

Frühjahrstagung Sektion Antimykotische Therapie der PEG
Bonn, 7. Mai 2004

CYP450 und p-Glycoprotein vermittelte Arzneimittelinteraktionen

Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

 CHARITÉ  CAMPUS BENJAMIN FRANKLIN

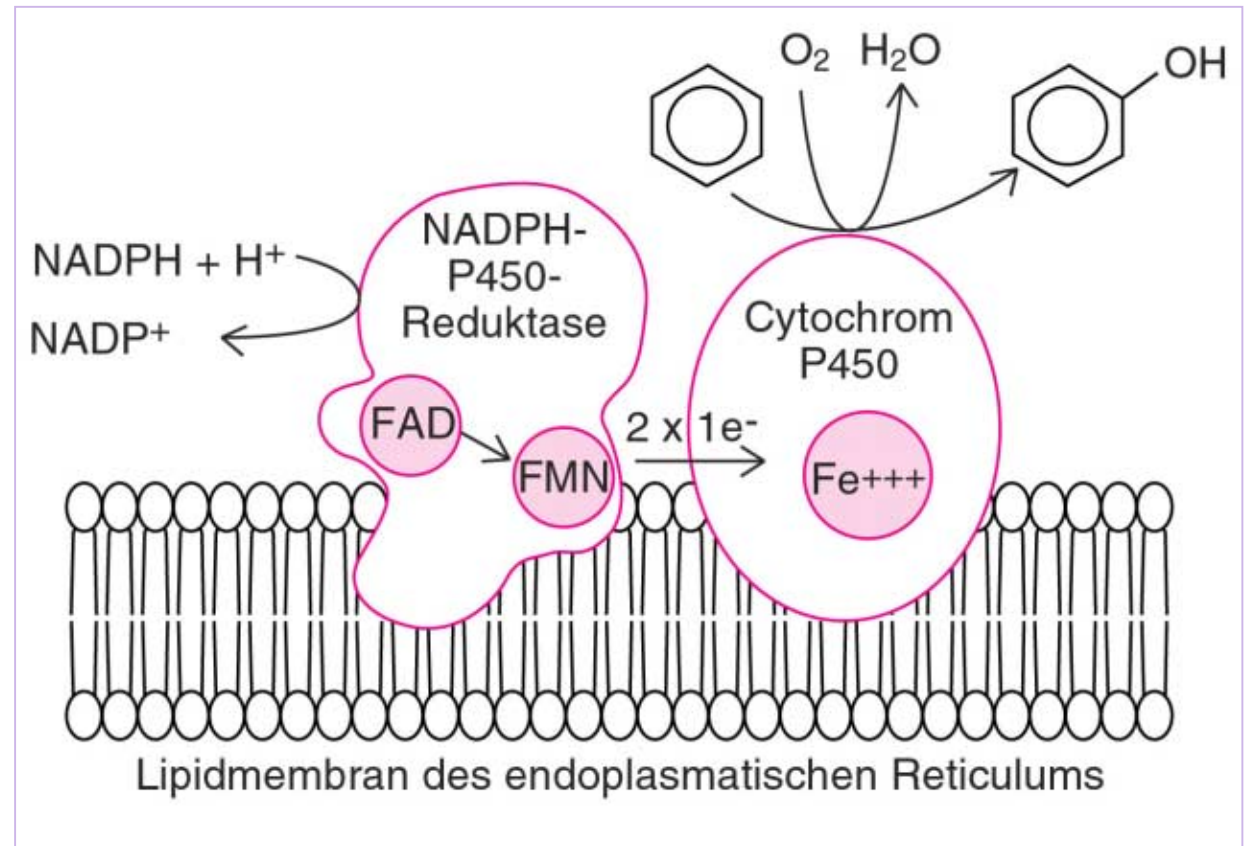
Fremdstoffmetabolismus:

Ablauf der mikrosomalen Monooxygenasereaktion

► **Fremdstoffaufnahme** des Menschen mit der Nahrung: ca. 10.000 nicht verwertbare Stoffe (meist aus Pflanzen)

► **Elimination** aus dem Organismus über **Phase-I-** und **Phase-II-Reaktionen**

► Zusammen mit **Transportproteinen** sind dies effektive Mechanismen zum Schutz des Organismus vor Fremdstoffen ("Xenobiotika")



aus: Forth / Henschler / Rummel, 2001

Cytochrom P450 beim Menschen

(> 20 Isoformen in der Leber sind bekannt)

Cytochrom	Substrat
CYP1A2	Koffein, Theophyllin
CYP2A6	Coumarin
CYP2B6	Cyclophosphamid
CYP2C8	Tolbutamid
CYP2C9	Warfarin
CYP2D6	Debrisoquin
CYP2E1	Ethanol
CYP3A4	Cyclosporin, Nifedipin, Midazolam, Terfenadin Erythromycin etc.

CYP3A

ist individuell sehr unterschiedlich exprimiert:
es macht
10 bis 60%
des gesamten P450
in der Leber aus.



