

farmacokinetiek van atovaquon beïnvloedt. Inname met vetrijk voedsel lijkt van veel groter belang [12, 13] en de inname met voedsel was in deze studie strikt gestandaardiseerd. De conclusie van dit onderzoek luidt dat, in vergelijking met gezonde vrijwilligers, zowel atovaquon- als proguanilspiegels duidelijk verlaagd waren bij hiv-patiënten die werden behandeld met lopinavir + ritonavir en efavirenz, terwijl patiënten die atazanavir + ritonavir gebruikten, matig verlaagde spiegels atovaquon en proguanil hadden. Gezien deze resultaten is het essentieel het belang van therapietrouw (dagelijkse inname gedurende de hoofdmaaltijd) van atovaquon + proguanil te benadrukken bij patiënten die behandeld worden met lopinavir + ritonavir, atazanavir + ritonavir of efavirenz. Daarnaast dient een verhoging van de dosering atovaquon + proguanil te worden overwogen bij patiënten die worden behandeld met efavirenz of lopinavir + ritonavir, in het bijzonder bij patiënten met een hoog lichaamsgewicht. Ten slotte is extra alertheid geboden op het falen van malariaprofylaxe bij hiv-patiënten die atovaquon + proguanil gebruiken.

#### LITERATUUR

- 1 Kaletra. Prescribing information. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2009. [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021251s026,021906s017lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021251s026,021906s017lbl.pdf). Geraadpleegd 2009 mei 1.
- 2 Norvir. Prescribing information. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2009. [www.fda.gov/cder/foi/label/2008/020945s022,020659s042lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/020945s022,020659s042lbl.pdf). Geraadpleegd 2009 mei 1.
- 3 Dooley KE, Flexner C, Andrade AS. Drug interactions involving combination antiretroviral therapy and other anti-infective agents: repercussions for resource-limited countries. *J Infect Dis*. 2008;198(7):948-61.
- 4 Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, et al. Lopinavir/ritonavir induces the hepatic activity of cytochrome P450 enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but inhibits the hepatic and intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(1):52-60.
- 5 Damle B, LaBadie R, Crownover P, Glue P. Pharmacokinetic interactions of efavirenz and voriconazole in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(4):523-30.
- 6 Lindegårdh N, Blessborn D, Bergqvist Y. Simultaneous quantitation of the highly lipophilic atovaquone and hydrophilic strong basic proguanil and its metabolites using a new mixed-mode SPE approach and steep-gradient LC. *J Chromatogr Sci*. 2005;43(5):259-66.
- 7 Srivastava IK, Vaidya AB. A mechanism for the synergistic antimalarial action of atovaquone and proguanil. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(6):1334-9.
- 8 Musset L, Bouchaud O, Matheron S, et al. Clinical atovaquone-proguanil resistance of *Plasmodium falciparum* associated with cytochrome b codon 268 mutations. *Microbes Infect*. 2006;8(11):2599-604.
- 9 Durand R, Prendki V, Cailhol J, et al. *Plasmodium falciparum* malaria and atovaquone-proguanil treatment failure. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(2):320-2.
- 10 Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med*. 1993;328(21):1521-7.
- 11 Falloon J, Sargent S, Piscitelli SC, et al. Atovaquone suspension in HIV-infected volunteers: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and TMP-SMX interaction study. *Pharmacotherapy*. 1999;19(9):1050-6.
- 12 Thapar MM, Ashton M, Lindegårdh N, et al. Time-dependent pharmacokinetics and drug metabolism of atovaquone plus proguanil (Malarone) when taken as chemoprophylaxis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(1):19-27.
- 13 Hughes WT, Kennedy W, Shenep JL, et al. Safety and pharmacokinetics of 566C80, a hydroxynaphthoquinone with anti-*Pneumocystis carinii* activity: a phase I study in human immunodeficiency virus (HIV)-infected men. *J Infect Dis*. 1991;163(4):843-8.

#### NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

## Genetische risicofactoren voor diabetes voorspellen ook respons op sulfonylureumderivaten

Bart van den Bemt

Dankzij *genome-wide association studies* is de kennis van de genetische achtergrond van diabetes mellitus type 2 (DM2) verder toegenomen. Zo zijn 20 *single nucleotide polymorphisms* (SNP's) op 19 genen geassocieerd met een verhoogd risico op DM2. Veel van deze SNP's zijn betrokken bij de afgifte van insuline door de bèta-cellen van de pancreas. Gezien het feit dat sulfonylureumderivaten insulinevrijgifte beïnvloeden, is het denkbaar dat deze genen ook het effect van sulfonylureumderivaten kunnen beïnvloeden. Op basis van deze redenering hebben Swen en collega's in een cohort van 207 DM2-patiënten gekeken of DM2-risicogenen ook invloed hebben op de respons op sulfonylureumderivaten in de eerste lijn. Voor alle patiënten die behandeld werden met sulfonylureumderivaten, werd een cumulatieve genetischerisicoscore berekend: Hierbij kon elke patiënt voor elke SNP 0, 1 of 2 punten krijgen, waardoor het maximale cumulatieve risico bij 20 SNP's 40 was. Op basis van deze score werden groepen met een laag, een matig

en een hoog risico onderscheiden. Bij patiënten met een hoog risico werd minder snel een stabiele dosis sulfonylureumderivaten bereikt (in 61,3 % van de gevallen) dan bij patiënten met een matig (74,1%) of laag risico (84,7%). De bereikte dosis verschilde niet tussen de verschillende groepen. Het onderzoek van Swen c.s. geeft met deze resultaten een duidelijke aanwijzing dat DM2-risicoallelen ook invloed kunnen hebben op het effect van geneesmiddelen bij DM2.

Swen JJ, Guchelaar HJ, Baak-Pablo RF, Assendelft WJ, Wessels JA. Genetic risk factors for type 2 diabetes mellitus and response to sulfonylurea treatment. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(8):461-8.

van den Bemt B. Genetische risicofactoren voor diabetes voorspellen ook respons op sulfonylureumderivaten. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2011;5:e1129.