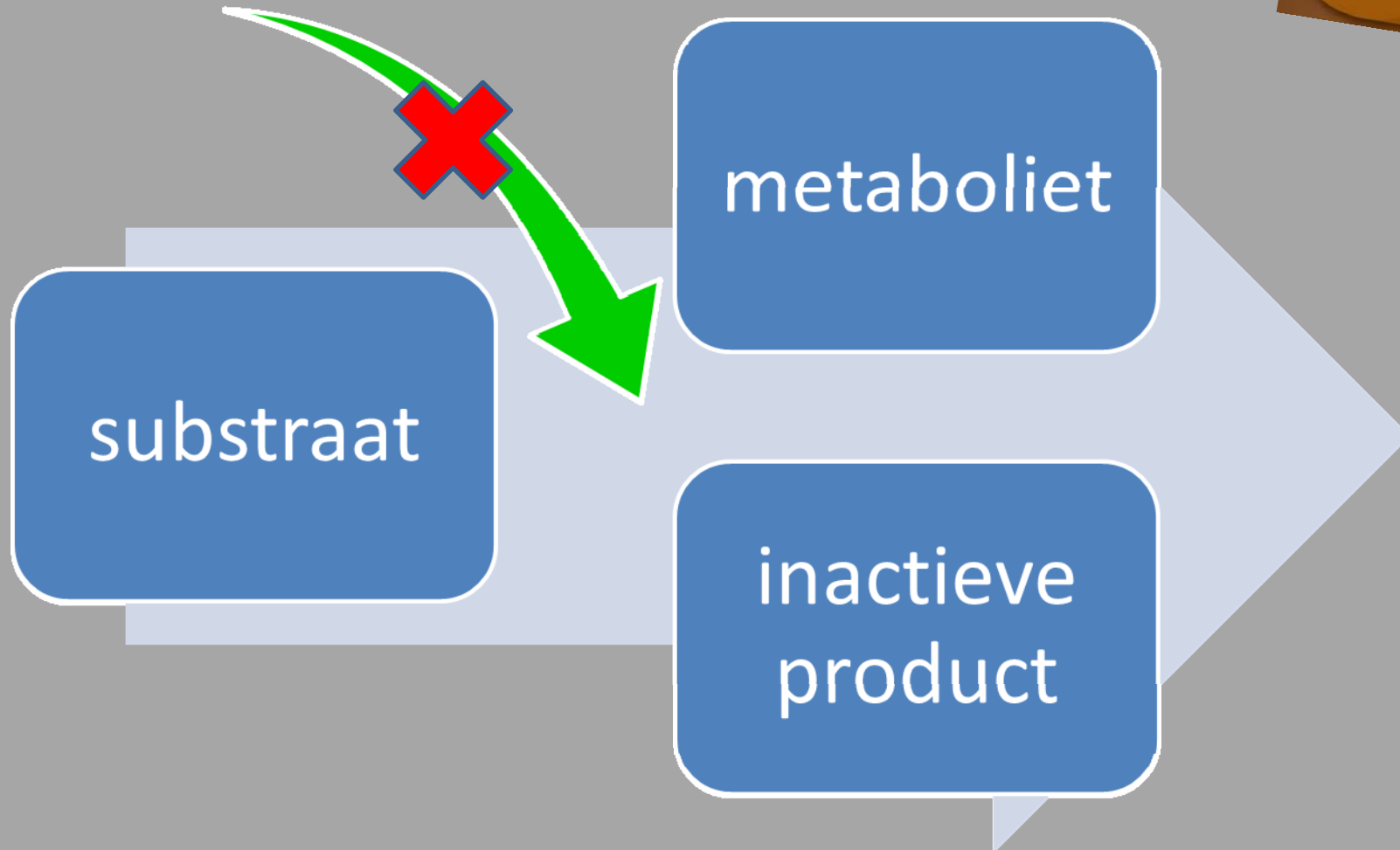
Belemmeren de afbraak van substraten

Gevolg:

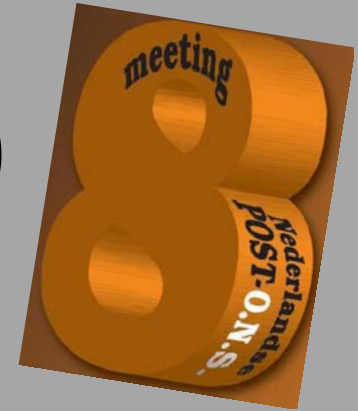
1. Verhoogde medicatiespiegels (meer toxiciteit)
2. Onderdosering (minder actieve metabolieten)