Pharmakogenetik der Cytochrom-P450-Enzyme

Schwab et al., DÄ 2002; 99:A497

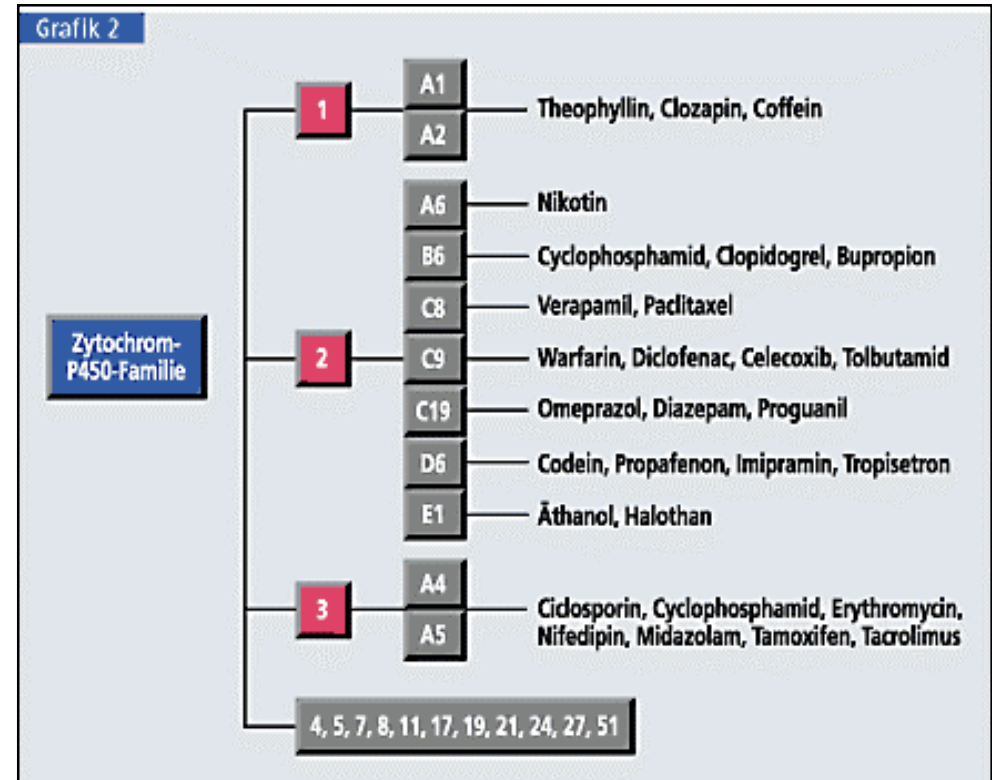
☞ **39 funktionelle menschliche CYP-Enzyme sind bekannt - am wichtigsten sind**

CYP3A	30%
CYP2C	30%
CYP1A2	10%

☞ **hepatische Expression der P450-Enzyme ist individuell sehr variabel**

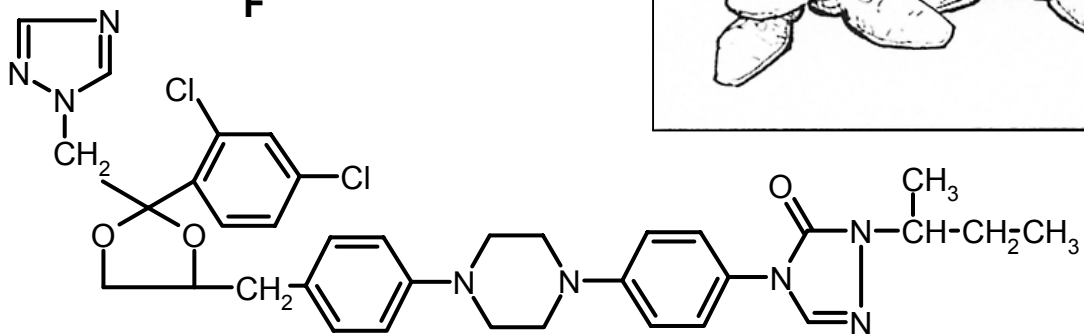
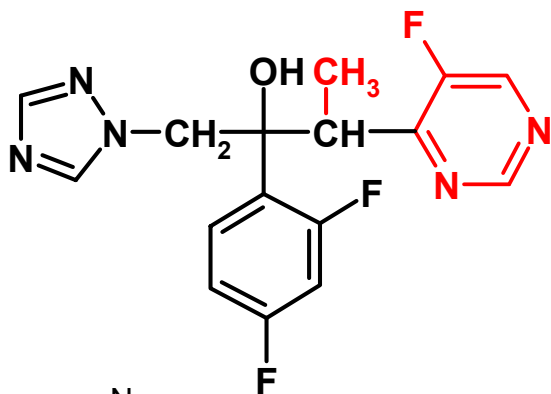
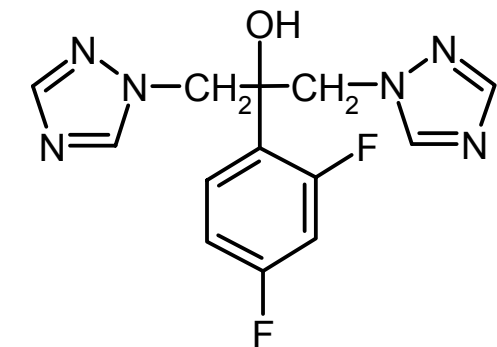
☞ **klinisch relevante genetische Polymorphismen**

(z. B. CYP2C19, sog. Mephenytoin-Polymorphismus, 2 - 5% der europäischen Bevölkerung sind defiziente Metabolisierer)



