



Bijwerkingen door medicijnen

Marijke de Waal Malefijt (redactie Natuurdietisten Nederland)(oktober 2018)

De meeste medicijnen hebben bijwerkingen, soms zelfs heel ernstige. Of een medicijn werkt niet goed. Recente onderzoeken tonen vaak opzienbarende cijfers. Zo'n 22% van de medicijngebruikers merkt geen effect bij de standaarddosering. Zo'n 30% van de medicijngebruikers meldt ernstige tot zeer ernstige bijwerkingen.

Veel medicijnen worden eerst in de lever omgezet in de werkzame stof. De werking van veel medicijnen is dus afhankelijk van de dosering en de snelheid, waarmee de stofwisseling deze medicijnen omzet (metaboliseert). Dat verschilt per persoon. De specifieke eigenschappen en de variaties van de genen spelen daarbij een belangrijke rol. De enzymen, die zorgen voor het omzetten van een medicijn, zijn namelijk niet bij iedereen in gelijke mate aanwezig.

Sommige bijwerkingen zijn meteen merkbaar, maar er zijn ook bijwerkingen, die zich pas later manifesteren. Juist dan is het belangrijk rekening te houden met hoe iemand als individu op die medicijnen reageert. Vroeger was het een kwestie van uittesten hoe iemand reageert. Maar met de moderne DNA technieken is dat niet meer nodig.

Waar bestaat een DNA-profiel op het DNA-paspoort uit?

Cytochroom P450 enzymen zijn belangrijk voor het verwerken van 80% van alle medicijnen. Kleine verschillen in het DNA van deze enzymen in de lever zijn daarop van invloed. De meeste mensen hebben 2 kopieën van het DNA: 1 kopie van de vader en 1 kopie van de moeder.

Als twee actieve kopieën aanwezig zijn, dan is er sprake van een normale verwerking van medicijnen. Dit wordt aangegeven door *1/*1 (ook wel "extensieve metaboliseerder" genoemd, afgekort met EM) Als er maar 1 actieve kopie aanwezig is dan spreken we van een verminderde verwerking. ("intermediaire metaboliseerder", afgekort met IM). Als er 2 inactieve kopieën aanwezig zijn spreken we van geen of slechts een zeer geringe verwerking. ("trage metaboliseerder", afgekort met PM).

DNA-test individueel medicijngebruik

Met een DNA-test wordt vastgesteld welke activiteit de verschillende enzymen hebben. Het effect van een snelle of trage omzetting is per medicijn verschillend. Bij een snelle omzetting (EM) zal de concentratie werkzame stof in het bloed snel worden bereikt en is een lagere dosering voldoende.

Met de uitslag van de DNA-test kan de arts samen met de apotheker, de dosering van het medicijn veranderen of een ander medicijn voorschrijven. Genezing heeft zo meer kans van slagen. En de kans op bijwerkingen is minder. De landelijke apothekersvereniging KNMP heeft al voor meer dan 80 medicijnen doseringsadviezen op basis van DNA beschikbaar.

Vergoeding DNA-testen

Zorgverzekeraars vergoeden meestal farmacogenetisch testen als sprake is van ernstige bijwerkingen of als een medicijn niet of nauwelijks werkt. De behandelend (huis)arts kan dan besluiten tot een farmacogenetisch onderzoek, voordat de medicatie wordt aangepast. De vergoeding kan mogelijk van verzekeraar tot verzekeraar verschillen. Neem voor de zekerheid contact op met de zorgverzekeraar. Een farmacogenetische DNA-test is altijd als medische kosten fiscaal aftrekbaar.


DNA paspoort

De meeste medicijnen worden in het lichaam door enzymen afgebroken. Dit proces wordt stofwisseling (metabolisme) genoemd. De voorspelde activiteit van een enzym wordt weergegeven met Engelse afkortingen.


EM; extensive metabolizer (normale activiteit),
IM; intermediate metabolizer (verminderde activiteit),
PM; poor metabolizer (lage of geen activiteit),
UM; ultrarapid metabolizer (zeer snelle activiteit).

