

## GENOTYPERING VOORAFGAAND AAN BEHANDELING MET CLOPIDOGREL?

Sander van den Bogert

Clopidogrel, toegepast als trombocytenuitstroomremmer ter profylaxe van atherothrombotische complicaties, wordt enzymatisch geactiveerd door het enzym CYP2C19. Patiënten die dit enzym niet, of in mindere mate aanmaken vanwege hun genetische aanleg zouden dus minder baat kunnen hebben bij behandeling met clopidogrel. Deze patiënten zouden beter af kunnen zijn met een alternatief antitrombotisch middel. Bewijs voor een meerwaarde van het voorafgaand aan de behandeling bepalen van de genetische aanleg voor CYP2C19 (genotypering) is recent aangetoond voor de indicatie percutane coronaire interventie (PCI), direct na een hartinfarct. Patiënten die een op genotypering gebaseerde behandeling kregen, hadden een lager risico op matig-ernstige bloedingen vergeleken met patiënten die de eerstekeuzebehandeling kregen zonder genotypering. Voor de indicaties electieve PCI (zonder hartinfarct) of beroerte is niet overtuigend aangetoond dat het aanpassen van de behandeling op basis van het CYP2C19-genotype meerwaarde heeft. Bij deze indicaties lijkt terughoudendheid dus wenselijk bij het standaard toepassen van genotypering.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

- **De huidige behandelrichtlijnen geven geen eenduidig advies over de noodzaak van genotypering op CYP2C19 voorafgaand aan de antitrombotische behandeling met clopidogrel.**
- **Voor patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan na een hartinfarct lijkt genotypering op CYP2C19 het risico op matig-ernstige bloedingen te kunnen verminderen ten opzichte van de huidige antitrombotische standaardbehandeling met ticagrelor of prasugrel.**
- **Voor patiënten die een PCI ondergaan bij stabiel coronair vaatlijden of voor patiënten met een beroerte bestaat geen bewijs uit gerandomiseerd onderzoek voor de meerwaarde van genotypering op CYP2C19 voorafgaand aan een behandeling met clopidogrel.**

- **Zolang de indicatie voor clopidogrel niet in voorschrijf- en apotheeksystemen wordt vastgelegd lijkt het te vroeg om genotyperen bij clopidogrel standaard als adviserend signaal in deze systemen weer te geven.**

### De discussie: wel of geen genotypering

#### *Waarom genotypering bij clopidogrel?*

Alvorens clopidogrel als geneesmiddel voor te schrijven zou het zinvol kunnen zijn om bij patiënten eerst een genetisch onderzoek (genotypering) te verrichten. De uitslag van een dergelijk onderzoek kan medebepalend zijn voor de werkzaamheid van het middel. Mensen kunnen namelijk genetisch verschillen in de mate waarin clopidogrel enzymatisch geactiveerd wordt. Door middel van genotypering kan bepaald worden in welke mate de patiënt het enzym CYP2C19 aanmaakt. Dit enzym is bepalend voor de activatie van clopidogrel.

#### *Geen duidelijk advies in behandelrichtlijnen*

De huidige behandelrichtlijnen van de betrokken beroepsvereniging voor percutane coronaire interventie (PCI) en beroerte spreken op dit moment geen duidelijke voorkeur uit voor het uitvoeren van genotypering voorafgaand aan behandeling met clopidogrel, terwijl het advies om te genotyperen wel wordt ondersteund door de KNMP Kennisbank bij deze indicaties. Recent onderzoek naar genotypering voor clopidogrel bij PCI<sup>1</sup> is nog niet verwerkt in de huidige richtlijnen van de beroepsverenigingen.

#### *Duale anti-plaatjes therapie (DAPT)*

Clopidogrel wordt in combinatie met acetylsalicylzuur toegepast na een PCI ter voorkoming van een recidief trombotische complicatie. Een dergelijke combinatie wordt duale anti-plaatjes therapie (DAPT) genoemd. Na 3-12 maanden wordt clopidogrel doorgaans gestopt en blijft acetylsalicylzuur levenslang voorgeschreven.<sup>2</sup> DAPT met

## I · N · H · O · U · D

**Genotypering voorafgaand aan  
behandeling met clopidogrel? 9**

**Geneesmiddeleninteracties  
met CYP-enzymen 15**

clopidogrel is de enige geregistreerde behandeling na een van tevoren geplande (electieve) PCI bij stabiel coronair arterieel vaatlijden, hierna verder, verkort, 'electieve PCI' genoemd. Na een hartinfarct is het beleid anders: ongeacht of er een PCI is uitgevoerd, wordt veelal gekozen voor DAPT met ticagrelor of prasugrel. Bij een contra-indicatie voor ticagrelor of prasugrel kan worden uitgeweken naar clopidogrel.

Een andere indicatie voor clopidogrel (als monotherapie) is secundaire preventie van een transient ischaemic attack (TIA) of cerebrovasculair accident (CVA) die gezamenlijk onder de term beroerte gerekend worden.

### Geadviseerd in apotheek- en voorschrijf-systemen

Recent adviseerde de Werkgroep Farmacogenetica van apothekersorganisatie KNMP om genotypering op CYP2C19 te verrichten bij patiënten voorafgaand aan de behandeling met clopidogrel na een PCI of beroerte. De werkgroep ziet deze genotypering als essentieel voor effectiviteit van de behandeling met clopidogrel na een PCI of beroerte.<sup>3</sup> Dit advies is opgenomen in de KNMP Kennisbank. Daarnaast is het advies overgenomen door de meeste huisarts- en apotheeksoftware-systemen, waardoor het in beeld komt voor artsen en apothekers(assistenten) als clopidogrel bij een patiënt in het softwaresysteem wordt ingevoerd. In de tekst die bij de melding in beeld komt wordt vervolgens omschreven bij welke indicatie genotypering essentieel is: PCI, TIA of CVA.

De Kennisbank, alleen toegankelijk voor abonnees, is formeel geen behandelrichtlijn, maar een door apothekers en artsen veelvuldig gebruikt naslagwerk voor bijvoorbeeld doseringen, farmacokinetiek en interacties tussen geneesmiddelen.

### Cardiologen

De meest recente richtlijn over revascularisatie van de Europese beroepsvereniging voor cardiologen (ESC) stelt dat ticagrelor of prasugrel de behandeling van eerste keuze is naast acetylsalicylzuur na hartinfarct met PCI.<sup>2</sup> De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) volgt de ESC.<sup>4</sup> Clopidogrel wordt alleen geadviseerd indien ticagrelor of prasugrel zijn gecontra-indiceerd. In de ESC-richtlijn wordt na een electieve PCI clopidogrel met acetylsalicylzuur wel als eerste keus geadviseerd. Er wordt geen bewezen meerwaarde beschreven van genotypering van CYP2C19 bij het gebruik van clopidogrel. Het supplement van de richtlijn over revascularisatie benoemt wel een aantal scenario's waarbij genotypering mogelijk een meerwaarde kan hebben.<sup>2</sup>

### Neurologen

De richtlijn 'Herseneninfarct en hersenbloeding' van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) adviseert clopidogrel of acetylsalicylzuur in combinatie met dipyridamol als secundaire preventie van een TIA of herseneninfarct. Deze richtlijn ziet geen meerwaarde in genotypering van patiënten die clopidogrel gaan gebruiken.<sup>5</sup>

## Farmacologie van clopidogrel

### Clopidogrel is een prodrug

De trombocytenuitremmer clopidogrel is een 'prodrug'. Een prodrug is een geneesmiddel dat in het lichaam wordt omgezet in een actieve metaboliet. Niet de stof die wordt ingenomen, maar de actieve metaboliet is voor het grootste deel verantwoordelijk voor de farmacologische werking. Clopidogrel wordt binnen 2 uur volledig omgezet in de actieve metaboliet. Deze remt selectief en irreversibel de binding van adenosinedifosfaat (ADP) aan het P2Y<sub>12</sub>-complex. Hiermee voorkomt clopidogrel de activering van de trombocyt en uiteindelijk trombocytenuitremming.