# Inhibitor

CYP450



# Inductoren (Activatoren)



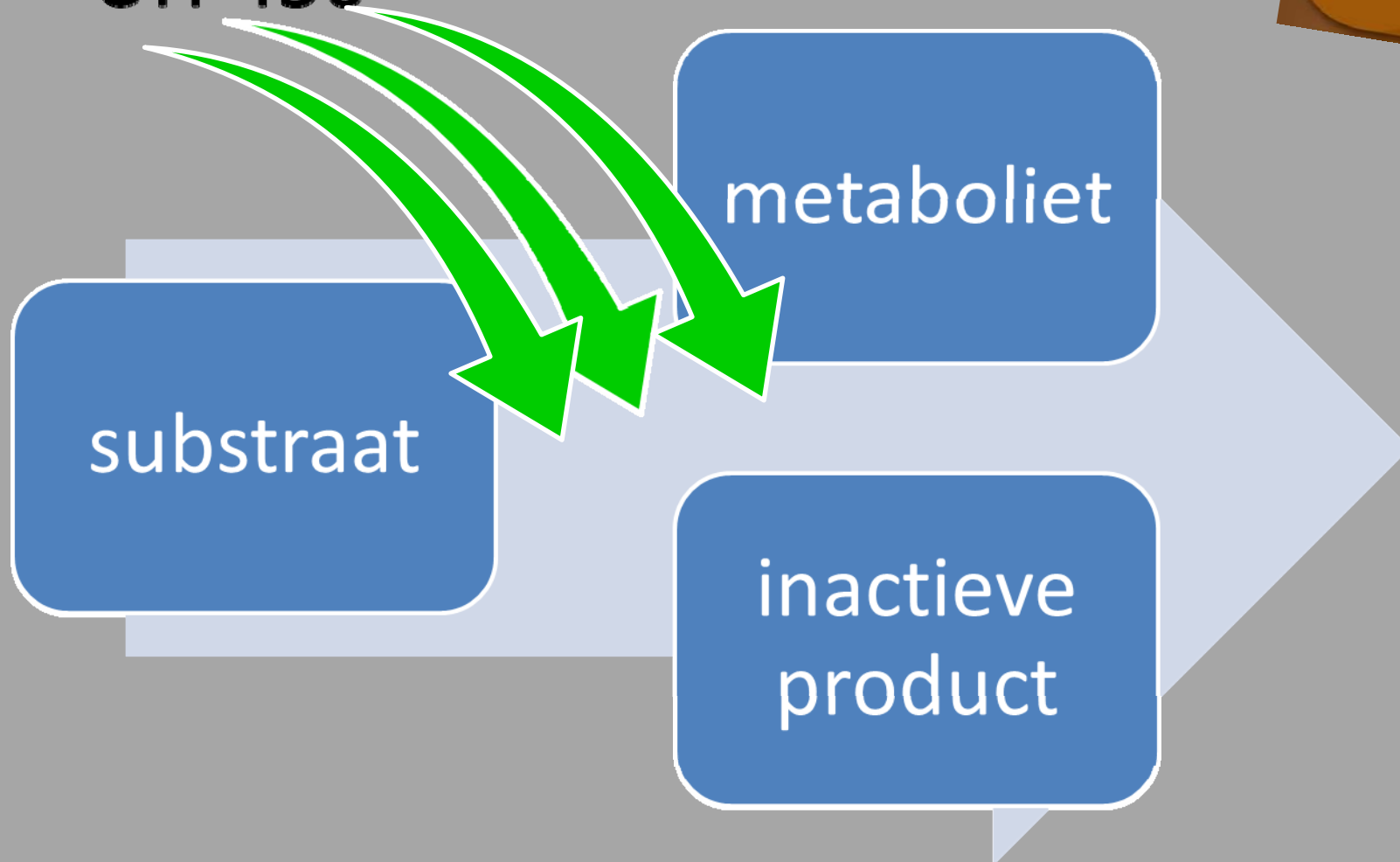
Verhogen enzymactiviteit

Gevolg:

1. Snelle hogere spiegel van actief metaboliet  
(meer toxiciteit)
2. Versnelde afbraak van substraten  
(onderdosering)

# Inductor

CYP450



# Voorbeeld

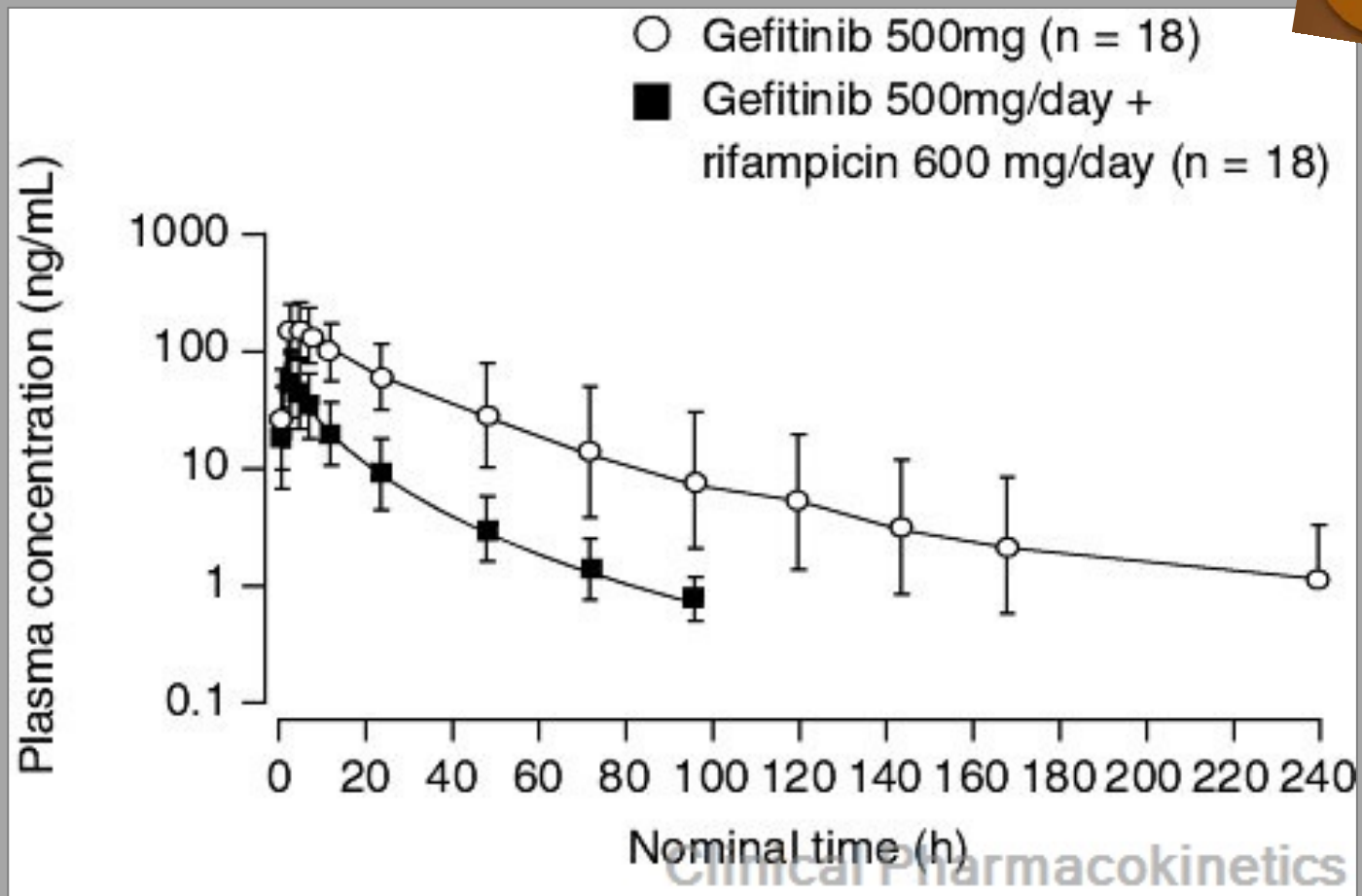


CYP450 enzym	Substraat	Inhibitor	Inductor
3A4	Amlodipine Atorvastatine Glivec Tamoxifen	Erythromycine Grapefruitsap	Carbamezapine St Janskruid Dexamethason

<http://www.medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/ClinicalTable.asp>

[Farmocotherapeutisch Kompas](#)

# Interacties tussen Gefinitib en Rifampicin





# Everolimus/Afinitor en hypercholesterolemie



- mTORinhibitor
- Bijwerking is hypercholesterolemie
- Simvastatine is ook substraat van CYP3A4

# Conclusies uit literatuur



- Ontbreken van gerandomiseerde studies
- Complexe processen beïnvloeden data

# The mystery of the CYP450 enzymepathway



- Verantwoordelijk voor > 90% van medicatiemetabolisme
- Afh. van fysiologische en genetische factoren
- Medicatie-interacties door:
  - Competitie tussen substraten
  - Activatie en Remming (inducers en inhibitors)
- Gevolg:
  - Over- of ondermedictie

# Betekenis in de praktijk



- Bij voorschrijven rekening houden met interacties
- Bij toxiciteit denken aan meer/minder actief CYP450 enzymssyteem door fysiologische processen dan wel door genetisch profiel

# Tot slot



- Patient voorlichten over interacties met andere medicatie, maar ook voeding.
- Up to date blijven!

# Achtergrondinformatie



Berg, A.O. et al

Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol. Swaisland HC, Ranson M, Smith RP, Leadbetter J, Laight A, McKillop D, Wild MJ.