Bron: NIFGO


Voorbeelden Farmacogenetica profielen



Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam



niFGo
nederlands instituut voor
Farmaco Genetisch Onderzoek



Erasmus MC Nederlands Expertisecentrum Farmacogenetica
Afd. Klinische Chemie
Erasmus MC Rotterdam

Farmacogenetica Profiel

Contact: farmacogenetica@erasmusmc.nl
Telefoon: 010-7033119
www.erasmusmc.nifarmacogenetica
www.farmacogenetica.nl

Bij een afwijkend metabolisme zou voor een aantal geneesmiddelen mogelijk een aangepaste dosering beter passen. Dit is echter uitsluitend ter beoordeling van uw arts of apotheker. Doseringvoorstellen zijn door uw apotheker te vinden in de KNMP-Kennisbank Farmacogenetica.

Gen	Uitslag	Fenotype	Getest op
ABCB1	T/T	PM	rs1045642
BChE	U	EM	A,F1,K,F2
COMT	G/G	EM	rs4680
CYP1A2	*1/*1F	EM	*1C,*1D,*1E*1F,*1K(1,2,3)
CYP2B6	*1/*1	EM	*5,*6(1,2),*18,*22
CYP2C9	*3/*3	PM	*2 Um*6
CYP2C19	*1/*1	EM	*2 Um*8,*17
CYP3A4	*1/*22	IM	*1B,*22
CYP3A5	*3/*3	PM	*2 Um*9
DPYD	*1/*1	EM	*2A,*13,2846A>T,1236G>A
FactorV	C/C	EM	rs6025
HLA-B*1502	G/A	IM	rs2844682
IFNL3	C/C	EM	rs12979860
MTHFR	A/C	IM	rs1801131
OPMR1	G/G	PM	rs1799971
SLCO1B1	*1/*1	EM	*5
TPMT	*1/*1	EM	*2,*3A,B,C
UGT1A1	*1/*80	IM	*80
VKORC1	*1/*1	EM	*2,*5
CYP2D6	*1/*1	EM	*2,*12,*14-15,*17,*19-*20, *29,*30,*35,*38,*40,*41-*42, xN

Naam:	Test Erasmus MC/RvS	Geb. datum:	01/01/1980	
BSN:	12345678	Uitgifte kaart:	14/07/2014	
Gen:	Uitslag:	Metabolisme	Prev. ¹	Getest op:
CYP1A2	*1/*1	Normaal	45%	*1C,*1F,*1K
CYP2B6	*4/*6	Intermediair	25%	*4,5,6,7,8,9,13,16,18
CYP2C9	*1/*2	Intermediair	17%	*2,3
CYP2C19	*1/*1	Normaal	80%	*2,3,17
CYP2D6	*1/*2xN	Ultrasnel	3%	25 varianten (AmpliChip)
CYP3A4	*1/*1	Normaal	80%	*1B,1G,3-6,10,12,17,18,20,22
CYP3A5	*3/*3	Nonexpressor	80%	*3,*6
BChE	U/S	Normaal	99%	A, K, F1, F2, H, J, Sc, Silent
DPYD	*1/*2A	Intermediair	2%	*2A
HLA-B*5701	NEG	Normaal	96%	
TPMT	*1/*1	Normaal	89%	*2,3A,3B,3C
VKORC1	AA	Gevoelig	20%	-1639G>A

¹ In blanke bevolking. Kan afwijken bij andere etniciteiten

Het cytochroom P450 enzymstelsel (CYP) is een verzameling van 57 verschillende enzymen, die zoals alle eiwitten zijn opgebouwd uit aminozuurketens. Van deze P450 enzymen zijn er 15 belangrijk bij de afbraak van diverse lichaamsvreemde stoffen (waaronder verschillende medicijnen), maar ook van lichaamseigen stoffen, zoals cholesterol, steroïden en vitamine D3. De hoogste concentratie wordt gevonden in de lever. Verder worden ze gevonden in de darmen, hersenen, longen en nieren. 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 (40% van de aminozuurvolgorde is hetzelfde), A de subfamilie (55% homologie) en 4 het individuele gen. De meerderheid van de geneesmiddelen wordt door vijf verschillende cyp-enzymen gemetaboliseerd: CYP3A4 (ca. 50%), CYP2D6 (25 à 30%), CYP2C9 (5 à 10%), CYP2C19 (5 à 10%) en CYP1A2 (ca. 5%). (Zhou, 2009) De CYP-enzymen zijn direct betrokken bij de metabolisering van psychofarmaca. Deze enzymen vertonen echter ook een grote variatie in activiteit, hetgeen de