### Leverenzym CYP2C19 activeert clopidogrel

Het cytochroom P450 (CYP) 2C19-enzym is hoofdzakelijk verantwoordelijk voor de omzetting van clopidogrel naar de actieve metaboliet. Verschillende studies wijzen op inter-individuele variabiliteit in kinetiek en werking van clopidogrel.<sup>6,7,8</sup> Een van de factoren die mogelijk een rol speelt is variatie in de functionaliteit van enzymen die verantwoordelijk zijn voor omzetting van clopidogrel in de actieve metaboliet. In enkele studies wordt verminderde aanwezigheid van CYP2C19 gezien als risicomarker voor cardiovasculaire complicaties (mogelijk doordat clopidogrel onvoldoende werkt), in andere studies wordt er geen verband aangetoond.<sup>9,10</sup>

## Farmacogenetica, CYP2C19 en clopidogrel

### Polymorfisme

Twintig tot dertig procent van de westerse bevolking heeft een polymorfisme op één of twee van de allelen van het gen dat verantwoordelijk is voor aanmaak van het CYP2C19-enzym. Bij deze personen leidt dit tot een situatie (fenotype) waarbij het enzym CYP2C19 in mindere mate wordt aangemaakt. Een verminderde aanmaak van CYP2C19 leidt bij hen netto tot een verminderde metabole CYP2C19-functionaliteit. Een verminderde CYP2C19-functionaliteit leidt vervolgens tot een verlaagde metabolisering en activering van clopidogrel.

### Intermediate of poor metabolizers

Personen met een genetisch verminderde CYP2C19-functionaliteit worden 'intermediate' (verminderd) of 'poor' (sterk verminderd of afwezig) metabolizers genoemd. Intermediate metabolizers hebben doorgaans één afwijkend allel en bij poor metabolizers zijn beide allelen afwijkend. Onder Aziaten ligt de prevalentie van genetisch verminderde CYP2C19-functionaliteit hoger: 12-23% is poor metabolizer van CYP2C19 ten opzichte van 1-6% van de Kaukasische bevolking.<sup>11</sup> Een farmacogenetische test (DNA-test) kan op basis van het genotype vaststellen welk fenotype een patiënt heeft.

Bij patiënten waarbij het CYP2C19-enzym (sterk) verminderd of niet functioneert, zou de verminderde werking van clopidogrel kunnen leiden tot meer trombotische events zoals hartinfarcten, TIA's of CVA's. Het lijkt daarmee plausibel dat als poor en intermediate metabolizers

een hogere dosering of alternatieve behandeling krijgen zij een lager risico lopen op een tweede event. Bij CYP2C19 poor en intermediate metabolizers werden lagere spiegels van de actieve metaboliet waargenomen.<sup>12</sup> Clopidogrel verliest dus een deel van zijn werking bij deze patiënten. Onduidelijk is welke minimale blootstelling aan de actieve metaboliet nodig is om een cardiovasculair event te voorkomen.

### **Andere leverenzymen dan CYP2C19**

CYP2C19 is niet voor 100% verantwoordelijk voor de omzetting van clopidogrel in de actieve metaboliet. De SPC vermeldt bijdragen van onder andere CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4.<sup>12</sup> Het is onduidelijk of bij CYP2C19-dysfunctie de metabole route via deze andere enzymen versterkt wordt.

### **Clopidogrel en genotypering na PCI?**

De richtlijnen maken onderscheid tussen DAPT na een electieve PCI versus na PCI bij een hartinfarct. Bij een electieve PCI is de combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel de enige geregistreerde behandeling. Bij een hartinfarct (met of zonder PCI) geven richtlijnen de voorkeur aan DAPT met ticagrelor of prasugrel. Recent onderzoek toont aan dat bij PCI na een hartinfarct een genotypering-gebaseerde DAPT ten opzichte van DAPT met ticagrelor of prasugrel even effectief is maar minder bloedingen geeft.

### **POPular-Genetics-studie**

De recent gepubliceerde Nederlandse POPular-Genetics-studie laat zien dat genotypering-gebaseerde DAPT met clopidogrel en DAPT met ticagrelor of prasugrel na een hartinfarct en PCI even effectief zijn op het gecombineerde eindpunt sterfte, hartinfarct, stenttrombose en ernstige bloeding.<sup>1</sup> In deze gerandomiseerde studie waren patiënten met genotypering-gebaseerde behandeling met clopidogrel significant beter af dan de ticagrelorgroep op het gecombineerde eindpunt ernstige en matig-ernstige bloedingen: een bloedingsincidentie van 9,8% versus 12,5%. Hierbij werd het verschil gemaakt op 'minor bleeding'. Deze term kan worden vertaald met 'matig-ernstige bloeding'. In de achtergrondinformatie wordt een nadere toelichting gegeven op het definiëren van klinisch relevante bloedingen.

### **Genotypering-gebaseerde DAPT**

Patiënten in de genotypering-gebaseerde arm van de POPular-Genetics-studie startten met ticagrelor of prasugrel en werden binnen 48 uur geswitcht naar clopidogrel bij een normale functionaliteit van CYP2C19. Bij dragers van één of twee allelen leidend tot verminderde CYP2C19-functionaliteit werd ticagrelor of prasugrel gecontinueerd. De arm met standaardbehandeling kreeg ticagrelor of prasugrel, ongeacht het genotype. Er werd dus getest of patiënten met een normaal genotype even effectief en veilig behandeld konden worden met een minder sterke P2Y<sub>12</sub>-remmer (clopidogrel) dan de standaardbehandeling die sterkere P2Y<sub>12</sub>-remmers voorschrijft (ticagrelor of prasugrel). Deze aanpassing van DAPT naar een

minder sterk werkzaam middel wordt ook wel 'de-escalatie' genoemd.<sup>2</sup>

### **Meerwaarde genotypering lijkt logisch**

De POPular-Genetics-studie laat zien dat bij normale CYP2C19-functionaliteit de balans tussen DAPT met clopidogrel en respectievelijk met prasugrel of ticagrelor verandert; het nadeel van clopidogrel (minder effectief bij het voorkomen van trombotische gebeurtenissen) valt weg, terwijl het voordeel van clopidogrel (lager bleedingsrisico), blijft staan. Bij patiënten met een normaal CYP2C19 kan de-escalatie van de P2Y<sub>12</sub>-behandeling dus meerwaarde hebben op matig-ernstige bloedingen. Secundaire preventie na een PCI bij een hartinfarct wordt op deze manier op de individuele patiënt afgestemd.

### **Kanttekening bij bewijs meerwaarde genotypering**

De POPular-Genetics-studie geeft echter alleen een indirect antwoord op de meerwaarde van genotypering bij patiënten na PCI bij een hartinfarct. Ten eerste is niet onderzocht of bij deze patiënten clopidogrel toegepast zonder genotypering tot dezelfde resultaten zou hebben geleid. Dergelijk onderzoek is ethisch ingewikkeld. Een controlegroep moet doorgaans de best mogelijke standaardbehandeling ontvangen. De onderzoekers zaten dus vast aan ticagrelor of prasugrel (de behandeling van eerste keuze).

De incidentie van het primaire eindpunt (samengesteld percentage van sterfte, myocardinfarct, stenttrombose, beroerte, of ernstige bloeding) was relatief laag in vergelijking met eerdere studies die aantoonde dat DAPT met ticagrelor of prasugrel effectiever waren bij het voorkomen van trombotische gebeurtenissen.<sup>13,14</sup> Het lijkt er dus op dat de POPular-Genetics-studie relatief gezondere patiënten heeft geïncludeerd.

### **Genotypering na electieve PCI bij stabiel vaatlijden?**

Of aanpassing van de behandeling bij patiënten met electieve PCI aan de hand van genotypering tot verbetering van klinisch relevante eindpunten leidt, werd in de POPular-Genetics-studie niet onderzocht. Het gebruik van DAPT met ticagrelor en prasugrel is geregistreerd na een hartinfarct met of zonder PCI, maar niet bij electieve PCI. Of 'escalatie' van clopidogrel naar ticagrelor of prasugrel op basis van CYP2C19-functionaliteit meerwaarde heeft bij een electieve PCI is dus niet bekend.

### **Lopend onderzoek: TAILOR-PCI**

Het effect van CYP2C19 genotype-gebaseerde behandeling met clopidogrel op klinische en economische eindpunten wordt momenteel internationaal onderzocht voor de indicatie PCI. Vanuit de Mayo Clinic in Amerika wordt de internationale 'TAILOR-PCI study' (NCT01742117) gecoördineerd. Deze studie heeft momenteel 5.300 patiënten geïncludeerd. De geschatte einddatum van de studie is maart 2020. Op basis van de publiekelijk beschikbare gegevens lijkt de onderzoekspopulatie zowel PCI bij hartinfarct als electieve PCI te omvatten.