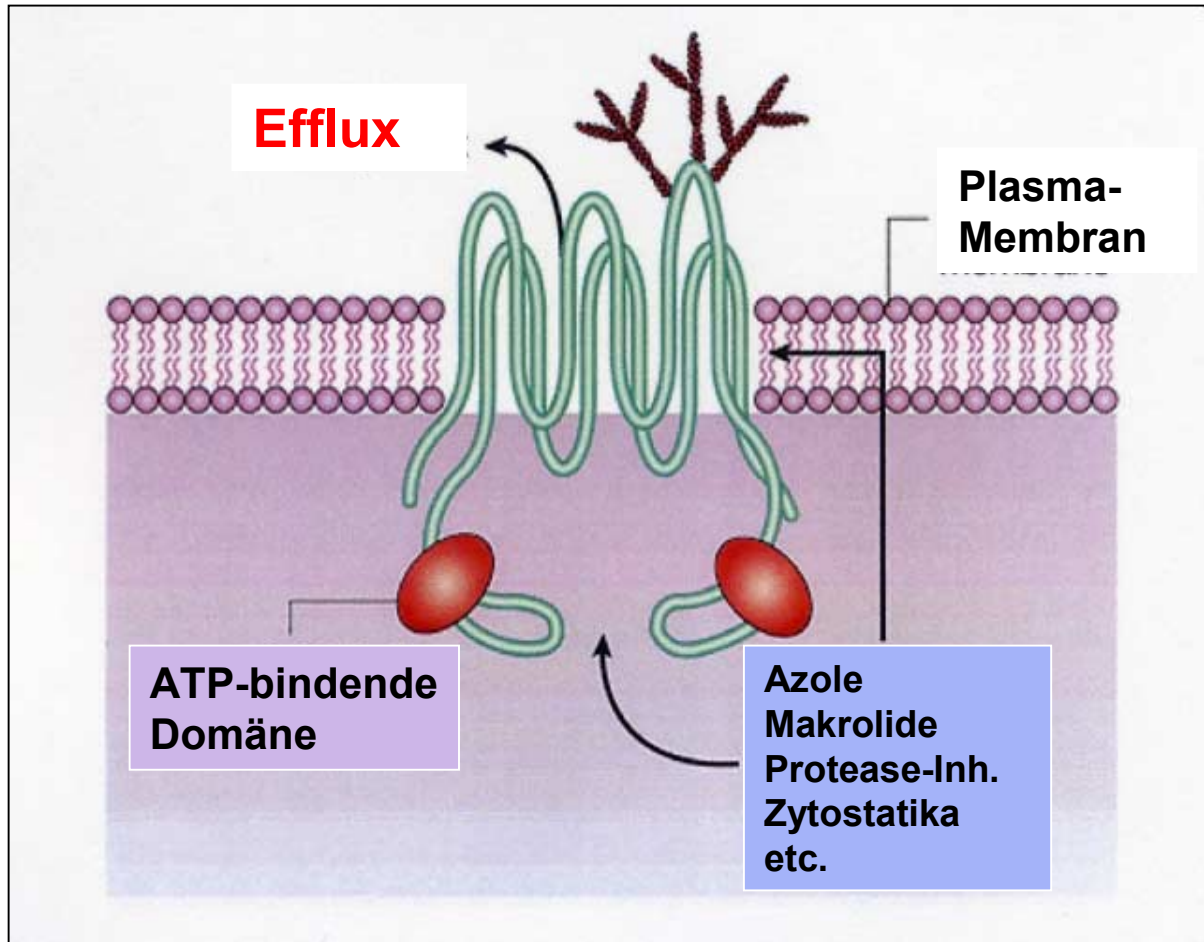
"One man's meat is another man's poison"

Mitglieder der Cytochrom P450 Familie mit ihren bevorzugten Substraten



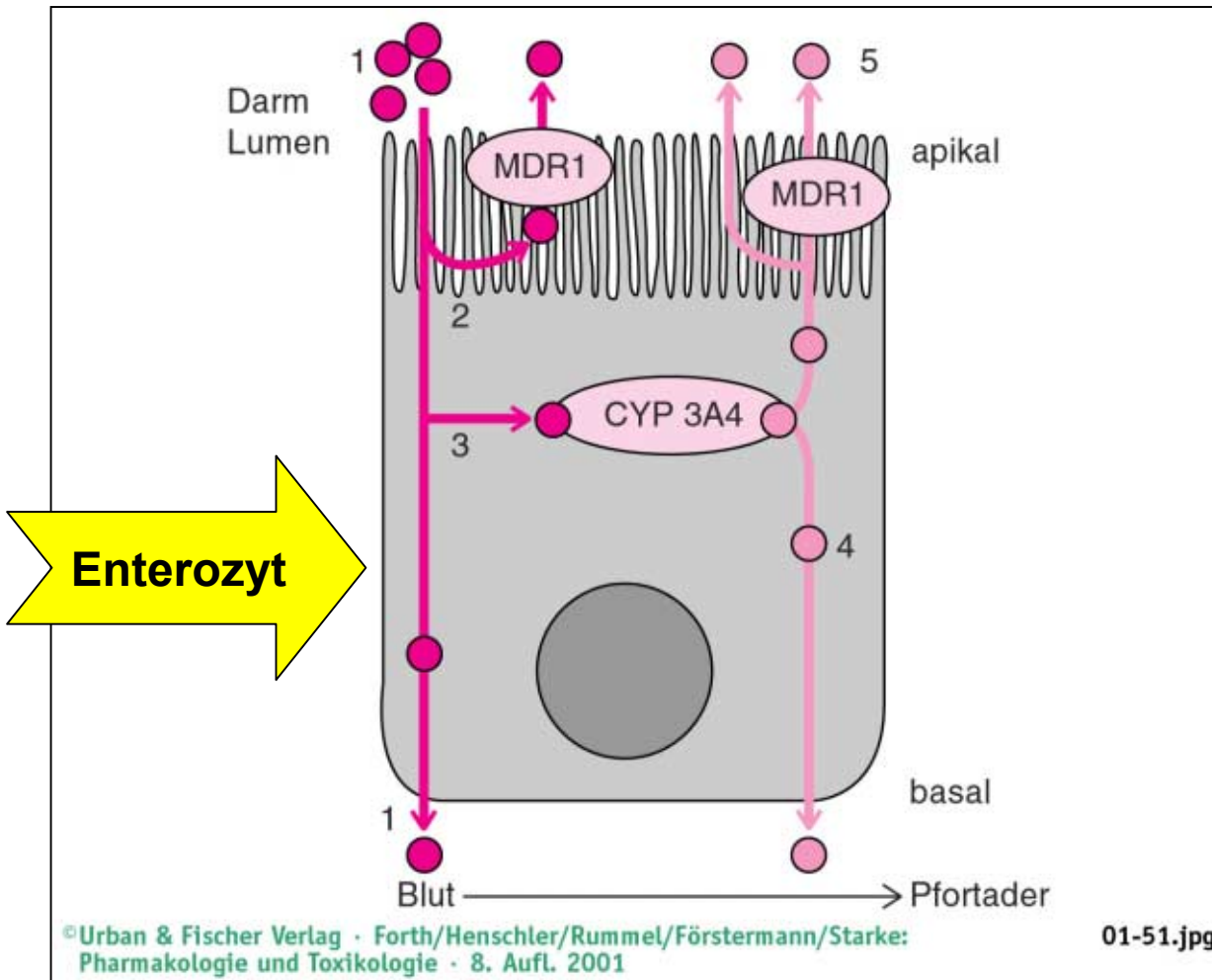
aus: Gonzales, TIPS, Sept. 1992

P-Glycoprotein - eine transmembranäre Effluxpumpe

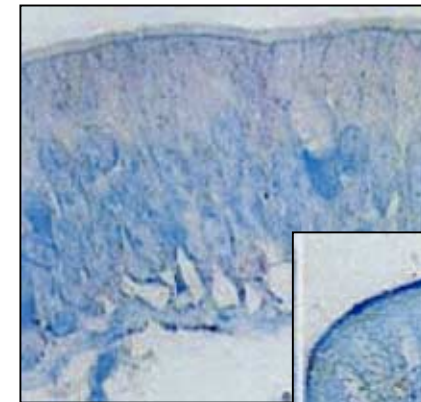


- Transportprotein (170 kD)
- Familie der ABC-Transporter ("ATP-binding cassette")
- Genprodukt des humanen MDR1-Gens
- sehr breite Substratspezifität
- Hemmstoffe des CYP3A4 sind auch Inhibitoren des PGP

