

pharma-kritik

AZA 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 25

Nummer 10/2003

Zytochrome in der Praxis (E. Gysling) 37

Anhand von Fragen aus der täglichen Praxis kann die Bedeutung der P450-Zytochrome für den Metabolismus und viele Interaktionen von Medikamenten gezeigt werden. Je besser unser Verständnis für diese Zusammenhänge, desto wirksamer und verträglicher ist unsere Pharmakotherapie.

Fragen & Antworten

Zytochrome in der Praxis

E. Gysling

In den letzten Jahren haben sich unsere Kenntnisse zum Metabolismus der Arzneimittel beträchtlich erweitert. Dabei spielen die Zytochrome (P450-Cytochrome, CYP) eine grosse Rolle. Schon im Jahr 2000 haben wir erstmals eine Broschüre herausgegeben, in der dazu Einzelheiten erläutert und Substrate, Hemmer und Induktoren von CYP zusammengestellt sind. Wie die Erfahrungen unseres Auskunftsdienstes zeigen, lassen sich zahlreiche Fragen zur Arzneimitteltherapie beantworten, wenn man die Bedeutung der Zytochrome kennt. Ich habe deshalb in dieser Nummer einmal solche Fragen und Antworten zusammengestellt. Dabei handelt es sich grösstenteils um Fragen, die uns im Laufe der letzten zwei Jahre gestellt wurden. Ergänzend wurden einige Fragen eingefügt, die publizierten Fällen von Arzneimittel-Interaktionen entsprechen. Neben Fragen, deren Antworten sich klar aus einem Zusammenhang mit Zytochromen ergeben, habe ich bewusst auch solche gewählt, bei denen Zytochrome nur einen Teilaspekt der Lösung darstellen.

Antimykotika und orale Antikoagulantien

Bei einem mit Phenprocoumon (Marcoumar®) antikoagulierten Patienten soll eine Zehennagelmykose behandelt werden. Welches der verfügbaren Antimykotika beeinflusst die Antikoagulation am wenigsten?

In der Schweiz sind Itraconazol (Sporanox®) und Terbinafin (Lamisil®) offiziell zur Behandlung von Nagelmykosen zugelassen. Fluconazol (Diflucan®) ist für diese Indikation nicht anerkannt und auch weniger gut dokumentiert. Da Terbinafin keines der für Phenprocoumon wichtigen Zytochrome (CYP2A6, CYP2C9 und CYP3A4) beeinflusst – es hemmt CYP2D6 –, sollte es die orale Antikoagulation kaum verändern.¹ Itraconazol wäre weniger geeignet, da es CYP3A4 hemmt, und Fluconazol würde

gar mehrere relevante Zytochrome hemmen. Griseofulvin, das früher unter dem Namen Fulcin® zur systemischen Behandlung von Nagelmykosen zur Verfügung stand, wäre als Induktor von CYP3A4 ebenfalls problematisch.

Ungenügende Wirkung von Antidepressiva

Wenn bei einem Patienten mit Citalopram (Seropram® u.a.) keine genügende antidepressive Wirkung zu erreichen ist, ist es sinnvoll und zulässig, zusätzlich mit einem zweiten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) – z.B. Fluoxetin (Fluctine® u.a.) oder Paroxetin (Deroxat®) – zu behandeln?

Citalopram ist Substrat von mindestens drei Zytochrom-Isoenzymen (CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4). CYP2D6 wird polymorph vererbt – am häufigsten ist die «normale» Aktivität des Zytochroms; man spricht in diesen Fällen von «extensive metabolizers». Fügt man einen weiteren SSRI hinzu, der CYP2D6 hemmt, so kommt es zu einem Anstieg der Citalopram-Plasmaspiegel. Damit werden höhere Plasmaspiegel erreicht, ein Zustand wie er natürlicherweise bei etwa 5 bis 10% der europäischen Bevölkerung besteht: diese Personen haben eine reduzierte oder fehlende CYP2D6-Aktivität und sind daher «poor metabolizers». Der Wandel von normaler zu reduzierter CYP2D6-Aktivität lässt sich mit einer relativ kleinen Dosis von Fluoxetin oder Paroxetin erreichen. Diese Methode wird beispielsweise als «fluoxetine augmentation» bezeichnet.² (In ähnlicher Weise kann übrigens auch die Wirkung von trizyklischen Antidepressiva verstärkt werden.)

Bei Personen, die ungenügend auf übliche SSRI-Dosen ansprechen, werden diese Medikamente gelegentlich auch in sehr hohen Dosen verordnet. Da es einzelne Personen mit ungewöhnlich hoher CYP2D6-Aktivität gibt («ultrarapid metabolizers»), könnte vermutet werden, dass diese speziell wenig auf eine SSRI-Behandlung ansprechen. Bei solchen Personen wäre zu erwarten, dass sich erst mit sehr hohen Dosen übliche Plasmaspiegel erreichen liessen. Die mit Citalopram-Megadosen behandelten Personen scheinen jedoch nicht notwendigerweise solchen mit besonders hoher CYP2D6-Aktivität zu entsprechen. Jedenfalls haben Plasmaspiegel-Bestimmungen unter sehr hohen Citalopram-Dosen Werte ergeben, die weitgehend linear mit der verabreichten Dosis ansteigen.³