## Clopidogrel en genotypering na beroerte?

### Richtlijn NVN

Patiënten die een beroerte hebben gehad zijn doorgaans levenslang op trombocytenuitremming aangehouden. In Nederland zijn op dit moment twee behandelingen geregistreerd: combinatietherapie acetylsalicylzuur 80 mg 1x per dag met dipyridamol 200 mg 2x per dag, of monotherapie met clopidogrel 75 mg 1x per dag.<sup>5</sup> De ProFESS-studie<sup>15</sup> heeft deze behandelingen gerandomiseerd, geblindeerd en placebogecontroleerd met elkaar vergeleken (n=20.332, follow-up 2,5 jaar) en vond geen verschil op het klinische eindpunt recidief herseninfarct (9,0 vs. 8,8%). De behandeling met clopidogrel vond plaats zonder gebruik te maken van genotypering.

### Onvoldoende argumenten genotypering

Naast de gebleken gelijkwaardigheid van clopidogrel zonder gebruik van genotypering ten opzichte van acetylsalicylzuur met dipyridamol, onderbouwen de opstellers van de NVN-richtlijn hun afwijzing van genotyperen aanvullend met een in 2015 gepubliceerd onderzoek.<sup>16</sup> Dit betrof een analyse van 11 deels overlappende meta-analyses naar het effect van genotypering bij clopidogrel. In deze publicatie wordt de kwaliteit besproken van zowel de meta-analyses als de individuele primaire studies die in de meta-analyses waren opgenomen. De auteurs constateren dat er relatief veel meta-analyses (11) zijn gepubliceerd over slechts 30 primaire studies. De heterogeniteit van zowel de primaire studies als de meta-analyses verklaren de inconsistente conclusies van de meta-analyses. Bovendien vond het merendeel van de meta-analyses die dit onderzochten aanwijzingen voor publicatiebias. Op basis van de gevonden inconsistenties en publicatiebias concluderen de auteurs dat er onvoldoende onderbouwing is voor de associatie tussen CYP2C19-dysfunctie en klinisch relevante eindpunten.

### Bewijs niet sluitend

Uit gerandomiseerd onderzoek bleek dus dat clopidogrel even effectief is als de alternatieve behandeling in een voornamelijk Kaukasische studiepopulatie.<sup>15</sup> Genotypering is in deze trial niet onderzocht. Prospectief onderzoek naar de toegevoegde waarde van een genotype-gebaseerde behandeling bij een beroerte ontbreekt. Een meta-analyse van observationele studies en post-hoc analyses van voornamelijk Aziatisch origine laat een hoger risico zien onder patiënten met CYP2C19-dysfunctie.<sup>17</sup> Het redactionele commentaar concludeert echter<sup>18</sup> dat definitief bewijs alleen geleverd kan worden door prospectieve studies, zoals men heeft geleerd in het verleden met in vitro monitoring van de bloedplaatjesfunctie. In gerandomiseerd onderzoek bleek dit niet effectief te zijn op klinische eindpunten.<sup>19,20</sup>

Het is niet bekend of CYP2C19 poor metabolizers beter af zullen zijn met acetylsalicylzuur en dipyridamol. Ook is niet gerandomiseerd onderzocht of intermediate metabolizers baat hebben bij een dubbele dosering clopidogrel en wat dit betekent voor het bleedingsrisico. Zolang antwoorden

op deze relevante vragen ontbreken is terughoudendheid bij toepassing van genotypering in de dagelijkse praktijk logisch.

## Genotypering en clopidogrel in de praktijk

### Kosteneffectiviteit

De kosten van een CYP2C19-genotypering lopen uiteen van 75 – 200 euro per bepaling, afhankelijk van het laboratorium.<sup>21</sup> Als het CYP2C19-gen wordt bepaald als onderdeel van een zogenaamd DNA-paspoort vallen de totale kosten hoger uit, maar is de prijs van het individuele gen lager.

Als genotypering wordt toegepast bij PCI na een hartinfarct zou dit een besparing kunnen opleveren als een deel van de patiënten vervolgens wordt behandeld met clopidogrel in plaats van met de (nog) veel duurdere patentmiddelen ticagrelor en prasugrel. Als het patent van deze middelen afloopt zal dit verschil verdwijnen. De patiënten die clopidogrel krijgen hebben een lager risico op (matig-ernstige) bloedingen. Deze bloedingen vereisen medische interventies, waarvan de kosten mogelijk door genotypering worden bespaard. Een recente kosteneffectiviteitsstudie toonde aan dat genotypering-gebaseerde behandeling inderdaad kosteneffectiever is dan ticagrelor voorschrijven voor iedere patiënt na een hartinfarct met PCI.<sup>22</sup>

Over de kosteneffectiviteit van genotypering na beroerte kan vanwege het gebrek aan bewijs weinig worden gezegd.

### Logistiek

Een praktische beperking in het grootschalig toepassen van genotypering is de logistiek. Als een patiënt een ischemische gebeurtenis doormaakt dient er snel gestart te worden met antitrombotische behandeling. Het is daarbij dan wenselijk dat de informatie over genotypering zeer snel bekend is. De meeste laboratoria lijken echter (nog) niet ingericht om dit te realiseren voor naar schatting jaarlijks 40.000 nieuwe gebruikers van clopidogrel. Het bepalen van een farmacogenetisch profiel bij al deze patiënten vormt een aanzienlijke logistieke uitdaging.

## Achtergrondinformatie

### Definities voor bloedingen als eindpunt Eenduidige definitie noodzakelijk

Bloedingen kunnen variëren van onschuldige blauwe plekken tot intracraniale bloedingen met fatale afloop. In wetenschappelijk onderzoek met bloedingen als eindpunten is het daarom van groot belang dat deze eenduidig en helder omschreven en gedefinieerd worden. Dan pas is de klinische relevantie ervan als uitkomstmaat te beoordelen. Hiervoor zijn verschillende gevalideerde definities ontwikkeld. De POPular-Genetics-studie heeft gebruikt gemaakt van de zogenoemde PLATO-definities.<sup>23</sup> De PLATO-definities zijn weergegeven in tabel 1.

### Gevolgen niet-eenduidige definitie

Het bestaan van verschillende en bovendien heterogene bleedingsdefinities bemoeilijkt het maken van een onderlinge vergelijking van de veiligheid van antitrombotische



**Tabel 1. PLATO-definities met de voor dit artikel gekozen bijbehorende Nederlandse vertaling.**

Engelse term	Nederlandse vertaling	Definitie
Major bleed – life threatening	Levensbedreigende bloeding	Fataal óf intracranieel óf intrapericardiaal met cardiale tamponade, hypovolemische shock of ernstige hypotensie waarvoor vasopressie of operatie is vereist
Major bleed – other	Ernstige bloeding	Significant beschadigend (bijvoorbeeld intraoculair met permanent verlies van gezichtsvermogen)
Minor bleed	Matig-ernstige bloeding	Vereist medische interventie om bloeding te stoppen of te behandelen
Minimal bleed	Geringe bloeding	Alle overige bloedingen waar geen interventie of behandeling voor nodig is

geneesmiddelen in verschillende studies.<sup>24</sup> Als bij de studie van middel A namelijk een andere definitie is gegeven aan de term 'major bleeding' dan bij de studie van middel B, zegt het weinig dat middel A beter scoort op het eindpunt 'major bleeding'.

### Standaardisatie gewenst

Standaardisatie van definities is dus wenselijk. In een poging hiertoe ontwikkelde een consortium van academici, overheden en de farmaceutische industrie de 'Bleeding Academic Research Consortium' (BARC) definities.<sup>24</sup> Het Europese Geneesmiddelenagentschap hanteert echter nog altijd eigen definities<sup>25</sup> en in de literatuur wordt van alles door elkaar gebruikt.