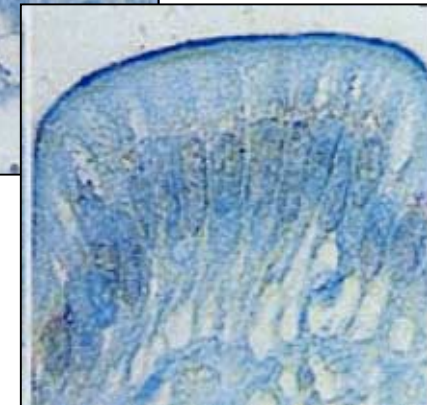
Intestinale Sekretion von Arzneistoffen durch MDR1-P-Glycoprotein-Transporter



Immunhistochemische Darstellung von P-GP in duodenalen Enterozyten



rechts:
nach Induktion
mit Rifampicin



aus: Siegmund et al., MMP 2003
Abb.: Prof. R. Warzok, Greifswald

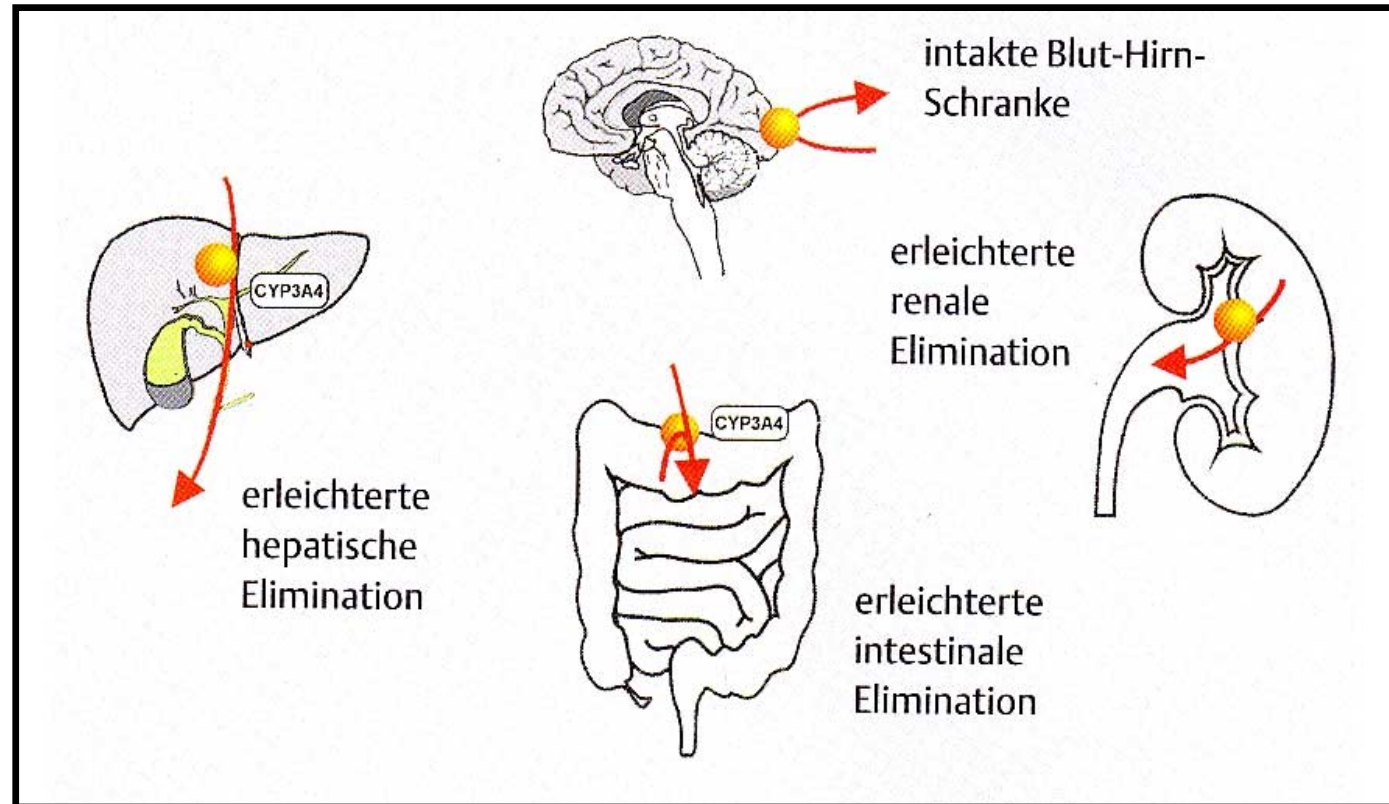
Funktion des P-Glycoproteins (PGP) Schutz des Organismus vor Fremdstoffen

Die **Hemmung** von PGP und CYP3A4 führt zu einer

- erhöhten Resorption aus dem Darm,
- verminderten Elimination (hepatisch, renal)

und zur

- ungehinderten Aufnahme in das ZNS.



Interaktionen zwischen Antiinfektiva und anderen Arzneistoffen

Relativ häufig bei:

- **Azolen**
- **Protease-Inhibitoren**
- **Antituberkulotika**
- **Tetrazyklinen**
- **Makroliden**
- **Ketoliden**
- **Chinolonen**



Selten bei:

- **β -Laktamantibiotika**

Mechanismen:

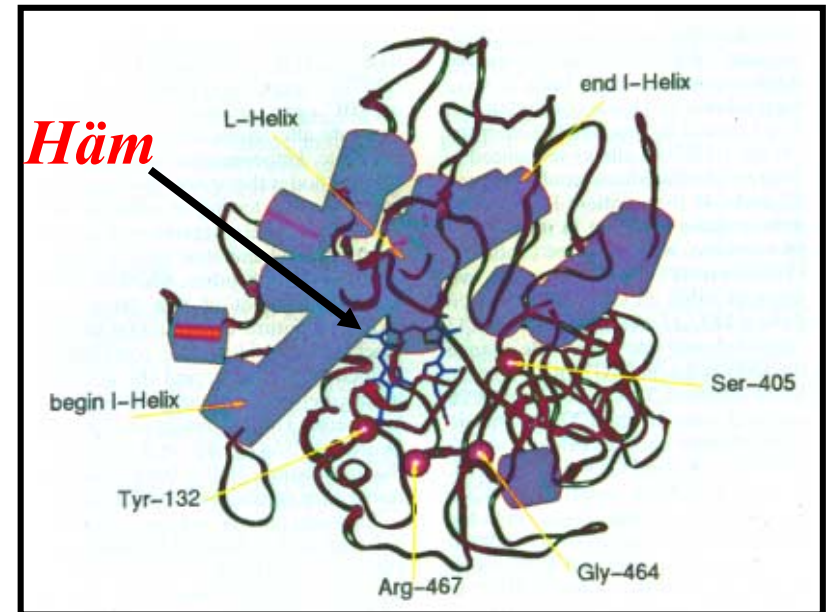
Diverse Interaktions-Mechanismen sind bekannt - am bedeutsamsten sind Interaktionen mit den Fremdstoff- metabolisierenden Systemen

Folgen:

-  **Reduktion der Wirksamkeit**
-  **Zunahme unerwünschter Wirkungen**

Interaktionen zwischen Azolen und anderen Arzneimitteln

- Azole werden über CYP-Enzyme metabolisiert und sind Hemmstoffe dieser Enzyme.
- Azole können zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln durch Veränderung der hepatischen Elimination führen.
- Mögliche Interaktionen werden heute vor der Zulassung umfangreich untersucht, unerwartete Interaktionen können trotzdem auftreten.



**Dreidimensionales Modell
von CYP51A1 aus *C. albicans***
mod. nach Sanglard et al., AAC, 1998

Inhibitoren und Substrate von Cytochrom-P450 (CYP3A)

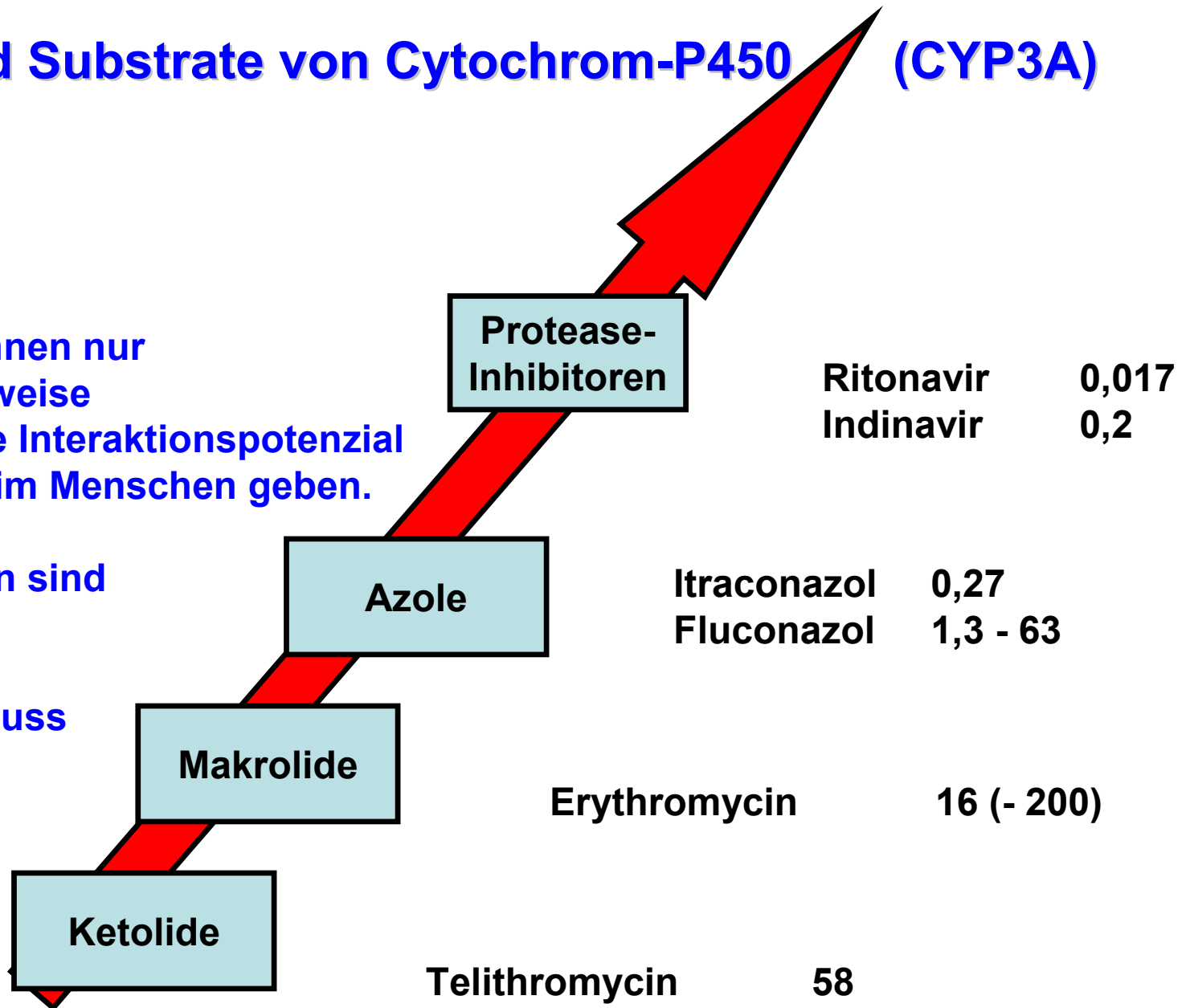
(Ki-Werte in μM)

Cave:

► In vitro Daten können nur sehr begrenzte Hinweise auf das tatsächliche Interaktionspotenzial der Substanzen beim Menschen geben.

► Probandenstudien sind unerlässlich!

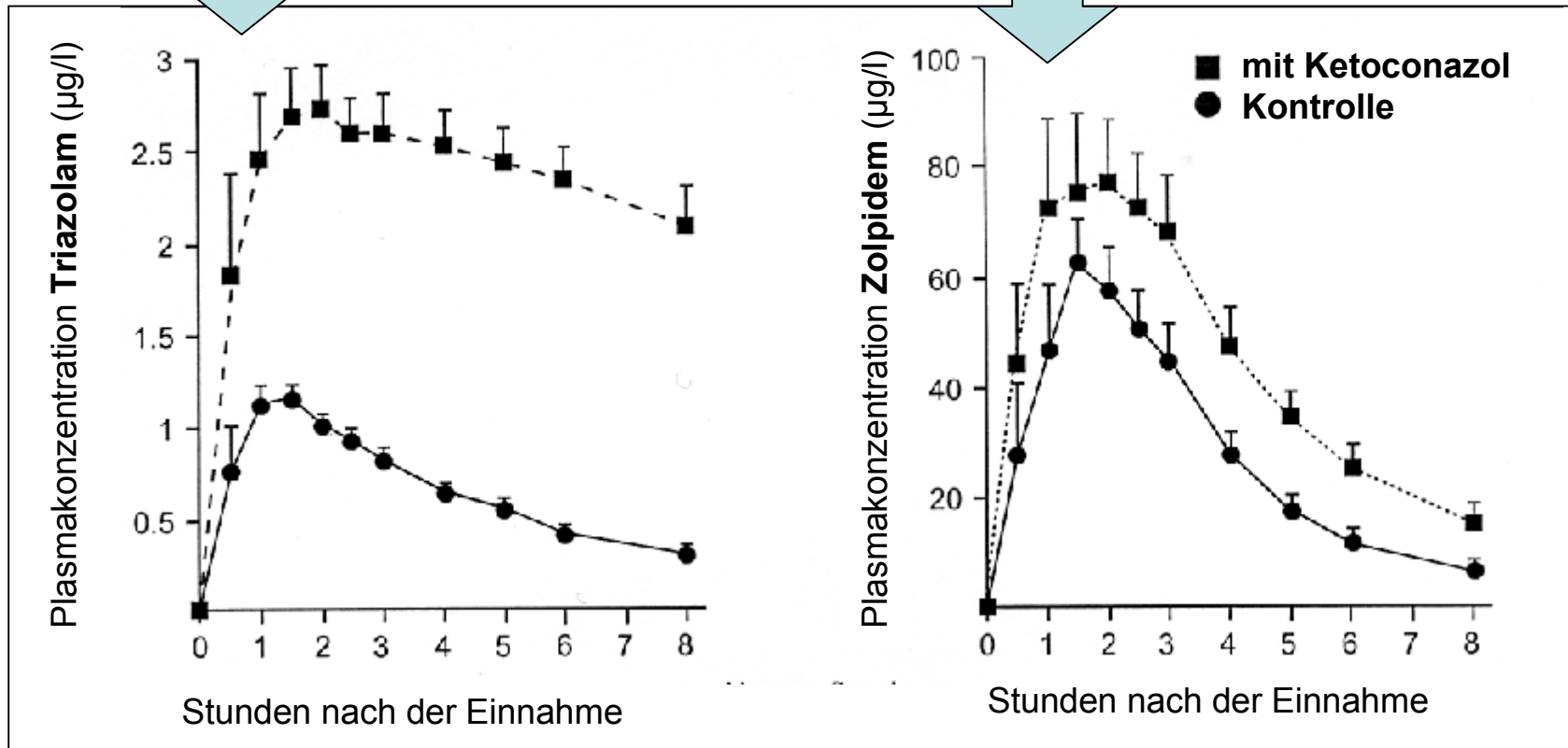
► Beim Patienten muss zusätzlich mit einer erheblichen individuellen Variabilität gerechnet werden.



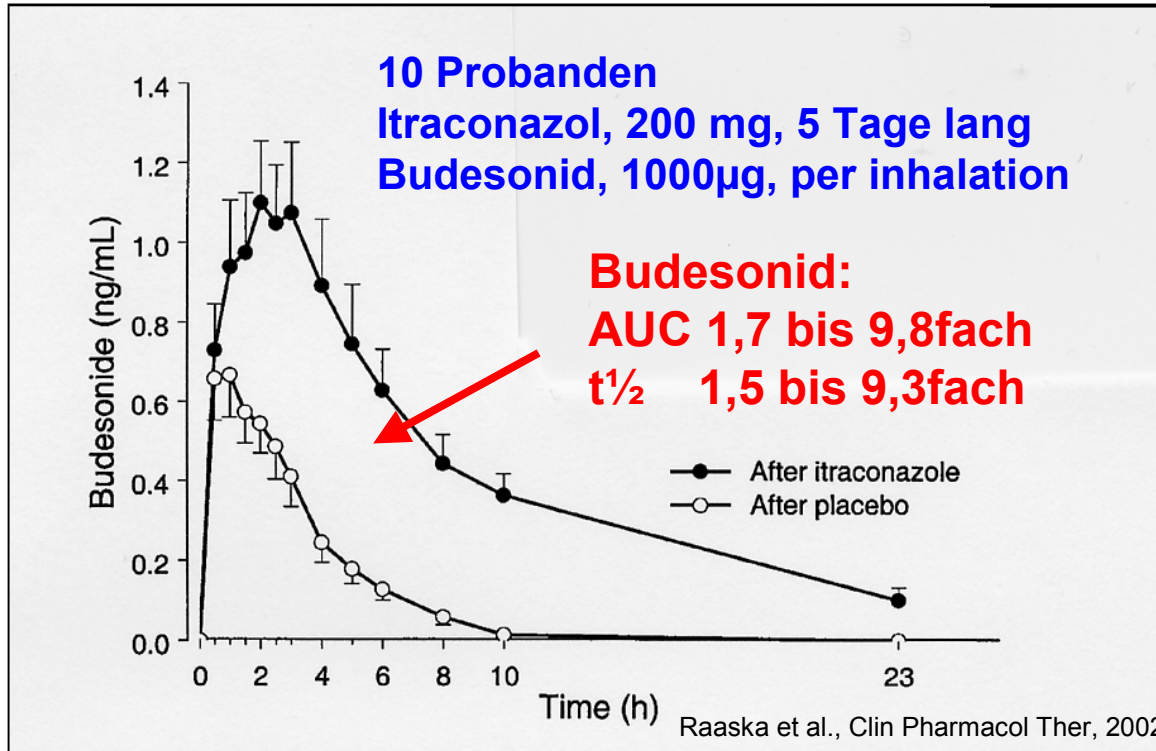
Kinetik von Triazolam und Zolpidem bei gleichzeitiger Einnahme des CYP3A-Inhibitors Ketoconazol

deutlicher Effekt -
Triazolam wird nur
von CYP3A metabolisiert

geringer Effekt -
Zolpidem wird von diversen
CYPs metabolisiert



Interaktion zwischen Itraconazol und Budesonid

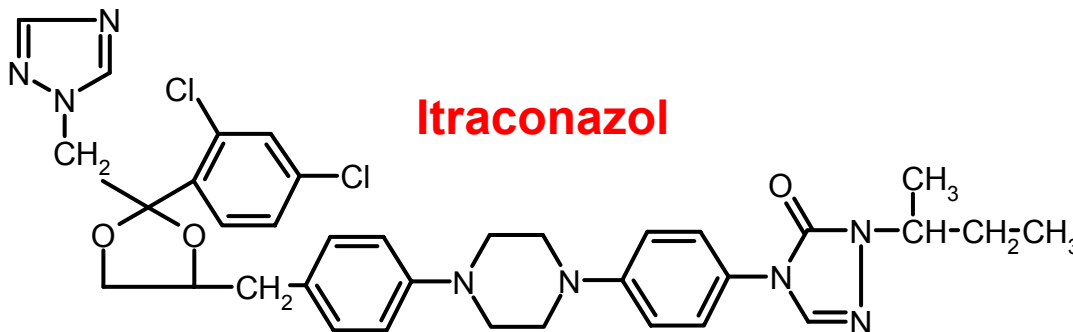


Kasuistik:

70 J. alte Frau
Corticoide wg. Asthma
Itraconazol (2 Monate)
wg. Pilzinfektion der Haut

Folge:
Cushing Syndrom
NNR Insuffizienz

*Bolland et al.,
Ann Pharmacother 2004*



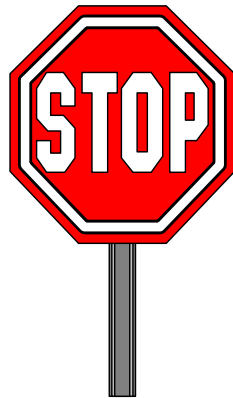
Interaktionen mit Azolen

Vier Kategorien der Substanz-spezifischen Empfehlungen:

1. Keine Dosisanpassung erforderlich
2. erhöhte Aufmerksamkeit erforderlich,
evtl. Dosisanpassung der Begleitmedikation
3. Dosisanpassung für das Azol oder Begleitmedikation,
Monitoring notwendig
4. Kontraindikation

Voriconazol: Arzneimittel-Interaktionen

- Die folgenden Arzneistoffe dürfen nicht gleichzeitig mit Voriconazol gegeben werden (**Kontraindikation!**):
 - Astemizol*
 - Barbiturate*
 - Carbamazepin*
 - Cisaprid*
 - Pimozid*
 - Chinidin*
 - Rifampicin*
 - Sirolimus
 - Terfenadin*