effectiviteit van psychofarmaca dus kan beïnvloeden. De activiteit van de cytochroom P450 enzymen neemt af met het stijgen van de leeftijd.

In het onderzoek worden de volgende genen getest:	
ABCB1	Dit gen codeert voor een transporteiwit (MRP1) dat betrokken is bij transport en opname van medicijnen naar het centrale zenuwstelsel . Variatie in ABCB1 leidt tot verminderde activiteit en mogelijk minder opname van medicijnen.
BChe	Dit gen codeert voor het enzym Pseudocholinesterase. Een verminderde activiteit kan gevolgen hebben voor spierverlappers zoals Succinylcholine en Mivacurium. AK haplotype is meest voorkomende variant. De afwezigheid van genetische varianten wordt weergegeven met U.
COMT	Dit gen is betrokken bij de omzetting van van Catecholamines , dit zijn "stress" hormonen zoals Dopamine en Noradrenaline . Variant leidt tot lagere activiteit en mogelijk hogere dopamineconcentraties.
CYP1A2	<p>Dit gen heeft effect op de activiteit van andere enzymen, die de werking van medicijnen bepalen. Bijvoorbeeld Clozapine. Een variant in CYP1A2 kan leiden tot activatie of remming van andere enzymen. CYP1A2 is bij de westerse bevolking zeer actief (UM).</p> <p>De activiteit van dit enzym is groter bij mannen dan bij vrouwen. Remming van CYP1A2 kan plaatsvinden door onder andere cafeïne en fluvoxamine. Stimulering (inductie)van het enzym geschiedt onder andere door roken, het eten van geroosterd voedsel, spruiten of broccoli. Rokers hebben bijvoorbeeld 1½ keer meer clozapine en olanzapine nodig voor een therapeutische bloedspiegel in vergelijking met niet-rokers.</p> <p>Geneesmiddelen die in belangrijke mate door CYP1A2 oxidatief worden gemetaboliseerd:</p> <p>Antidepressiva citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline</p> <p>Antipsychotica clozapine, haloperidol</p> <p>Overigen caffeine (mogelijk in lage concentraties inducerend, en in hoge concentraties remmend), tamoxifen, theofylline, verapamil, cimetidine, estradiol, paracetamol, warfarine</p>
CYP2B6	Dit gen is betrokken bij veel medicijnen. Vooral belangrijk bij antivirale middelen (Efavirenz en Nevirapine), antidepressiva (Bupropion) en pijnstillers (Ketamine en Ifosfamide). Fluxetine en Fluvoxamine worden beschouwd als CYP2B6 remmers. Activiteit kan normaal, verminderd of afwezig zijn.
CYP2C9	Dit gen bepaalt o.a. de gevoeligheid voor antistolling , zoals o.a. acenocoumarol en het anti-epilepticum Fenytoine. Activiteit kan normaal, verminderd, afwezig of sterk verhoogd zijn. Antidepressiva: fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline Pijnstillers: ibuprofen, naproxen, tenoxicam Anti-epileptica: carbamazepine, fenytoïne Overigen: dicoumarol, warfarine
CYP2C19	Dit gen is belangrijk bij antistollingsmiddelen , zoals Lansoprazol, Esomeprazol, Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Imipramine, Citalopram, Escitalopram en Plavix/clopidogrel. Activiteit kan normaal, verminderd, afwezig of sterk verhoogd zijn. Antidepressiva: citalopram, clomipramine, fluvoxamine, fluoxetine, imipramine, moclobemide, paroxetine, sertraline