### Details gerefereerde studies

#### POPular Genetics trial<sup>1</sup>

**Onderzoeksnaam:** Patient Outcome after Primary PCI (POPular Genetics)

**Jaar van publicatie:** 2019

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd open label 'assessor-blinded' actief gecontroleerd

**Financiering:** ZonMW (Nederlandse overheid)

**Belangenverstremgeling:** ja

**Primaire uitkomstmaat:** 2 primaire eindpunten: (1) samengesteld eindpunt van overlijden, myocardinfarct, stenttrombose, beroerte, ernstige bloeding (2) ernstige en matig-ernstige bloedingen.

**Powerberekening:** naar schatting 2.474 patiënten waren nodig om met een power van 80% non-inferioriteit te kunnen detecteren

**Insluitingscriteria:** patiënten 21 jaar of ouder met STEMI die primaire PCI ondergingen

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** sterk verhoogde bloeddruk, kanker, afwijkend bloedbeeld

**Analyse van de resultaten:** intention-to-treat principe

**Onderzoeksduur:** 12 maanden (meting primair eindpunt)

**Randomisatie:** computergestuurde randomisatie 1:1 op genotype-gebaseerde behandeling met clopidogrel vs. behandeling met ticagrelor of prasugrel

**Aantal patiënten:** 2.751

**Patiëntenkenmerken:** gemiddelde leeftijd 61, 25% vrouw

#### TRITON-TIMI-38-trial<sup>13</sup>

**Onderzoeksnaam:** Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRITON–TIMI) 38

**Jaar van publicatie:** 2007

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind actief gecontroleerd

**Financiering:** farmaceutische industrie

**Belangenverstremgeling:** ja

**Primaire uitkomstmaat:** samengesteld eindpunt van cardiovasculair-gerelateerde sterfte en cardiale ischemische events

**Powerberekening:** naar schatting 875 primaire eindpunt events waren nodig om met 90% power een 20% relatieve risicoreductie op het primaire eindpunt te kunnen detecteren

**Insluitingscriteria:** patiënten met hartinfarct (STEMI of NSTEMI)

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** toegenomen risico op bloedingen, anemie, trombocytopenie

**Analyse van de resultaten:** intention-to-treat principe

**Onderzoeksduur:** 15 maanden (primaire eindpunt analyse)

**Randomisatie:** computergestuurde randomisatie 1:1 op clopidogrel 1x per dag 75mg vs. behandeling met prasugrel 1x per dag 10mg

**Aantal patiënten:** 13.608

**Patiëntenkenmerken:** gemiddelde leeftijd 61 jaar, 26% vrouw

#### PLATO-trial<sup>14</sup>

**Onderzoeksnaam:** Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO)

**Jaar van publicatie:** 2009

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind actief gecontroleerd

**Financiering:** farmaceutische industrie

**Belangenverstremgeling:** ja

**Primaire uitkomstmaat:** samengesteld eindpunt van cardiovasculair-gerelateerde sterfte en cardiale ischemische events

**Powerberekening:** naar schatting 1.780 primaire eindpunt events waren nodig om met een power van 90% een relatieve risicoreductie van 13,5% te kunnen detecteren

**Insluitingscriteria:** patiënten die werden opgenomen met acuut coronair syndroom (STEMI of NSTEMI)

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** een contra-indicatie voor clopidogrel, interfererende medicatie, risico op bradycardie

**Analyse van de resultaten:** intention-to-treat principe

**Onderzoeksduur:** 12 maanden (primaire eindpunt analyse)

**Randomisatie:** computergestuurde randomisatie 1:1 op behandeling met clopidogrel 1x per dag 75mg vs. behandeling met ticagrelor 2x per dag 90mg.

**Aantal patiënten:** 18.624

Patiëntenkenmerken: gemiddelde leeftijd: 62 jaar. 28% vrouw

#### **TAILOR-PCI study**

**Onderzoeksnaam:** Tailored Antiplatelet Initiation to Lesson Outcomes Due to Decreased Clopidogrel Response After Percutaneous Coronary Intervention (TAILOR-PCI)

**Jaar van publicatie:** resultaten nog niet gepubliceerd. Gegevens afkomstig van clinicaltrials.gov NCT01742117

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd, open label actief gecontroleerd

**Financiering:** Mayo Clinic

**Belangenverstrengeling:** onbekend

**Primaire uitkomstmaat:** cardiovasculair-gerelateerde sterfte, cardiale ischemische events

**Powerberekening:** nog niet bekend.

**Insluitingscriteria:** patiënten met stabiele coronaire hartziekte of acuut coronair syndroom die PCI ondergaan

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** ongeschikt zijn voor DAPT gedurende 12 maanden, gefaalde PCI-procedure

**Analyse van de resultaten:** onbekend

**Onderzoeksduur:** 12 maanden (primaire eindpunt analyse)

**Randomisatie:** computergestuurde randomisatie 1:1 op clopidogrel 75mg dagelijks na PCI vs. genotype-gebaseerde behandeling met clopidogrel 75mg dagelijks of ticagrelor 90mg tweemaal daags (afhankelijk van genotype)

**Aantal patiënten:** nog niet bekend (doel is 5.945)  
Patiëntenkenmerken: nog niet bekend

#### **PRoFESS studie<sup>15</sup>**

**Onderzoeksnaam:** Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) study

**Jaar van publicatie:** 2008

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind actief gecontroleerd

**Financiering:** farmaceutische industrie

**Belangenverstrengeling:** ja

**Primaire uitkomstmaat:** recidief beroerte

**Powerberekening:** naar schatting 20.000 patiënten waren nodig om met een power van 82% een 13% relatieve risicoreductie te kunnen detecteren tussen beide armen op het primaire eindpunt

**Insluitingscriteria:** recent doorgemaakt ischemische beroerte. Klinisch en neurologisch stabiel

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** contra-indicatie voor één van de trombocytenuitremmers in de trial

**Analyse van de resultaten:** op basis van intention-to-treat principe

**Onderzoeksduur:** gemiddeld 2,5 jaar follow-up

**Randomisatie:** computergestuurde randomisatie 1:1 op acetylsalicylzuur 80mg 1x per dag + dipyridamol gereguleerde afgifte 2x per dag vs. clopidogrel 75mg 1x per dag

**Aantal patiënten:** 20.333

**Patiëntenkenmerken:** gemiddeld 66 jaar, 36% vrouw.

#### **Analyse Osnabrugge et al. 2015<sup>16</sup>**

**Jaar van publicatie:** 2015

**Soort onderzoek:** systematische analyse van 11 meta-analyses

**Financiering:** Netherlands Organization for Scientific Research (NWO)

**Belangenverstrengeling:** ja

**Insluitingscriteria:** systematische reviews en meta-analyses over clopidogrel en cytochroom P450

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** geen genoemd

**Aantal publicaties:** 347 gevonden, 347 nader onderzocht, 11 meta-analyses ingesloten. 30 onderliggende primaire studies geïdentificeerd

**Primaire uitkomstmaat:** heterogeniteit, risico op publicatiebias

**Kwaliteit van de onderzoeken:** de primaire studies werden door de geanalyseerde meta-analyses met verschillende schalen op kwaliteit gescoord

#### **Literatuurreferenties**

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

# GENEESMIDDELENINTER-ACTIES MET CYP-ENZYMEN

Sanne van der Heijden

Cytochroom-P450-enzymen (CYP-enzymen) zijn betrokken bij het metabolisme van veel geneesmiddelen. Omdat de activiteit van CYP-enzymen geremd of gestimuleerd kan worden door andere geneesmiddelen, zijn veel interacties mogelijk. Veel van deze interacties zijn niet klinisch relevant, maar een aantal kan ernstige gevolgen hebben. In het informatiesysteem van de voorschrijver en/of apotheker verschijnt een melding bij interacties met CYP-enzymen. Door de andersoortige meldingen die door informatiesystemen worden gegenereerd, is het soms onduidelijk wat de prioriteit of afhandeling is. De CYP-enzym-interactiemelding wordt echter alleen getoond als er een risico bestaat op klinisch relevante gevolgen voor de patiënt. Een zorgvuldige afweging van de interactiemelding is daarom belangrijk, zowel bij het voorschrijven, als bij het afleveren van medicatie.

## Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Het metabolisme van geneesmiddelen (en daarmee de effectiviteit en toxiciteit) kan sterk worden beïnvloed door veranderingen in de activiteit van de lever-enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme, de cytochroom P450-enzymen.**
- **Een interactiemelding wordt pas weergegeven in het geautomatiseerde systeem van de arts of apotheker als een potentieel schadelijk of ernstig risico is beschreven in de literatuur. De risico-inschatting wordt uitgevoerd door een multidisciplinair team en is gebaseerd op (met name observationeel) wetenschappelijk onderzoek.**
- **Bij meldingen bij het voorschrijven dient extra aandacht te worden gegeven aan geneesmiddelen die door één specifiek enzym worden afgebroken,**

**geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster of middelen die een sterk effect hebben op leverenzymen.**

- **Bij een medicatiebeoordeling zou in het beginstadium gecontroleerd moeten worden op aanwezigheid van dergelijke inductoren of remmers om na te gaan of er potentiële interacties zouden kunnen optreden.**

## De functie van CYP-enzymen





Cytochroom P450-enzymen (CYP-enzymen) maken endogene en exogene stoffen, zoals geneesmiddelen, door biotransformatie geschikt voor uitscheiding via de lever en de nieren. CYP-enzymen zijn met name aanwezig in de lever, maar kunnen ook elders in het lichaam aanwezig zijn. Zo is bijvoorbeeld CYP2B6 ook aanwezig in de hersenen, en bevinden CYP2C9 en CYP3A4 zich naast de lever, ook in de darmwand.<sup>1,2,3</sup>

Geneesmiddelen kunnen als substraat aangrijpingspunt zijn voor één of meerdere CYP-enzymen, waarbij de omzetting nodig is voor uitscheiding. Anderzijds kunnen zo ook niet-actieve geneesmiddelen farmacologisch actief gemaakt worden door de metabolieten die gevormd worden. In het geval van een zogenoemde 'prodrug' is deze omzetting essentieel voor de effectiviteit van het middel. Voorbeelden hiervan zijn tamoxifen (anti-oestrogeen, door CYP3A4 en CYP2D6) en clopidogrel (trombocytenaggregatieremmer, voornamelijk door CYP2C19).

Geneesmiddelen kunnen ook de activiteit van CYP-enzymen beïnvloeden. Remmers zorgen voor een verminderde metabole activiteit van het betreffende enzym, inductoren verhogen juist de metabole activiteit. Andere stoffen uit bijvoorbeeld voedingsmiddelen, supplementen of sigaretten, kunnen ook de CYP-enzymactiviteit beïnvloeden. Dit artikel beperkt zich tot de geneesmiddeleninteracties met CYP-enzymen. Zie Figuur 1 voor een vereenvoudigde weergave hiervan. Voor de interacties met kruidengeneesmiddelen wordt verwezen naar Gebu. 2012;46(4):37-41.

De CYP-enzyminteracties worden vaak genoemd met de interacties met p-glycoproteïne (p-gp), een transporteiwit dat (onder andere) ook in de darmwand aanwezig is naast CYP3A4. P-gp kan op gastro-intestinaal absorptieniveau en bij tubulaire secretie betrokken zijn bij

**Figuur 1. Vereenvoudigde weergave van (genees)middeleninteracties met CYP-enzymen.**

	Invloed op betrokken CYP-enzym	
	CYP-enzym <b>remmer</b> (Genees)middel <b>B</b>	CYP-enzym <b>inductor</b> (Genees)middel <b>C</b>
	<b>CYP-enzymactiviteit ↓</b>	<b>CYP-enzymactiviteit ↑</b>
(Genees)middel <b>A</b> dat door CYP-enzym <b>gedeactiveerd</b> of <b>geëlimineerd</b> wordt	 Risico op (toxische) overdosering <b>A</b>	 Risico op sub-therapeutische dosering <b>A</b>
(Genees)middel <b>D</b> dat door CYP-enzym <b>geactiveerd</b> wordt	 Risico op sub-therapeutische dosering <b>D</b>	 Risico op (toxische) overdosering <b>D</b>

Interactie tussen (genees)middelen (A, B, C en D) en de gevolgen die afhankelijk zijn van CYP-enzymremming of CYP-enzyminductie (door B en C) én van hoe middelen (A en D) gemetaboliseerd worden

verschillende geneesmiddeleninteracties. Net als CYP-enzymen kan de activiteit van p-gp worden geremd en geïnduceerd door geneesmiddelen. Uit onderzoek blijken middelen die substraat, remmer of inductor van CYP3A4 zijn, een soortgelijke reactie op of met p-gp te hebben. Bij interacties die in eerste instantie aan CYP3A4 werden toegeschreven, blijkt p-gp mogelijk een grotere rol te spelen dan eerder werd gedacht. De achtergrond van de relatie tussen CYP3A4 en p-gp is echter (nog) niet volledig opgehelderd.<sup>1</sup> Een beschrijving van de interacties met p-gp staat in het eerder verschenen Ge-Bu artikel (Gebu. 2014;48(11):120-124).

**Cytochroom**

Een hemoproteïne dat elektronen en waterstof transporteert.<sup>4</sup>

**P450**

De P staat voor pigment, waarbij het molecuul bij 450 nm de maximale hoeveelheid licht absorbeert.<sup>5</sup>

**Nomenclatuur**

Van de CYP450-enzymen zijn 18 families geïdentificeerd, 43 subfamilies en 57 individuele iso-enzymen.<sup>6</sup> De CYP-enzymen zijn op basis van overeenkomst in hun aminozuurvolgorde ingedeeld in families en subfamilies. Een familie komt voor 40% tot 55% overeen en wordt aangeduid met het eerste cijfer achter 'CYP'. De daaropvolgende letter geeft een subfamilie aan en komt voor meer dan 55% overeen. Individuele CYP-enzymen zijn te herkennen aan het cijfer achter de subfamilie.<sup>1</sup>

**Biotransformatie van geneesmiddelen door CYP-enzymen**

Het geneesmiddel ondergaat als substraat van een CYP-enzym een biotransformatie. Dat is een chemische wijziging in de structuur van het geneesmiddel. Het product van een omzetting is een metaboliet.<sup>6</sup>

**P-glycoproteïne**

P-glycoproteïne is een transporteiwit in het plasmamembraan van cellen van, onder andere, de dunne darm en in de tubuluscellen van de nieren. Het fungeert als een pomp om lichaamseigen en -vreemde stoffen, zoals geneesmiddelen, uit deze cellen te transporteren. De functie van dit eiwit kan worden geremd of gestimuleerd door bepaalde geneesmiddelen en via dit mechanisme kunnen interacties ontstaan.<sup>2</sup>

**CYP-enzymen en geneesmiddelenmetabolisme**

CYP-enzymen zijn alleen betrokken bij fase I-reacties van het geneesmiddelenmetabolisme. In het metabolisme van stoffen wordt een onderscheid gemaakt in fase I-reacties en fase II-reacties (tabel 1). In een fase I-reactie verandert de molecuulstructuur van het geneesmiddel. In een fase II-reactie ondergaat het geneesmiddel of fase I-metabolieten een koppeling, bijvoorbeeld met glucuronide.<sup>7</sup>

Bij de mens zijn er 57 CYP-enzym families geïdentificeerd waarvan drie families (CYP1, CYP2 en CYP3) betrokken zijn bij het geneesmiddelenmetabolisme.<sup>1</sup> Twaalf individuele CYP-enzymen uit deze families nemen hiervan 93% voor hun rekening. Van deze individuele CYP-enzymen zijn de meeste geneesmiddelen substraat voor CYP3A4, gevolgd door CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C8 en CYP2C19.<sup>6</sup>

**Gevolgen van CYP-remmers**

Een CYP-remmer kan door binding aan het CYP-enzym het enzym inactiveren. Substraten voor dit CYP-enzym (bijvoorbeeld gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen) worden daardoor in mindere mate gemetaboliseerd en uitgescheiden, waardoor de concentraties in het lichaam kunnen oplopen (zie Figuur 1). Bij middelen met een smaltherapeutisch venster kan dit resulteren in een verhoogde toxiciteit. Prodrugs kunnen hierdoor hun therapeutische effect verliezen, omdat er lagere spiegels zijn van actieve metabolieten in het lichaam (zie Figuur 1).<sup>1</sup>

Het remmende effect treedt doorgaans direct op en verdwijnt over het algemeen spoedig wanneer de remmer wordt gestaakt. Een maximaal interactie-effect door remming kan in één tot enkele dagen optreden, afhankelijk van de eigenschappen van het geremde middel en de CYP-remmer.<sup>1</sup>

**Voorbeelden van interacties met CYP-remmers**

**Diltiazem/verapamil – simvastatine**

Simvastatine wordt voornamelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd. Diltiazem en verapamil zijn remmers van CYP3A4 en p-gp. Het gevolg van de interactie is een sterke toename van de concentratie van simvastatine, waardoor bijwerkingen eerder kunnen optreden en het risico op rbdomyolyse toeneemt.

