

SERIE Interaktionslexikon

Kompetitiver Antagonist, intrinsische Aktivität, effektive Dosis, apparentes Verteilungsvolumen ... Alles Begriffe aus der Pharmakologie, die zwar geläufig sind, deren exakte Definition aber manchmal schwerfällt. Mit der Serie **Interaktionslexikon** können Sie Ihr pharmakologisches Basiswissen wieder auffrischen. Unsere Autorin Dr. Christine Greiner, Neuss, erläutert für Sie übersichtlich und prägnant die wichtigsten Grundlagen der Pharmakainteraktionen.

Teil 1: Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

NT 10/2009

Teil 2: Interaktionen

NT 11/2009

Teil 3: CYP-Isoenzyme – Teil 1

NT 12/2009

Teil 4: CYP-Isoenzyme – Teil 2

NT 1/2010



Diese Reihe entsteht in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE) unter Leitung von Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen, Regensburg
www.amuep-agate.de



Cytochrom-P450-Isoenzyme – Teil 2: Substrate, Induktoren und Inhibitoren

Bereits in der vorangegangenen Ausgabe (NEUROTRANSMITTER 12/2009, S. 50) wurden die Grundzüge des Cytochrom-P450-Isoenzymsystems beschrieben. In dieser Folge werden einzelne, besonders für die Psychopharmakologie bedeutsame CYP-Isoenzyme mit ihren jeweiligen Substraten, ihren Induktoren und Inhibitoren sowie gegebenenfalls ihren Polymorphismen vorgestellt. Die größte Bedeutung haben dabei CYP 2D6, 3A4, 1A2, 2C9, 2C19 sowie 2E1. Die Grafik zeigt die grobe Verteilung der wichtigsten CYP-Klassen in der Leber des menschlichen Organismus.

CYP 2D6

Das Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 zählt bis heute zu einem der best untersuchten Isoenzyme, und es hat eine besondere Bedeutung für die Pharmakologie sowie Interaktionskunde von Psychopharmaka. Neuroleptika und Antidepressiva sind häufig Substrate von CYP 2D6, aber gleichzeitig auch oft Inhibitoren. CYP 2D6 wird als Isoenzym mit niedriger Kapazität, aber hoher Affinität bezeichnet: Es macht nur etwa 1,5% des gesamten Cytochrom-P450-Gehaltes in der Leber aus, ist dabei aber an der Metabolisierung von ungefähr 50% aller Arzneistoffe beteiligt.

Wichtige durch CYP 2D6 verstoffwechselte Substanzklassen sind unter anderem Antiarrhythmika der Klasse 1, Antidepressiva, Neuroleptika, Betablocker, HT3-Rezeptor-Antagonisten, Amphetamin und Derivate sowie Opioide. Vor allem niedrig konzentrierte Arzneistoffe werden durch dieses Isoenzym metabolisiert. Steigt die Konzentration eines über CYP 2D6 metabolisierten Arzneistoffes an, kommt es zu einer Beteiligung der Isoenzyme CYP 3A4 und 1A2. CYP 2D6 lässt sich in vielen Geweben nachweisen, unter anderem im Gehirn, Knochenmark und Herz. Dennoch übt 2D6 seine Metabolisierungsfunktion hauptsächlich in der Leber aus.

CYP 2D6 kommt in zahlreichen polymorphen Modifikationen vor. Nach seiner Entdeckung in zwei Arzneistoffen wird häufig auch vom Spartein- und Debrisoquin-Polymorphismus gesprochen. Für 2D6 sind bis jetzt mehr als 30 Allele bekannt, die sich vom Wildtypus unterscheiden und durch Mutationen folgende Genotypen hervorbringen: PM (poor metabolizer), IM (intermediate metabolizer), EM (extensive metabolizer) und UM (ultrarapid metabolizer). Diese korrelieren mit der Anzahl (0, 1, 2 oder > 3) der aktiven Allele und die Anzahl der funktionstüchtigen Allele mit der Metabolisierungsaktivität. Die Prävalenz der einzelnen Allele weist eine hohe Variabilität zwischen den Bevölkerungsgruppen auf. PM kommen in der europäischen Bevölkerung mit etwa 5–14% vor, dagegen sind nur 1–3% UM. Etwa 40% sind heterozygote Allelträger und entsprechen IM, die restlichen Individuen (circa 50%) sind EM (das heißt Menschen mit normaler CYP 2D6-Funktion) mit zwei aktiven Allelen. Die Häufigkeit der UM unterliegt einem deutlichen Nord-Süd-Gefälle. Asiaten, Afrikaner und Afroamerikaner haben zu etwa 40–50% 2D6-Allele, die eine reduzierte Funktion haben oder gar nicht funktionieren.