<p>CYP2D6</p>	<p>Dit gen is betrokken bij circa 80% van de door artsen voorgeschreven medicijnen, zoals. Metoprolol, Codeine, Oxycodon, Tramadol, Amitriptyline, Clomipramine, Doxepine, Imipramine, Nortriptyline, Paroxetine, Venlafaxine, Haloperidol, en Risperidon. Activiteit kan normaal, verminderd, afwezig of sterk verhoogd zijn als er sprake is van gen duplicatie.</p> <p>Amfetaminen Analgetica (pijnstillers): codeïne, tramadol Antiarrhythmica: flecaïnide, mexiletine, kinidine, propafenon Antidepressiva: amitriptyline, citalopram, clomipramine, desipramine, fluvoxamine, fluoxetine, imipramine, maprotiline, mianserine, nortriptyline, paroxetine, sertraline, venlafaxine (met name paroxetine en fluoxetine zijn potente remmers van CYP2D6) Antipsychotica: aripiprazol, clozapine, flufenazine, haloperidol, perfenazine, risperidon, sertindol, thioridazine, zuclopentixol Bètablokkers: alprenolol, metoprolol, propranolol Overigen: atomoxetine, captopril, dextromethorfan (Dampo)</p>
<p>CYP3A4</p>	<p>Dit gen is betrokken bij ongeveer 50% van de medicijnen. Niet genetisch factoren spelen ook een grote rol in de activiteit van CYP3A4. Activiteit kan normaal, verminderd afwezig of sterk verhoogd zijn.</p> <p>CYP3A5 Een belangrijk gen als immuunsuppressiva worden voorgeschreven. Estradiol en progesteron worden door CYP3A4 gemetaboliseerd. Sint-Janskruid kan dit enzym induceren, waardoor estradiol en progesteron sneller uit het lichaam uitgescheiden worden. Grapefruitsap heeft met name een remmende invloed op het CYP3A4 subsysteem gelegen in cellen in de darmwand. Het drinken van één glas (250 ml) grapefruitsap kan leiden tot inhibitie van CYP3A4 gedurende 24 tot 48 uur, waardoor de plasma-concentratie van de betrokken geneesmiddelen toeneemt.</p> <p>Antidepressiva: mitriptyline, fluvoxamine, fluoxetine, imipramine, nefazodon, paroxetine, sertraline Antipsychotica: clozapine Psychostimulantia: coffeïne, cocaïne Angstdempende middelen en slaapmiddelen: midazolam, triazolam Overigen: claritromycine en erytromycine (antibiotica) , diverse oncolytica, lidocaïne, terfenadine (anti-allergicum), codeïne, omeprazol, tamoxifen, warfarine carbamazepine</p>
<p>DYPD</p>	<p>Capecitabine is een pro-drug, dat omgezet wordt door DPD in Fluorouracil en Dihydrofluorouracil. Een lage activiteit van DPD leidt tot verhoogde intracellulaire giftige concentraties. Hierdoor neemt het risico op bijwerkingen zoals Neutropenie, Trombopenie en Hand-foot-syndroom toe.</p>
<p>Factor V</p>	<p>Factor V Leiden is een belangrijke factor in de bloedstolling. Het speelt een rol bij de vorming van Trombine en Fibrine met als gevolg de vorming van een stolsel. Factor V dient geïnactiveerd te worden om de bloedstroom weer op gang te krijgen. Door een variant in het gen verloopt dit proces 10x langzamer, waardoor de stollingsneiging toeneemt. Hierdoor is er risico op embolie.</p>
<p>HLA-B</p>	<p>Variaties in dit gen worden geassocieerd met bijwerkingen van Carbamazepine. IL28B Varianten in dit gen leiden tot een verminderde response op antivirale- en interferon gebaseerde middelen, zoals Telaprevir, Peginterferon alfa2a en Ribavirin (meestal voor behandeling van Hepatitis C).</p>
<p>MTHFR</p>	<p>Dit gen is betrokken bij het foliumzuurmetabolisme. Methotrexaat wordt in het lichaam omgezet in gepolyglutamineerd Methotrexaat. Gepolyglutamineerd methotrexaat remt dihydrofolaatreductase, dat deel uitmaakt van de</p>