In onderzoek bij vrijwilligers bleek de AUC ('area under the curve', een grafiek waar de concentratie van het middel in het bloed is uitgezet in de tijd) van simvastatine door diltiazem met factor 5 toe te nemen en de C<sub>max</sub> (maximaal gemeten concentratie in het bloed) met factor 4. Verapamil gaf een verhoging van respectievelijk factor 4,6 van de AUC en 2,6 van C<sub>max</sub>.<sup>8</sup> Er zijn enkele individuele gevallen

**Tabel 1. Fase I- en fase II-reacties in de lever. <sup>7</sup>**

Fase	Functie	Reactie	Toelichting
Fase I	Verandering molecuulstructuur geneesmiddel	Oxidatieve reacties	Inbouwen van zuurstof of hydroxygroep; dealkylering
		Reductiereacties	Vervangen van stikstof of zuurstof door waterstof
		Hydrolyse	Splitting van molecuul met toevoeging van hydroxy-groep (HO).
Fase II	Koppeling van endogeen hydrofiel molecuul	Conjugatie	Glucuronidering, sulfatering, acetylering of methylering



gemeld waarin de interactie heeft geleid tot ziekenhuisopnames.<sup>9, 10</sup>

### **Aangepaste afhandeling**

Statines verschillen onderling in metabolisme, waardoor deze interactie niet of in mindere mate optreedt. De interactie kan worden voorkomen door het voorschrijven van een andere statine. Rosuvastatine wordt bijvoorbeeld niet gemetaboliseerd door CYP3A4. De voorschrijver kan ook kiezen voor het starten met een lagere dosering dan gebruikelijk.

### **Fluoxetine/paroxetine – metoprolol**

Van een orale inname van metoprolol wordt 70% door CYP2D6 gemetaboliseerd. Andere betrokken metabole routes worden gefaciliteerd door CYP3A4, CYP2B6 en CYP2C9.<sup>11</sup> Fluoxetine en paroxetine zijn beiden krachtige CYP2D6-remmers. Een gelijktijdige inname verhoogt de spiegel van metoprolol in het bloed en kan aanleiding zijn voor het optreden van bijwerkingen zoals bradycardie en hypotensie.

In een systematische review uit 2018 lieten 8 van de 9 in totaal geselecteerde onderzoeken (4 experimentele onderzoeken, 2 observationele onderzoeken en 3 patiëntbesprekingen) een klinisch relevant effect zien ten gevolge van deze interactie.<sup>12</sup> Uit de experimentele onderzoeken bleek paroxetine de AUC van metoprolol met factor 3 tot 5 te verhogen. Daarbij werd ook een verlaging van de hartslag en bloeddruk waargenomen. De auteurs verwachten met fluoxetine een gelijk effect vanwege een vergelijkbare remming van CYP2D6.

### **Aangepaste afhandeling**

Ook de bètablokkers verschillen in metabolisme, en wanneer de bètablokker aan fluoxetine/paroxetine wordt toegevoegd kan de voorschrijver kiezen voor het starten met bisoprolol in plaats van metoprolol. Bisoprolol wordt voor 50% onveranderd door de nieren uitgescheiden<sup>13</sup> en 50% gemetaboliseerd in inactieve metabolieten door CYP2D6 en CYP3A4.<sup>14</sup>

Bij het starten van fluoxetine of paroxetine kan men uitwijken naar een alternatief zonder (of minimale) CYP2D6 remming, bijvoorbeeld citalopram of fluvoxamine.

Wanneer de combinatie door de patiënt wordt gebruikt of na gebruik van de combinatie met fluoxetine of paroxetine wordt gestopt, kan de dosering van metoprolol worden aangepast op geleide van het klinisch effect.<sup>15</sup>

### **Omeprazol – clopidogrel**

Prodrug clopidogrel wordt door verschillende CYP-enzymen omgezet in de actieve vorm. Hierbij is vooral CYP2C19 betrokken, in mindere mate CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 en CYP3A4/5. Omeprazol en esomeprazol zijn krachtige CYP2C19-remmers en zouden bij gelijktijdige inname kunnen leiden tot een verminderd effect van clopidogrel.

Alhoewel is aangetoond dat omeprazol de vorming van de actieve metaboliet van clopidogrel bijna halveert<sup>16</sup>, spreken de resultaten van onderzoek naar effecten op cardiovasculaire eindpunten elkaar tegen.<sup>16, 17</sup> In een review over deze interactie bleek uit de geselecteerde onderzoeken ook de trombocytenaggregatieactiviteit te zijn toegenomen

(vermindering van remming met 30%) als gevolg van de combinatie. De auteurs verwachten met esomeprazol een gelijk effect vanwege het vergelijkbaar effect op het metabolisme van substraten van CYP2C19.<sup>16</sup> De gevolgen op cardiovasculaire uitkomstmaten zijn vooralsnog onduidelijk vanwege het gebrek aan kwalitatief goed uitgevoerde gerandomiseerde onderzoeken.<sup>16, 17</sup>

### **Aangepaste afhandeling**

Op basis van de onderzoeken naar de secundaire uitkomstmaten, is een verminderde activiteit van clopidogrel door deze interactie waarschijnlijk. De interactie zou eenvoudig vermeden kunnen worden en dat kan met gebruik van een protonpompremmer zonder (of minimaal) remmend effect op CYP2C19, zoals pantoprazol. Bij het starten van clopidogrel kan de voorschrijver het gebruik van de protonpompremmer heroverwegen en bepalen of maagbescherming nog steeds geïndiceerd is.

### **Gevolgen van CYP-inductoren**

CYP-inductoren verhogen de expressie van CYP-enzymen. Er worden dan meer enzymen aangemaakt. Inductie is een breed verlopend proces en doorgaans worden door een inductor meerdere CYP-enzymen geïnduceerd. Niet alle CYP-enzymen zijn even induceerbaar: CYP3A4 is bijvoorbeeld sterk induceerbaar, andere CYP-enzymen zijn in mindere mate induceerbaar terwijl CYP2D6 niet induceerbaar is.<sup>1</sup>

### **Enzyminductie verschilt per CYP-enzym en inductor**

Enzyminductie kan leiden tot lagere spiegels van geneesmiddelen die door het betrokken CYP-enzym worden gemetaboliseerd. Dit resulteert in een soms sterk verminderde farmacotherapeutische effectiviteit door een lagere spiegel van het geneesmiddel in het lichaam of in het geval van prodrugs, hogere spiegels van de actieve metaboliet en meer activiteit (zie Figuur 1). Het inductor effect treedt bij sommige inductoren binnen enkele dagen in (zoals bij rifampicine) en neemt geleidelijk toe (in een periode van dagen tot 2-3 weken). Bij staken van de inductor neemt het effect geleidelijk af en kan 2-3 weken aanhouden.<sup>1</sup>

### **Secundaire metabole routes bij inductie**

Inductie geeft in sommige gevallen een toename in metabolisme door secundaire metabole routes. Dit geldt bijvoorbeeld voor nortriptyline, dat voornamelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2D6, dat niet induceerbaar is. Echter, een ondergeschikte metabole route van nortriptyline verloopt onder andere via CYP3A4, dat zeer induceerbaar is. Inductie kan daarom toch resulteren in een verlaging van de nortriptylinespiegel met 50%, ondanks het feit dat de belangrijkste metabole route niet wordt beïnvloed.

### **Informatie over geneesmiddelenmetabolisme**

Er zijn uitgebreide tabellen beschikbaar waarin alle bekende substraten, remmers en inductoren zijn weergegeven. Een veelgebruikte tabel is de 'Drug Interactions Flockhart Table<sup>TM</sup>', beschikbaar via de website

<https://drug-interactions.medicine.iu.edu>. Een selectie van veelvoorkomende CYP-enzymen met hun substraten, sterke remmers en inductoren is weergegeven in tabel 2.<sup>18</sup>

### Wanneer is CYP-enzyminteractie risicovol?

Of een geneesmiddelinteractie met CYP-enzymen klinisch relevant is, hangt af van verschillende factoren.