Da die Muttersubstanz bei PM unzureichend über CYP 2D6 verstoffwechselt wird, haben diese aufgrund zu hoher Plasmakonzentrationen ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen. Therapeutisch lässt sich dies ausnutzen, weil niedrigere Dosen eines Arzneimittels ausreichen, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Eine Genotypisierung bringt Aufschluss über den jeweiligen Metabolisierungsstatus und kann relativ einfach und kostengünstig durchgeführt werden. Dextromethorphan ist ein gängiges CYP-2D6-Substrat, das nahezu ausschließlich über 2D6 metabolisiert wird. Wird der aktive Metabolit nur unzureichend gebildet, liegt wahrscheinlich ein PM für 2D6 vor.

Inhibitoren: Inhibitoren von 2D6 sind besonders aus der Reihe der antidepressiva

siven Wirkstoffe bekannt, wie zum Beispiel Fluoxetin mit einer Halbwertszeit der Muttersubstanz von vier bis sechs Tagen und einer Halbwertszeit des aktiven Metaboliten Norfluoxetin von bis zu 16 Tagen. Wird Fluoxetin zusammen mit einem weiteren Substrat von CYP 2D6 verabreicht, beispielsweise Clozapin, kann der Metabolismus von Clozapin nach Beendigung der Fluoxetin-Therapie noch bis zu acht Wochen beeinträchtigt sein. Paroxetin ist ein weiterer Inhibitor mit geringerer Halbwertszeit, ebenso Sertralin und Bupropion. Ferner sind Cimetidin, Metoclopramid, Quinidin und Ritonavir Arzneistoffe mit potenter Hemmwirkung auf CYP 2D6.

Induktoren: CYP 2D6-Induktoren sind dagegen unbekannt.

CYP 3A4

CYP 3A4 macht 30% der Leberenzyme und 70% der Darmentzyme aus und metabolisiert bevorzugt große und lipophile Moleküle, zum Beispiel endogene Steroide, Cholesterole und Lipide. Insgesamt laufen mehr als die Hälfte aller Oxidationen des Phase-I-Metabolismus über CYP 3A4. Im Gegensatz zu CYP 2D6 wird CYP 3A4 als ein Isoenzym mit hoher Kapazität und niedriger Affinität

bezeichnet, sodass es hauptsächlich Arzneistoffe in hoher Konzentration verstoffwechselt. Wird dieses Isoenzym inhibiert, übernehmen Isoenzyme mit niedriger Kapazität und hoher Affinität (u. a. CYP 2D6) die Aufgabe des Fremdstoffmetabolismus. Da diese Isoenzyme aber nur eine geringe Kapazität haben, steigt die Blutkonzentration und es kommt damit unter Umständen zu toxischen Nebenwirkungen. Über Polymorphismen von CYP 3A4 ist wenig bekannt.

Inhibitoren: Inhibitoren von CYP 3A4 sind hinreichend untersucht. Die potentesten sind das Azolantimykotikum Ketoconazol und der Proteaseinhibitor Ritonavir. Weitere starke Hemmstoffe sind Makrolidantibiotika wie Clarithromycin und Erythromycin, die Chinolone Ciprofloxacin und Norfloxacin und die Antidepressiva Norfluoxetin und Nefazodon. Aber nicht nur Arzneistoffe bergen ein Interaktionsrisiko, wenn sie gleichzeitig mit CYP 3A4-Substraten verabreicht werden. Die Inhaltsstoffe des Grapefruitsaftes können CYP 3A4 ebenfalls inhibieren (vor allem der CYP 3A4-Anteil im Darm ist betroffen). Verschiedene Studien zeigten bei Genuss von Grapefruitsaft erhöhte Plasmakonzentrationen von Medikamenten aus

der Klasse der Statine, Antiarrhythmika, Immunsuppressiva und Kalziumkanalblocker. Der Hemmeffekt des Grapefruitsaftes auf CYP 3A4 kann bis zu 72 Stunden anhalten; er tritt aufgrund der Beeinflussung des intestinalen CYP 3A4-Anteils jedoch nur bei oralen, nicht bei i.v.-Formulierungen auf.

Induktoren: Anders als bei CYP 2D6 sind für CYP 3A4 auch Induktoren bekannt, wie zum Beispiel das Antiepileptikum Carbamazepin. Es kann als Substrat von CYP 3A4 und als Induktor auch seinen eigenen Metabolismus induzieren. Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon wirken ebenfalls induzierend. Hier sei besonders auf den verstärkten Abbau von gleichzeitig verabreichten oralen Kontrazeptiva hingewiesen. Johanniskraut, als OTC-Präparat bei depressiven Verstimmungen empfohlen, kann CYP 3A4 ebenfalls induzieren. Es sind Fälle beschrieben, bei denen es zur Organabstoßung nach Transplantation und Behandlung mit dem CYP 3A4-Substrat Ciclosporin gekommen war, weil dieses zu schnell abgebaut und somit die erforderliche Konzentration nicht erreicht worden war.

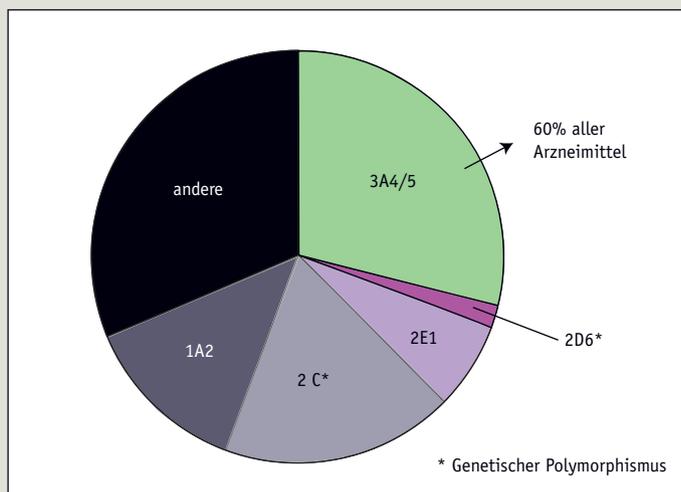
CYP 1A2

Das Isoenzym 1A2 wurde besonders durch seine wichtigsten Substrate, die Methylxanthine (Koffein, Theophyllin, Theobromin, Pentoxifyllin) bekannt. Des Weiteren spielt CYP 1A2 eine wichtige Rolle bei der Verstoffwechslung von polyzyklischen, aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH), die zum Beispiel in Tabakrauch, Benzin und Diesel enthalten sind. Oftmals werden die PAH jedoch unter Beteiligung von CYP 1A2 und anderen Isoenzymen in karzinogene Verbindungen umgewandelt. Substrate von CYP 1A2 sind neben den genannten Methylxanthinen auch psychotrope Arzneistoffe wie Olanzapin, Clozapin, Haloperidol, Thioridazin, Imipramin, Clomipramin, Fluvoxamin und Tacrin.

Geschlechterspezifische Unterschiede wurden in der chinesischen Bevölkerung mit einer höheren CYP 1A2-Expression bei Männern als bei Frauen berichtet.

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Isoenzymen CYP 3A4 und CYP 2D6 kommt CYP 1A2 ausschließlich in der

Schematische Darstellung der Verteilung der Cytochrom-P450-Isoenzyme in der Leber des menschlichen Organismus



Circa 60% aller CYP-Isoenzyme sind am Fremdstoffmetabolismus beteiligt. CYP 3A4 macht mit circa 30% den größten Teil am Arzneistoffmetabolismus aus; über dieses Isoenzym werden 60% aller Arzneistoffe metabolisiert. CYP 2C und 2D6 kommen polymorph vor, ebenfalls 2B6 (hier unter „andere“).

Leber vor, wo es circa 10–15% der Aktivität ausmacht. Wie CYP 3A4 ist CYP 1A2 ein Isoenzym mit hoher Kapazität und niedriger Affinität und unterscheidet sich damit von CYP 2D6.

CYP 1A2 kommt polymorph vor, wobei nur zwei der insgesamt 15 Polymorphismen funktionell relevant sind. Einer dieser Polymorphismen ist eine Punktmutation im CYP 1A2-Gen, bei der ein Cytosin gegen ein Adenosin ausgetauscht ist. Diese Mutation wird als Risikofaktor für die Entwicklung einer tardiven Dyskinesie bei Patienten mit Schizophrenie verantwortlich gemacht.

Inhibitoren: Fluvoxamin und Ciprofloxacin sind die stärksten Inhibitoren von CYP 1A2. Eine häufig unterschätzte Interaktion liegt vor, wenn ein CYP 1A2-Inhibitor zusammen mit Koffein verabreicht wird. Koffeinkonzentrationen können durch Inhibition des Metabolismus ansteigen und Magen-Darm-Beschwerden, Tachykardie, Händezittern, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und epileptische Krämpfe hervorrufen. Andererseits kann Koffein ebenfalls als Inhibitor des CYP 1A2 fungieren. Damit können hauptsächlich über dieses Isoenzym metabolisierte Arzneistoffe, wie zum Beispiel Clozapin, nur noch unzureichend abgebaut werden.

Induktoren: Ein potenter Induktor von CYP 1A2 ist Tabakrauch beziehungsweise dessen Inhaltsstoffe (PAH). Daher müssen Arzneistoffe bei Rauchern oftmals höher dosiert werden. Olanzapin wird zu circa 30–40% über CYP 1A2 metabolisiert und die Clearance steigt bei Rauchern um bis zu 40% an. Toxische Arzneistoffkonzentrationen über einen längeren Zeitraum sind zu erwarten, wenn der Patient das Rauchen reduziert oder einstellt, da der Induktionsprozess über mehrere Wochen verläuft. Auch Nahrungsmittel, zum Beispiel Brokkoli und Rosenkohl können CYP 1A2 induzieren und bei täglichem Verzehr einen klinisch relevanten Effekt haben.

CYP 2C9 und 2C19

CYP 2C9 spielt in der Psychopharmakologie eine eher untergeordnete Rolle. Aber andere wichtige Arzneimittelklassen werden überwiegend über CYP 2C9

metabolisiert wie nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs), orale Antidiabetika und der Vitamin-K-Antagonist Warfarin. CYP 2C9 kommt in vielen Geweben, in der Niere, den Ovarien und im Duodenum vor. Polymorphismen von CYP 2C9 sind bekannt. PM mit Defektallelen von CYP 2C9 zeigen erhöhte Konzentrationen der CYP 2C9-Substrate. Besonders bei Warfarin steigt die Blutungsgefahr erheblich. Phenprocoumon ist ebenfalls 2C9-Substrat, allerdings konnte bisher kein Zusammenhang zwischen unzureichender Antikoagulation und dem Status eines PM für dieses Isoenzym gezeigt werden. Ritonavir, Fluconazol und Fluvoxamin sind relevante Inhibitoren des 2C9-Isoenzym.

CYP 2C9 und 2C19 zusammen machen etwa 20% der CYP-Aktivität in der Leber aus. CYP 2C19 kommt ebenfalls polymorph vor. 2–5% der deutschen Bevölkerung sind defiziente Metabolisierer für CYP2C19 und zeigen eine mangelnde Metabolisierungskapazität. PM kommen bei Europäern mit 2–6% vor, bei Japanern und Afrikanern mit 15–20% beziehungsweise 10–20% mit einer hohen Variabilität in den unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen. Hauptsächlich über CYP 2C19 metabolisierte Arzneistoffe sind Amitriptylin, Escitalopram, Diazepam, Sertralin, Omeprazol, Pantoprazol und Tolbutamid. Untersuchungen ergaben, dass langsame Metabolisierer von einer Helicobacter-Eradikationstherapie besonders profitieren.

Inhibitoren: Fluvoxamin ist der stärkste Inhibitor von CYP 2C19. Aber auch Fluoxetin, Norfluoxetin, eventuell Paroxetin, Omeprazol und Esomeprazol inhibieren CYP 2C19.

Induktoren: Rifampicin ist ein starker Induktor von CYP 2C9 und von CYP 2C19.

CYP 2E1

CYP 2E1 ist in der Lage, Oxidationen und Reduktionen auszuführen; dabei entstehen freie Radikale, die zytotoxisch sein können. Über CYP 2E1 ist die Bildung von Mutagenen bekannt. Es kommt ausschließlich in der Leber vor und macht dort ungefähr 5–7% der Aktivität des CYP-Isoenzym-

tems aus. Polymorphismen kommen vor, ihre klinische Relevanz ist aber unklar. Potenter Inhibitor ist Disulfiram. Ethanol gilt als der bekannteste Induktor von CYP 2E1. □

LITERATUR

1. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 9. Auflage, 2008
2. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Drug Interaction. Principles for Medical Practice. American Psychiatric Publishing, Inc. 2003, Second Edition
3. Schwab M, Marx C, Zanger UM, Eichelbaum M. Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme. Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten. Deutsches Ärzteblatt 2002. 99(8): A497–504

Dr. Christine Greiner

Apothekerin und Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen
Pinienweg 9, 41470 Neuss

VORSCHAU

Teil 5 des Interaktionslexikons, der in der Februar-Ausgabe erscheint, behandelt das Thema „Therapeutisches Drug Monitoring“.