	foliumzuurcyclus. Variaties in MTHFR leiden tot een verlaagde activiteit.
OPMR1	Dit gen is betrokken bij medicijnen voor pijnbestrijding . Variaties in dit gen hebben effect op effectiviteit van medicijn.
SLCO1B1	Dit gen is betrokken bij het transport van medicijnen . Vooral voor statines is dit gen belangrijk. Variatie in SLCO1B1 is sterk geassocieerd met myopathie
TPMT	Dit gen is betrokken bij omzetting van Thiopurines (zoals Azathioprine, 6-Mercaptopurine en Thioguanine). Dit zijn inactieve pro-drugs, die in het lichaam omgezet worden in de actieve metabolieten: de Thioguaninenucleotiden.
UGT1A1	Dit betrokken bij de omzetting van Thiopurines. Thiopurines, zoals Azathioprine en Irinotecan. Ongeveer 15% van patiënten heeft een hogere kans op ernstige Neutropenie bij gebruik van standaarddoseringen Irinotecan. Lage UGT1A1 activiteit is ook verantwoordelijk voor de ziekte van Gilbert (hoge Bilirubine concentraties als gevolg van verminderde afbraak van Bilirubine). NIFGO onderzoekt de variant *80, omdat deze sterk gelinkt is met de bekende *28 variant.
VKORC1	Dit gen zorgt voor anti-bloedstolling . Veel voorgeschreven medicijnen, die betrekking hebben op de bloedstolling zijn Acetylsalicylzuur , Fenprocoumon Ascal en Acenocoumarol . Varianten in dit gen kunnen dit proces versterken waardoor bloedingen kunnen optreden.

*Sulfasalazine metabolism

Usually sulfasalazine is split in the colon by bacterial azo-reduction into 5-ASA and sulfapyridine [16]. Sulfapyridine is almost completely absorbed in the colon and metabolized by hydroxylation, glucuronidation, and acetylation [16]. Various oxidizing cytochrome P450 (CYP) enzymes, including **CYP2C9, CYP2E1, and CYP3A4**, can oxidize aryl amines to reactive metabolites [17] and sulfapyridine will be converted into the unstable sulfapyridine hydroxylamine intermediate, which auto-oxidizes to nitroso-sulfapyridine [18].

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3560780/>

*Antifungal agents

As a class, triazole antifungal agents such as isavuconazole can alter the pharmacokinetics (PK) of drugs that are metabolized by the cytochrome P450 system (CYP).^{9, 11} All triazoles are inhibitors of the CYP isoenzymes, and particularly CYP3A4, although the potency of inhibition and range of other affected CYP isoenzymes vary for the different triazoles.¹⁰ Ketoconazole is a particularly potent inhibitor of CYP3A4 that had been used frequently as a positive control in clinical PK drug-drug interaction studies until safety concerns were raised in a 2013 regulatory guidance that recommended against its use.¹¹ Clinical studies of the inhibitory potential of triazole antifungal agents are especially important because their effects in vivo are generally larger than those predicted by studies in vitro.¹⁰

<https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpdd.285>

*Cyclophosphamide (Rituximab)

Cyclophosphamide (Rituximab) has been used for induction of remission in patients with AAV for almost 4 decades. Cyclophosphamide is a prodrug that requires activation (4-hydroxylation) by the hepatic cytochrome P450 (CYP) enzymes. Several CYP isoforms contribute to cyclophosphamide metabolism including CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, and CYP3A5 ¹⁴. Of these CYP enzymes, variants in the CYP2B6 and CYP2C19 genes appear to have the most clinically relevant effects in conditions commonly treated with cyclophosphamide, such as cancer and systemic lupus erythematosus (SLE) ¹⁵⁻¹⁹.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.39822>

Overigen

CYP1A6: nicotine

CYP2B6: bupropion

CYP2E1: alcohol, paracetamol, cafeïne

Cyp enzymen	Problemen met de vewerking van:
CYP1A1	PAK's, sigarettenrook, uitlaatgassen, open haard/barbecue en gegrild/gebraden vlees.
CYP1A2	De flavonoïden in grapefruit zijn naringenine en bergamotine . Bergamotine vinden we ook in de earl grey thee als smaakmaker. Deze twee stoffen remmen echter de activiteit van de CYP1A2. Koffie Hydroxileert cafeïne. 15 minuten na koffie drinken mag men geen koffie(*) ademlucht meer ruiken. Is dit wel het geval dan is CYP1A2 inactief.
CYP1B1	Hormonen ; oestrogeen, de anticonceptiepil, overgangsmedicatie. Medicatie bij artrose: ontstekingsremmende pijnstillers, ook wel NSAID's genoemd. Aceclofenac, acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, celecoxib, diclofenac, etoricoxib, flurbiprofen, ibuprofen, indometacine, meloxicam, nabumeton, naproxen, piroxicam, tenoxicam en tiaprofeenzuur. Salvestrolen (P450 1B1, beschermende werking tegen kanker) Door planten te bespuiten met bestrijdingsmiddelen zoals fungiciden wordt deze minder gestimuleerd zelf salvestrolen aan te maken. Quercetine : een flavonoïde (P450 1A2 en P450 2C8) en flavone (P450 1A2)
Cyp2A6	Nicosaminen, nicotine, sigaretten, gebraden vlees en nitratrijke groenten. Pompelmoes en grapefruit (furocoumarine en naringine) zijn twee flavonoiden, het drinken van één glas 250 ml- grapefruitsap of pompelmoessap kan leiden tot inhibitie van CYP3A4 gedurende 24 tot 48 uur en CYP2A6 in mindere mate
CYP2C9	10% van alle geneesmiddelen Sulfopreparaten Geoxideerd linolzuur(zonnebloem, maisolie, sommige saffloerolie) geeft o.a. hyperactiviteit van de CYP2C9. Dit geeft op haar beurt enorme vrije radicalen en de productie van leukotoxinen. Dit geeft kans op NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) Ginkgolides A and B van ginkgo biloba inhiberen CYP2C9 en CYP3A4 kruidnagel en kaneel (eugenol) inhiberen CYP2C9 Kava kava is een sterke inhibitor van CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4 Fluconazole ® sterke inhibitor van CYP 2C9 Ritalin®/Rilatine® wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de CYP2D6 route en ten dele door CYP2C9 . Nonylphenol een giftige verbinding die voorkomt in verven, pesticiden, schoonmaakmiddelen. Komt tevens vrij bij de productie van papier en textiel. Het inhibeert CYP2C9. Zou schadelijk zijn

	voor de voortplanting.
CYP2C19	30% van de geneesmiddelen: antimalariamiddelen, spierslappers zoals valium en proton pompremmer (Prolisec).
	kava kava is een sterke inhibitor van CYP2C19
	Ginseng : Het actieve nutriënt is ginsenoside. Ginsenoside Rc inhibeert CYP2C9 (70% bij 200 uM) Ginsenoside Rf inhibeert CYP3A4 (54% bij 200 uM).
	nonylphenol een giftige verbinding die voorkomt in verven, pesticiden, schoonmaakmiddelen . Komt tevens vrij bij de productie van papier en textiel. Het inhibeert CYP2C19 en CYP17. Zou schadelijk zijn voor de voortplanting.
CYP2D6	20% van alle geneesmiddelen, tricyclische antidepressiva, MAO-remmers, SSRI - ontstekingsremmende middelen, opiaten tegen hartritmestoornissen en bètablokkers .
	kava kava is een sterke inhibitor van CYP2D6
	Zwarte thee : remt CYP2D6
	Cat's Claw : (Uña de Gato): remt CYP2D6, kamille : remt CYP2D6, - gember : remt CYP2D6, gotu kola : (Centella asiatica) remt CYP2D6, oregano : remt CYP2D6, salie : remt CYP2D6, thijm : remt CYP2D6
	Noni sap is op weg een (gevaarlijke) hype te worden, deze vrucht remt CYP2D6 meer dan behoorlijk, de combinatie van noni sap en sommige geneesmiddelen kan dan gevaarlijk worden. Er zijn gevallen bekend van acute leventoxiteit. Mensen met ADD/ADHD en ASS zijn over het algemeen al slechte CYP2D6 metaboliseerders.
	Chaparral : (Larrea tridentata) Nordihydroguaiareticzuur (NDGA) remt CYP2D6
	Codeïne , cholesterol verlagende medicatie, antidepressiva (Prozac®), antipsychotica (Haldol®, Risperdal®) en bètablokkers . Strattera (Atomoxetine) en zijn generische variant Tomoxetine, een selectieve remmer van het presynaptische noradrenalinetransporteur, Codeïne (wordt eerst omgezet in morfine), Ritalin®/Rilatine®, Adderall®, Dextrostat®, Concerta®, Risperdal®, Seroquel®, Haldol® end de meeste antidepressiva worden gemetaboliseerd door het enzym CYP2D6. De halfwaardetijd van Strattera schommelt tussen de 3 uur (snelle metaboliseerders) en 21 uur (trage metaboliseerders), nooit in combinatie nemen met Fluconazole® (inhibitor P450) en irreversibele MAO-remmers. Ritalin®/Rilatine® en Concerta® worden ook door de glucuronisatie route gebruikt. Ritalin®/Rilatine® wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de CYP2D6 route en ten dele door CYP2C9. Informatie dat Ritalin®/Rilatine® niet zou betrokken zijn in de P450 route is derhalve niet correct. Trage CYP2D6 metaboliseerders hebben meer risico op leukemie.
	Granaatappel : remt CYP2D6, Goji : remt CYP2C9
CYP2E1	Nicosaminen, ethanol, acetaldehyde (candida), alcohol
	CYP2E1 remmers zijn: geitenyoghurt, kikkererwten, doperwten, cheddarkaas en soja.

	<p>Is verantwoordelijk voor de omzetting van nicosaminen, ethanol, acetaldehyde en alcohol. Mensen die problemen hebben met dit enzym ontwikkelen vaker Candida.</p> <p>Vervetting van de lever is vaak een oorzaak dat het enzym CYP2E1 niet naar behoren werkt.</p>
	<p>Transvetzuren en geoxideerde vetzuren hebben een negatief effect op de CYP2E1. Juist deze CYP 2E1 geeft tijdens haar activiteit enorme hoeveelheden vrije radicalen af en veroorzaakt vervetting van de lever.</p>
CYP3A4	<p>50%-60% van alle geneesmiddelen. Paracetamol en NSAID's (pijnstillergroep met ontstekingsremmende werking o.a. diclofenac en ibuprofen)</p>
	<p>De flavonoiden in grapefruit zijn naringenine en bergamotine. Bergamotine vinden we ook in de earl grey thee als smaakmaker. Deze twee stoffen remmen echter de activiteit van de CYP3A4 in de darmen.</p>
	<p>Inhibitie van CYP3A door tropisch fruit. Hoe minder restwaarde, hoe groter de inhibitie is, in dit geval zijn stervruchten, pawpaw (ozark banaan of roomappel) en grapefruit de meest sterke CYP3A inhibitors.</p>
	<p>Proteaseremmers remmen CYP3A4</p>
	<p>Kruidnagel en kaneel (eugenol) inhiberen CYP2C9 and CYP3A4</p>
	<p>Pompelmoes en grapefruit (furocoumarine en naringine) zijn twee flavonoiden, het drinken van één glas 250 ml- grapefruitsap of pompelmoessap kan leiden tot inhibitie van CYP3A4 gedurende 24 tot 48 uur en CYP2A6 in mindere mate.</p>
	<p>Ginkgolides A and B van ginkgo biloba inhiberen CYP3A4</p>
	<p>Kava kava is een sterke inhibitor van CYP3A4</p>
	<p>Ginseng: Het actieve nutriënt is ginsenoside. Ginsenoside Rc inhibeert CYP2C9 (70% bij 200 uM) Ginsenoside Rf inhibeert CYP3A4 (54% bij 200 uM).</p>
	<p>Sint-Janskruid (hypericine, een actieve stof van Sint-Janskruid is tevens een MAO-remmer)</p>
	<p>Stervrucht</p>
	<p>Echinacea</p>
	<p>Mariadistel (silymarine): versneld Fase II (beschermte tevens de lever en nieren tegen de invloed van vrij radicalen)</p>
	<p>Fluconazole® (sterke inhibitor van CYP2C9 en matige inhibitor van P450 3A4)</p>
	<p>Sterke CYP3A4 inhibitors zijn: luteoline, gallic zuur, β-myrcene, (+)-catechin, luteolin-7-glycoside (tevens een CYP3A4 versneller), oleanolic zuur, naringenine, naringine, kaempferol (tevens een CYP3A4 versneller), isoquercitrine, ergosterol, umbelliferone, quercetine, hesperidine</p>
	<p>Zoals antidepressiva, antipsychotica, psychostimulantia waaronder cocaïne en bepaalde antibiotica. CYP3A4 is tevens verantwoordelijk voor afbraak van: - steroïde hormonen (testosteron, cortisol, oestrogeen) - organofosfatische insecticiden</p>
	<p>Trage CYP3A4 metabolisatoren hebben zes keer meer kans op prostaat</p>

	kanker.

(*)

In 2002 publiceerde Cavin een onderzoek waarin hij en zijn onderzoeksteam uiteenzette wat de werking van koffie op het ontgifting is. Koffie bevat o.a. **dipeterpenen cafestrol en kahweol**. Deze beide stoffen activeren glutathion S-transferase en glucoron S-transferase. Hierdoor ontgift het lichaam heel snel van alfatoxinen, aromatische aminen en benzopireen. Deze stoffen zijn sterk pro-inflammatoir en zouden carcinogeen zijn. Matig koffiegebruik werkt als profylaxe van met name arteriosclerose (aderverkalking) en vermoedelijk ook kanker door het wegvangen van secundaire veroorzakers. Alfatoxinen hechten direct aan, aan de promotocodes van proto-oncogenen (een adduct). Cafestrol en kahweol voorkomen deze adductvorming. Koffie behoort bij de resoleomics (oplossing gerichte) therapie **mits CYP1A2 cafeïne kan ontgiften**.

Cyp enzymen	Positief te beïnvloeden door:
CYP1A1	Kruisbloemige groenten, resveratrol, groene thee, curcumine Sojabonen, knoflook, visolie, rozemarijn, astaxanthine (krill, algen, zalm, garnalen), bosbessen, zwarte bessen, walnoten, granaatappel
CYP1A2	Kruisbloemige groenten, groene thee, astaxanthine (krill, algen, zalm, garnalen), chichorei: chichorei is een geslacht uit de composietenfamilie. Tot dit geslacht behoren onder meer witlof en andijvie. Quercitine, kamille, paardenbloem, curcumine, soja; daidzeine
CYP1B1	Kruisbloemige groenten, curcumine
Cyp2A6	Quercetin, appel, abrikozen, bosbessen, gele ui, kale, alfalfa, Groene bonen, broccoli,
CYP2C9	Resveratrol, myricetine (uien, bessen, druiven)
CYP2C19	Boerenkool
CYP2D6	Resveratrol, boerenkool, waterkers, knoflook, looksoorten N-acetyl- cysteine (NAC), groene thee, bessen, granaatappel, druiven, walnoten, paardenbloem, chrysine, MCT's, cocosolie
CYP2E1	Visolie, chicorei
CYP3A4	Rooibos, curcumine, quercitine, grapefruit, sojaboon, boerenkool, myricetine (uien, bessen, druiven)
UGT's	Rozemarijn, soja, bessen, granaatappel, druiven, walnoten volle granen(haver), tomaten, asperge, erwten, citrus(ferulic acid) Curcumine, astaxanthine