#### Specificiteit voor een CYP-enzym

Ten eerste is er de specificiteit voor de metabole route. Als een geneesmiddel voor een grootste deel onveranderd wordt uitgescheiden door de nieren, heeft remming of inductie van het deel dat door CYP-enzymen in de lever wordt gemetaboliseerd een minder groot effect bij een interactie (zie voorbeeld fluoxetine/paroxetine (remmer) – metoprolol, afhandeling). Daarnaast speelt de specificiteit voor één bepaald enzym een belangrijke rol. Als het geneesmiddel in sterke mate door één CYP-enzym wordt afgebroken, des te meer zal de concentratie worden beïnvloed wanneer het betrokken CYP-enzym wordt geïnduceerd of geremd.

#### Sterkte CYP-remming of CYP-inductie

De mate waarin een geneesmiddel een CYP-enzym induceert of remt, kan aanzienlijk verschillen (zie Voorbeelden van interacties met CYP-remmers). Sterke CYP-enzymremmers kunnen bijvoorbeeld de concentratie van een substraat met meer dan 5 keer verhogen (of de klaring met 80% doen afnemen).<sup>18</sup>

#### Therapeutisch venster geneesmiddel

Als een geneesmiddel een smal therapeutisch venster heeft, betekent het dat de concentratie in het bloed van

het geneesmiddel voor het gewenste effect dicht bij de concentratie van een toxisch effect ligt.

Bij verhoging van de dosering kunnen er eerder toxische effecten zoals bijwerkingen optreden. Dit geldt ook voor de toevoeging van een CYP-remmer of -inductor (in het geval van prodrugs) aan een geneesmiddel met een smal therapeutisch venster.

#### Claritromycine (remmer) – colchicine (smal therapeutisch venster)

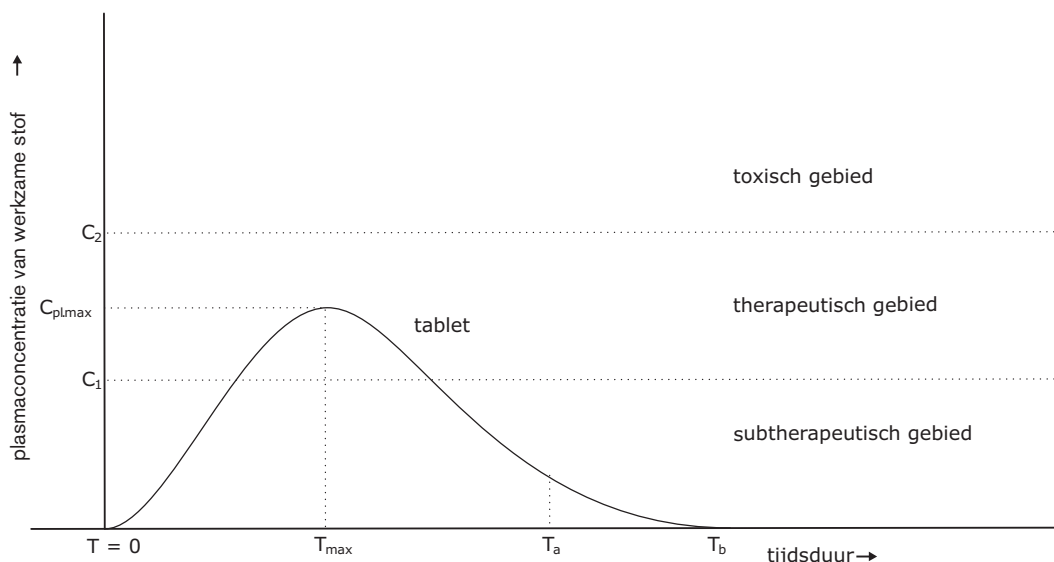
Colchicine heeft een smal therapeutisch venster en wordt door CYP3A4 en (waarschijnlijk) p-gp gemetaboliseerd. Claritromycine is een sterke CYP3A4- en p-gp-remmer. Gelijktijdig gebruik en daarmee stijging van de spiegel van colchicine, kan leiden tot ernstige toxische effecten.

Uit farmacokinetisch onderzoek bleek claritromycine de AUC van colchicine met factor 3,4 te verhogen en de C<sub>max</sub> met factor 3,0.<sup>19</sup> Er zijn verschillende casussen beschreven waarin de toevoeging van claritromycine aan colchicine een ernstig beloop had. In één geval kwam een dialysepatiënt te overlijden 4 dagen na de start van claritromycine. Bij een andere patiënt (ingesteld op colchicine) leidde de start van claritromycine na 3 dagen tot een ernstige intoxicatie.<sup>20</sup>

#### Aangepaste afhandeling

De geneesmiddelengroep macroliden (waar claritromycine onder valt) remmen waarschijnlijk allen CYP3A4 en/of p-gp. Voor zover het mogelijk is, zou de voorschrijver uit moeten wijken naar een antibioticum uit een andere groep.

Als de combinatie onvermijdelijk is, dient de dosering van colchicine te worden verlaagd en de patiënt geïnformeerd te worden over de eerste verschijnselen van bijwerkingen van colchicine. Tevens moet bij het stoppen van de



- T=0 : eenmalige orale inname van het geneesmiddel
- T<sub>0</sub>→T<sub>max</sub> : absorptie groter dan eliminatie
- T<sub>max</sub>→T<sub>b</sub> : eliminatie groter dan absorptie
- T<sub>max</sub> : op T<sub>max</sub>plateaufase: absorptie = eliminatie
- T<sub>a</sub>→T<sub>b</sub> : eliminatiefase
- C<sub>pl,max</sub> : max. plasmaspiegel (piekplasmawaarde)
- C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> : therapeutische breedte

**Tabel 2. Selectie van veelvoorkomende substraten, remmers en inductoren voor CYP-enzymen.<sup>18</sup>**

CYP-enzym	Substraat	Remmer	Inductor
CYP1A2	Clozapine	Ciprofloxacine Fluvoxamine	Rifampicine Omeprazol
CYP2C8	Repaglinide	Gemfibrozil	Rifampicine
CYP2C9	Acenocoumarol Tolbutamide	Miconazol Amiodaron	Carbamazepine Rifampicine
CYP2C19	Omeprazol	Esomeprazol Omeprazol	Carbamazepine Rifampicine
CYP2D6	Metoprolol	Bupropion Fluoxetine Paroxetine Quinidine	
CYP3A4	Simvastatine Midazolam	Clarithromycine Itraconazol Ketaconazol Ritonavir Amiodaron Verapamil	Rifampicine Carbamazepine

macrolide rekening gehouden worden met de aanpassing van de dosering van colchicine.<sup>20</sup>

### Genetisch polymorfisme CYP-enzym

Genetisch polymorfisme kan een andere effectiviteit van een CYP-enzym als gevolg hebben. Als de patiënt een bepaald polymorfisme heeft kan dit effect hebben op het gevolg van de interactie. Een uitgebreide toelichting op farmacokinetische gen-geneesmiddeleninteracties is gegeven in een eerder verschenen Ge-Bu artikel.<sup>21,2</sup>

### Onderzoek naar metabolisme bij geneesmiddelenontwikkeling

Voordat een geneesmiddel op de markt komt wordt onder andere het metabolisme van het geneesmiddel onderzocht. Hiervoor worden bepaalde modelmiddelen gebruikt om de interactiegevoeligheid te testen. Op basis van deze gegevens wordt een voorspelling gedaan wanneer het geneesmiddel wordt gebruikt met andere substraten, remmers of inductoren.<sup>1</sup>

Zo wordt bijvoorbeeld in de SmPC ('Summary of Product Characteristics') van dabigatran expliciet vermeld hoe de spiegels stijgen bij gelijktijdig gebruik met ketoconazol, een modelremmer van p-gp. Orale toediening van ketoconazol wordt nauwelijks meer gebruikt, het verwante itraconazol wel en daar is hetzelfde interactie-effect mee te verwachten. In de SmPC van dabigatran staat dit duidelijk vermeld, maar dit is niet altijd het geval. Niet alleen de in de productinformatie expliciet vermelde (model)stoffen kunnen dus een interactie geven, maar ook andere middelen met vergelijkbare remmende of inducerende eigenschappen.<sup>22</sup>

### Medicatiebewakingsmeldingen CYP-interacties

De uitkomsten van potentiële interacties zijn variabel en medicatiebewakingsmeldingen bij het voorschrijven of afleveren van geneesmiddelen zijn generiek opgesteld. Bij de individuele patiënt vormt de generieke risico-inschatting een basis voor de geschikte afhandeling. Het hangt van het type informatiesysteem af waar de informatie te vinden is die nodig is voor de afhandeling van een interactie.