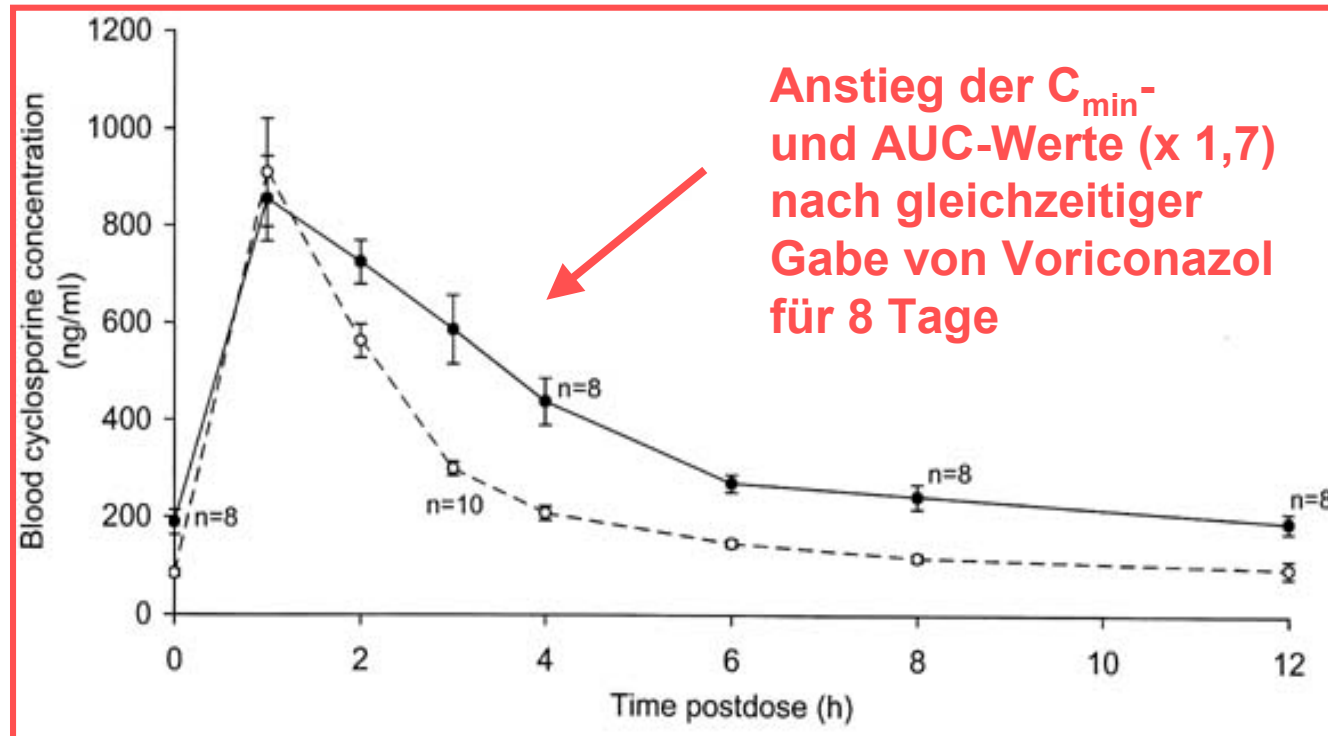


☞ **Generelle Vorsicht ist geboten bei ZNS-wirksamen Substanzen, die hepatisch metabolisiert werden, sowie bei Substanzen mit geringer therapeutischer Breite.**

☞ **Entsprechende Einschränkungen gelten für alle Azole!**

* cave: QT-Verlängerung; *Blau: Induktoren - erniedrigen die Voriconazolkonzentration

Effekt von Voriconazol auf die Plasmaspiegel von Ciclosporin bei Patienten nach Nierentransplantation



Studiendesign:

doppelblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert, n= 7
(Romero et al., Clin Pharmacol Ther 2002; 71: 226-234)

Voriconazol: Dosisanpassung und Monitoring von gleichzeitig gegebenen Arzneistoffen

Substanz	Dosisreduktion	Monitoring
Tacrolimus	auf ein Drittel	Tacrolimus-Spiegel
Cyclosporin	auf die Hälfte	Cyclosporin-Spiegel
Omeprazol	auf die Hälfte	nicht anwendbar

Cave: Gleichzeitige Gabe von Sirolimus ist kontraindiziert, die Konzentrationen waren um um $> 500\%$ (C_{max}) bzw. $> 1000\%$ (AUC) erhöht (Fachinfo VFEND)

Azole: Arzneimittelinteraktionen

Notwendige Maßnahmen bei gleichzeitiger Gabe von Voriconazol und anderen Medikamenten:

Arzneistoff	Effekt / Maßnahme
Warfarin	Prothrombin-Zeit kontrollieren
Sulfonylharnstoffe	Glucose bestimmen
Statine	Dosisreduktion, CPK kontrollieren
Benzodiazepine	Spiegel bestimmen, Dosisreduktion
Vinca-Alkaloide	Dosisreduktion ?, cave: Toxizität

Azole: Arzneimittelinteraktionen

Bei gleichzeitiger
Gabe von . . .

Cimetidin

Ranitidin

Indinavir

Makroliden

Prednisolon

Digoxin

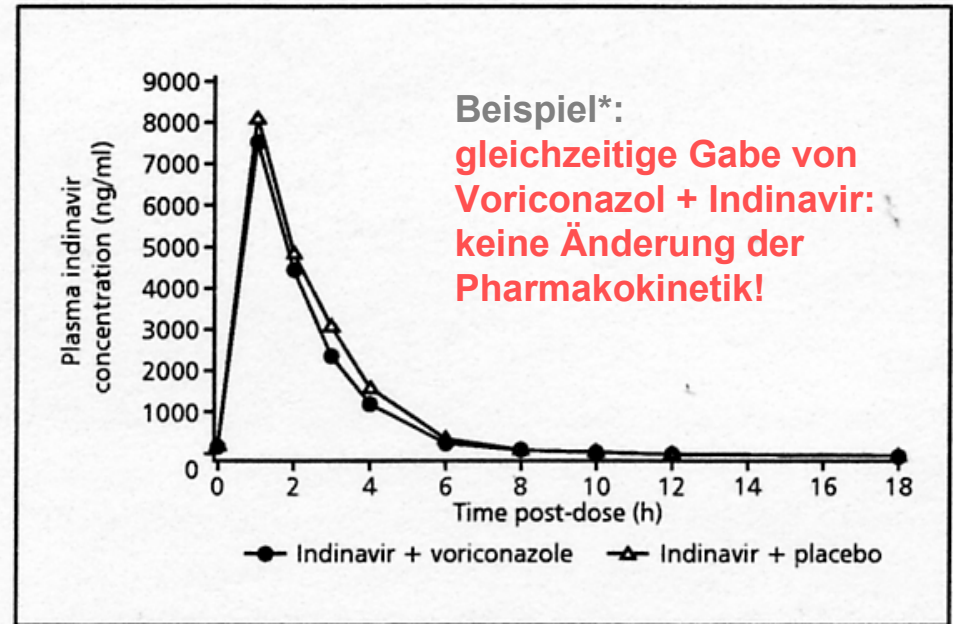
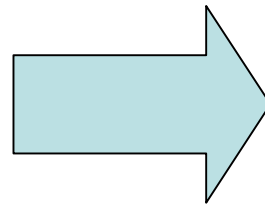


Figure 2. Mean plasma concentrations of indinavir in Study B (Day 7)

.. ist keine Dosisanpassung erforderlich!

Informationen im Internet

Tabellen zu Interaktionen mit...

- Ketoconazol
- Itraconazol
- Fluconazol
- Voriconazol ..sind im Internet verfügbar!



www.zct-berlin.de

Ausführliche Informationen erhält man auch aus den
Fachinformationen unter

www.fachinfo.de

CYP450 und p-Glycoprotein vermittelte Arzneimittelinteraktionen

CytochromP450 und P-Gylcoprotein stellen effektive Mechanismen dar, die den Säugetierorganismus vor Fremdstoffen schützen!

**Azole hemmen CYP450 und PGP -
daraus resultieren vielfältige Möglichkeiten für Arzneimittelinteraktionen.**

**In vitro Studien sind nur in begrenztem Maße aussagekräftig für
mögliche Interaktionen in vivo.**

**Je nach Ausmaß der Interaktion und der klinischen Bedeutung lassen
sich die Interaktionen in vier Kategorien einteilen.**

**Über spezielle Interaktionsmöglichkeiten informiert man sich am besten
über das Internet (z. B. www.fachinfo.de).**