Wat voor alle informatiesystemen van arts, apotheker of ziekenhuis geldt, is dat ze aangesloten zijn op de G-Standaard (Geneesmiddelenbank-Standaard). Deze databank bevat alle producten die zorgprofessionals kunnen voorschrijven en afleveren. Over de geneesmiddelen in de G-Standaard is naast algemene productinformatie informatie beschikbaar over farmaceutische gegevens en medicatiebewakingsgegevens zoals contra-indicaties, overgevoeligheden en interacties.<sup>23,24</sup>

### Meldingen gebaseerd op landelijke databank

De meldingen van interacties van geneesmiddelen in de G-Standaard zijn beoordeeld door een multidisciplinaire werkgroep van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP). Alleen bij potentieel ernstige gevolgen verschijnt een melding in het ziekenhuis-, huisarts- of apotheekinformatiesysteem. Alle interactiebeoordelingen zijn verwerkt in de G-Standaard. Het ligt aan het informatiesysteem of de beoordeling volgens de G-Standaard is in te zien.

### KNMP-beoordeling geneesmiddeleninteracties

De KNMP werkgroep interacties geeft na beoordeling van de literatuur de interactie een bewakingscode.<sup>24</sup> De code bestaat uit een cijfer voor de kwaliteit van de onderbouwing van 0 (lage kwaliteit) tot 4 (hoge kwaliteit) en een letter voor de potentiële ernst van de interactie van A (klinisch onbeduidend of geen effect) tot F (overlijden of risico op overlijden).<sup>25</sup>

De toekenning van de potentiële ernst van het effect is uitsluitend gebaseerd op literatuurgegevens. Bij een interactie van bijvoorbeeld een DOAC (directe orale anticoagulans) met een inductor, wordt geen code F gegeven als alleen een spiegeldaling is vastgesteld. Wanneer de interactie de oorzaak is van een beroerte met dodelijk afloop, zal deze interactie wel de code F krijgen. Het potentiële interactie-effect van deze interactie is echter wel degelijk ernstig, door een (te) lage DOAC-spiegel zou er alsnog een beroerte op kunnen treden al is hier geen onderzoek over gepubliceerd.

### Beoordeling door Stichting Health Base

Stichting Health Base is een onafhankelijke stichting voor geneesmiddeleninformatie en medicatiebewaking. De stichting levert geautomatiseerd informatie over interacties, contra-indicaties en overgevoeligheden aan de systemen Pharmacom (apothekersinformatiesysteem) en Medicom (huisartsinformatiesysteem). Voor de medicatiebewakingsmeldingen wordt indien mogelijk een advies gegeven voor de afhandeling. De informatie is beschikbaar als naslagwerk in boekvorm of digitaal.<sup>26</sup>

### Literatuurreferenties

1. Anoniem. Is there more to learn about cytochrome P450 enzymes? *Drug Ther Bull.* 2014;52(5):57-60.
2. Anoniem. Geneesmiddeleninteracties en de rol van P-glycoproteïne. *Gebu.* 2014;48(11):120-124.
3. Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Adv Pharmacol.* 2018;83:3-32.

4. Van Everdingen JJE, Van den Eerenbeemt AMM (red.), Pinkhof Geneeskundig woordenboek. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2012
5. Stichting Health Base. Commentaren medicatiebewaking 2018-2019. Interactiemechanismen: Cytochroom P450 enzymen.
6. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, Preissner S. Polymorphic Cytochrome P450 Enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. PLoS One. 2013;8(12):e82562.
7. Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Rang & Dale's Pharmacology, 9th Edition, pp. 133-135. Amsterdam: Elsevier, 2019. ISBN 9780702074486. 22 Jan 2019.
8. Mousa O, Brater DC, Sunblad KJ, Hall SD. The interaction of diltiazem with simvastatin. Clin Pharmacol Ther. 2000;67(3):267-74.
9. Lewin JJ 3rd, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. Ann Pharmacother. 2002;36(10):1546-9.
10. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T, Kjekshus J, et al Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Arch Intern Med. 1996;156(18):2085-92.
11. Berger B, Bachmann F, Duthaler U, Krähenbühl S, Haschke M. Cytochrome P450 Enzymes Involved in Metoprolol Metabolism and Use of Metoprolol as a CYP2D6 Phenotyping Probe Drug. Front Pharmacol. 2018 Jul 24;9:774.
12. Bahar MA, Kamp J, Borgsteede SD, Hak E, Wilffert B. The impact of CYP2D6 mediated drug-drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine. Br J Clin Pharmacol. 2018 Dec;84(12):2704-2715.
13. CBG. SmPC bisoprolol. Via: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,12408](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,12408). Geraadpleegd op 22-11-2019
14. Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol enantiomers in humans. J Pharm Sci. 1998 Mar;87(3):289-94.
15. Stichting Health Base. Commentaren medicatiebewaking IA 219] IA 219 metoprolol – CYP2D6-remmers. Via: <https://www.commentarenmedicatiebewaking.nl/Healthbase>. Geraadpleegd op 22-11-2019.
16. Harmsze AM, de Boer A, Boot H, Deneer VHM, Heringa M, Mol PGM et al. Interactie tussen clopidogrel en protonpompremmers. NTvG. 2011;155:A2442
17. Focks JJ, Brouwer MA, van Oijen MG, Lanas A, Bhatt DL, Verheugt FW. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. Heart. 2013;99(8):520-7.
18. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). Via: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu>. Geraadpleegd op 3-10-2019
19. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. Arthritis Rheum. 2011;63(8):2226-37.
20. Stichting Health Base. IA 265 colchicine – CYP3A4/P-gp-remmers. IA 265 colchicine – CYP3A4/P-gp-remmers. Via: [https://www.commentarenmedicatiebewaking.nl/Healthbase#a2c72761-980b-4ac3-b62f-c322aa25e229\\_literature\\_ref\\_2](https://www.commentarenmedicatiebewaking.nl/Healthbase#a2c72761-980b-4ac3-b62f-c322aa25e229_literature_ref_2). Geraadpleegd op 29-11-2019.
21. Swen JJ, Wessels JAM, Guchelaar HJ. Farmacogenetica: van abstract begrip naar klinische praktijk. Gebu. 2010;44(9):97-103.
22. SmPC Pradaxa Via: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4703/smpc>. Geraadpleegd op 31-10-2019.
23. Z-Index. Via: <https://www.z-index.nl/g-standaard/welk-informatie/medicatiebewaking>. Geraadpleegd op 19-9-2019
24. KNMP Kennisbank. Via: <https://www.knmp.nl/producten/gebruiksrecht-g-standaard/medicatiebewaking-g-standaard/interacties>. Geraadpleegd op 19-9-2019.
25. KNMP Besliskaart interactiebeoordeling (november 2019). Via: [https://www.knmp.nl/downloads/g-standaard/Besliskaartinteracties\\_2010\\_november.pdf/view](https://www.knmp.nl/downloads/g-standaard/Besliskaartinteracties_2010_november.pdf/view).
26. Stichting Health Base: <https://www.healthbase.nl/over-health-base/wie-zijn-wij/>. Geraadpleegd op 31-10-2019



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

**Redactieteam**

dr HJEM Janssens, huisarts, hoofdredacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw drs S van der Heijden, apotheker/redacteur

**Redactiecommissie**

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr CA van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist io | T Luchtman, huisarts | mw dr F van Stiphout, internist io | dr HIJ Wildschut, gynaecoloog np

**Illustraties**

A. Wansink, tekenaar

**Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu**

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht  
 Postbus 2190, 3500 GD Utrecht  
 Tel. 030 – 282 33 60  
 E-mail: [info@ge-bu.nl](mailto:info@ge-bu.nl)  
 Website: [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

**Realisatie**

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: