

Geneesmiddeleninteracties met speciale aandacht voor het cytochroom-P450-systeem

door A.H. Veeffkind

Samenvatting

De klinische gevolgen van geneesmiddeleninteracties kunnen een toegenomen farmacologisch effect of een afgenomen farmacologisch effect zijn. De achterliggende mechanismen zijn in farmacokinetische en farmacodynamische componenten in te delen. Onderzoek van de laatste jaren heeft laten zien dat beïnvloeding van cytochroom-P450-enzymen een belangrijk deel van de farmacokinetische interacties verklaart. Potentieel gevaarlijke combinaties van geneesmiddelen zijn hiermee in kaart te brengen. Genetische factoren die de aanmaak van de metaboliserende enzymen bepalen, zijn van belang voor het feit of iemand tot een risicogroep behoort ten aanzien van bepaalde interacties. Genotypering kan een hulpmiddel zijn om het risico vast te stellen.

Inleiding

Er is sprake van geneesmiddeleninteractie als het effect van het ene middel verandert door toevoeging van een ander middel. Dit kan zowel in positieve zin zijn als in negatieve. Bij positieve interactie wordt het therapeutische effect versterkt; de augmentatie met lithium bij onvoldoende reactie op antidepressiva is daar een voorbeeld van. Bij negatieve interactie neemt een ongewenste reactie toe of een gewenste reactie af; voorbeelden daarvan zijn toename van insultgevaar bij toevoeging van fluvoxamine aan clozapine, respectievelijk afname van de anticonceptionele werking van orale anticonceptiva bij instelling op fenytoïne.

Hoe vaak interactie voorkomt in de klinische praktijk is onduidelijk, de literatuur noemt getallen tussen de 4% en 80%. Vergelijking van die getallen heeft echter pas zin als ook de definities naast elkaar gezet worden en er een vergelijking van de studiepopulaties plaatsvindt. Zo komt in de geriatrie polyfarmacie vaker voor en is dus ook de kans op interactie groter. Daarnaast worden psychofarmaca meer en meer heel bewust gecombineerd om snellere respons te krijgen, of om het effect te verbeteren (Solomon e.a. 1996). Bovendien zal slechts een klein gedeelte van de interacties herkend of geregistreerd worden. Bij kwalijke

symptomen worden vaak direct corrigerende maatregelen genomen zonder dat er uitgebreid wordt stilgestaan bij achterliggende mechanismen.

De geneesmiddeleninteractie kan worden ingedeeld op basis van een farmacokinetisch mechanisme of een farmacodynamisch mechanisme. Farmacokinetiek heeft te maken met de bloedspiegel, en daarbij spelen factoren als absorptie, distributie, metabolisme of klaring van de geneesmiddelen een rol. Bij farmacodynamische interacties gaat het om interacties die direct op de plaats van werking (bijv. receptor) van invloed zijn, of om interacties die het vervolg van het werkingstraject beïnvloeden.

Farmacokinetische interactie

Absorptie – De mate van absorptie van een oraal toegediend geneesmiddel kan gewijzigd worden door een ander geneesmiddel dat bindt aan het medicijn of dat de gastro-intestinale motiliteit verandert. Antacida of cimetidine zijn beruchte absorptiereducerders van veel antipsychotica. Actieve kool (norit) heeft een ongewenste verlagende uitwerking op de spiegel van orale anticonceptiva, maar een gewenst effect als antidotum bij intoxicaties. Illustratief is ook dat norit als stoorbron kan optreden bij de dexamethason suppressietest doordat de dexamethason onvoldoende wordt opgenomen om cortisoldaling te bewerkstelligen. Van twaalf vrijwilligers hadden er acht, na inname van 1 mg dexamethason tezamen met 750 mg norit om 23.00 uur, de volgende dag cortisolspiegels boven 140 nmol/l. In het controle-experiment vertoonden deze acht een week later, zonder gelijktijdige noritname, een normaal suppressiepatroon (Veeffkind 1982). Een ander voorbeeld is dat anticholinergica de motiliteit van de darmen verminderen en daarmee de absorptie van tegelijkertijd toegediende middelen kunnen vertragen.

Eiwitbinding – In de bloedbaan worden de meeste geneesmiddelen gebonden aan plasma-eiwitten en is slechts een kleine fractie niet gebonden. Tussen de vrije en de gebonden fractie bestaat een evenwicht. Door additie van een ander medicament kan een competitie ontstaan voor dezelfde bindingsplaatsen, met als gevolg een grotere (actieve) vrije fractie. Het is mogelijk dat dit mechanisme een rol speelt bij onbegrepen intoxicaties, omdat de totale concentratie niet extreem verhoogd hoeft te zijn. Verder is het zo dat de ongebonden fractie snel metaboliseert. Het gevaar daarvan kan weer zijn dat één van de metabolieten stapelt. Waarschijnlijk is de verhoogde carbamazepine-epoxideconcentratie – een niet ongevaarlijke metaboliet (Reed 1988) – die gevonden wordt als carbamazepine gecombineerd wordt met valproaat, daarmee te verklaren. Deze vorm van interactie speelt meer bij anti-epileptica, die in concentraties van milligrammen per liter in het bloed

voorkomen, dan bij antidepressiva of antipsychotica waarbij de concentraties doorgaans in de orde van microgrammen per liter liggen.

Metabolisme – Veel van de in de psychiatrie gebruikte geneesmiddelen zijn vetoplosbaar en moeten door het lichaam wateroplosbaar gemaakt worden om via de nieren geklaard te kunnen worden. De stappen op deze eliminatieweg worden door speciale enzymen gekatalyseerd. Deze enzymen worden ingedeeld in fase-I- en fase-II-enzymen. In de eerste fase gaat het om een functionele verandering in het geneesmiddelenmolecuul, zoals hydroxylering, demethylering of oxidatie. In de tweede fase is er meer sprake van aanhechten van groepen die het geneesmiddelmolecuul wateroplosbaarder moeten maken, zoals conjugatie, acylering en transferase. Een groot deel van de enzymen uit de fase-I-groep valt onder de noemer van het cytochroom-P450-systeem (CYP). Een verzamelnaam voor een klasse van enzymen die ervoor zorgen dat een extra zuurstofatoom ingebouwd kan worden, en die gelokaliseerd zijn in het endoplasmatisch reticulum van lever-, nier-, darm- en longcellen. Naar deze groep is de laatste tijd veel onderzoek gedaan, en met behulp van de moleculaire biologie en farmacogenetica is het inzicht in het geneesmiddelenmetabolisme beduidend toegenomen (Shen 1995). In dit artikel wordt aan de interacties via het cytochroom-P450-systeem apart aandacht besteed.

De geneesmiddeleninteractie die optreedt rond het metabolisme, heeft te maken met hetzij enzyminductie, hetzij enzymremming, en in sporadische gevallen met verandering van de doorbloedingsnelheid van de lever, zoals bijvoorbeeld door cimetidine wordt geïnduceerd.

Enzyminductie. Bij enzyminductie bestaat de interactie door het medicament hierin, dat het de activiteit van een metaboliserend enzym verhoogt en daardoor de klaring van het andere medicament bespoedigt. Het gevolg is een lagere bloedspiegel en daarmee verminderde effectiviteit van de moedercomponent. Het is natuurlijk wel mogelijk dat de gevormde metaboliet een eigen biologische werking heeft en dat de effectiviteit daarvan door spiegelstijging toeneemt.

Een bekend voorbeeld van een inducerende stof is carbamazepine. Daling van haldospiegels met 60% als gevolg van gelijktijdige toediening van carbamazepine is beschreven (Jann e.a. 1985) en iedere psychiater wordt geacht ervoor te waarschuwen dat carbamazepine de spiegel van orale contraceptiva beneden hun werkzame niveau kan doen dalen (Medisch Tuchtcollege 1990).

Hoewel het tegendeel van een medicament, moet ook tabaksrook hier als inducerende stof genoemd worden, omdat voor een aantal psychofarmaca is aangetoond dat de spiegels erdoor verlaagd worden (Goff en Baldessarini 1993).

De remedie tegen enzyminductie is doorgaans verhoging van de dosis. Het gevaar bestaat echter dat bij afbouwen van de inducerende stof

vergeten wordt ook het andere medicament te minderen.

Enzymremming. De bloedspiegel van een medicament kan stijgen doordat een ander geneesmiddel de metabole activiteit van een afbrekend enzym vertraagt. Deze remming kan tot stand komen doordat beide middelen met behulp van hetzelfde enzym gemetaboliseerd worden. Zo remmen de neuroleptica perfenazine en haldol de omzetting van tricyclische antidepressiva door competitie in omzetting met behulp van het CYP-2D6-enzym (Dahl en Bertilsson 1993).

Een ander mechanisme is dat door structurele verwantschap een medicament wel bindt aan een enzym, en dus zijn werking blokkeert, zonder dat het zelf door dat enzym wordt omgezet. Zo antagoniseert fluvoxamine het CYP-1A2-enzym dat bijvoorbeeld clozapine omzet zonder daardoor zelf gemetaboliseerd te worden (Brosen e.a. 1993).

Het gevolg van deze interactie is dat bij combinatietherapie als het ware normale metaboliseerders ineens trage metaboliseerders worden, wat tot forse spiegelstijgingen kan leiden. In positieve zin wordt deze interactie gebruikt bij disulfiramtherapie. Het disulfiram remt de alcoholomzetting met als gevolg een hoge bloedspiegel aan acetaldehyde, waardoor de patiënt zich niet lekker voelt en hopelijk afziet van verdere consumptie. Meestal echter leidt deze interactie via enzymremming tot negatieve effecten, omdat de bijwerkingen de werking van het middel gaan overtreffen. Zo is het serotoninesyndroom (Sternbach 1991) een wezenlijk gevaar bij combinatietherapie met klassieke antidepressiva en SSRI's.

Uitscheiding – Verandering in urine-pH, renale doorbloeding, actieve tubulaire excretie of galuitscheiding als gevolg van geneesmiddelentoevoeging kunnen aanleiding geven tot een ander uitscheidingspatroon. De meest sprekende voorbeelden hiervan komen uit de behandeling met lithium, omdat deze stof niet verder metaboliseert. Lithiumconcentraties stijgen bij gelijktijdige indomethacinetherapie, omdat dat de synthese van prostaglandines onderdrukt en daarmee de renale doorbloeding vermindert. Ook medicamenten die de elektrolytenbalans beïnvloeden (diuretica), zullen de lithiumspiegel beïnvloeden, omdat de lithiumuitscheiding aan de natriumuitscheiding gekoppeld is.

Farmacodynamische interactie

Heeft een medicijn eenmaal een gegeven concentratie, dan gaat het om de dynamische respons. Farmacodynamische interacties leiden, los van veranderingen van bloedspiegels op het kinetische niveau, tot een toename of afname van het therapeutische effect en/of bijwerkingen van het toegediende medicament. Helaas worden in augmentatiestudies de farmacokinetische en de farmacodynamische effecten zelden uit elkaar gehaald. Uit de studie van Nelson e.a. (1991) is bijvoorbeeld niet op te

maken of de versnelde respons bij toevoeging van fluoxetine aan de behandeling met desimipramine een gevolg is van de combinatie noradrenerge en serotonerge werking, of van de ongeveer 1,5 keer verhoogde desimipraminespiegel door enzymremming. Vaak worden in het geheel geen spiegelmetingen gedaan zodat het synergetische effect van de toevoeging ook niet onderbouwd is.

Een belangrijke potentiële farmacodynamische interactie is die tussen MAO-remmers en serotonerg werkende middelen zoals de SSRI's. Gelijktijdige toediening leidt tot snelle toename van de serotoninespiegel en resulteert in het al eerder genoemde, niet ongevaarlijke, serotoninesyndroom. Andere voorbeelden zijn een verhoging van het sedatieve effect van TCA's of neuroleptica door gelijktijdige toediening van benzodiazepines (Abernethy 1986), of vermindering van het effect van antipsychotica door gelijktijdige toediening van dopamine agonisten (bijv. levodopa). Hierbij gaat het steeds om beïnvloeding van neurotransmitteraanbod op receptorniveau.

Het cytochroom-P450-systeem

Het cytochroom-P450-enzymstelsel is een verzameling van enzymen die betrokken zijn bij het oxidatieve metabolisme van zowel endogene stoffen (o.a. steroïden, vetzuren en prostaglandines) als van veel exogene stoffen zoals psychofarmaca. Tenminste dertig verschillende cytochroom-P450-enzymen zijn inmiddels in de humane lever geïdentificeerd. Voor het metabolisme van geneesmiddelen zijn hiervan eigenlijk alleen maar het CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4 klinisch relevant. Hierbij is de nomenclatuur zo gekozen dat bijvoorbeeld CYP1A2 de isovorm 2 van de subfamilie A van de CYP-1-familie is. De isovorm is het individuele enzym, terwijl de subfamilies en families clusters enzymen aangeven met overeenkomstige werking en overeenkomstige substraten, bijvoorbeeld geneesmiddelen en carcinogenen. De toewijzing tot subfamilie en familie is gebaseerd op de homologiepercentages in aminozuurvolgorde (resp. > 70% en > 40%) in het eiwitmolecuul.

Elk van deze enzymen katalyseert één of meerdere reacties die van belang zijn bij het afbraakmechanisme. De nadruk ligt daarbij niet zozeer op het type reactie, bijvoorbeeld demethylering of hydroxylering, als wel op de sterische selectiviteit. Zowel 2C19 als 2D6 zijn actief bij hydroxylering. Toch hebben deze enzymen verschillende substraten, omdat het substraat zowel ruimtelijk als wat betreft lading moet passen in de actieve plek van het enzymmolecuul waar de oxidatie plaatsvindt (Coutts 1994). Het gevolg is dat hetzelfde molecuul substraat kan zijn voor verschillende enzymen. Zo moet bijvoorbeeld een amitriptylinemolecuul naar de actieve plek van 1A2 om een methylgroep kwijt te raken en naar de actieve plek van 2D6 om een hydroxylgroep ingebouwd te krijgen.

De enzymen verschillen ook in hoeveelheid (nmol/mg eiwit) waarin ze in de levercellen voorkomen. Zo maakt 3A4 ongeveer 30% van de totale hoeveelheid P450-enzymen uit, terwijl 2D6 maar 1,5% voor zijn rekening neemt (Linder e.a. 1997). In figuur 1 is de relatieve hoeveelheid globaal met de grijze ovaal aangegeven. Dit geeft tevens aan dat de capaciteit en daarmee de kwetsbaarheid van de enzymsystemen ook verschillend is.

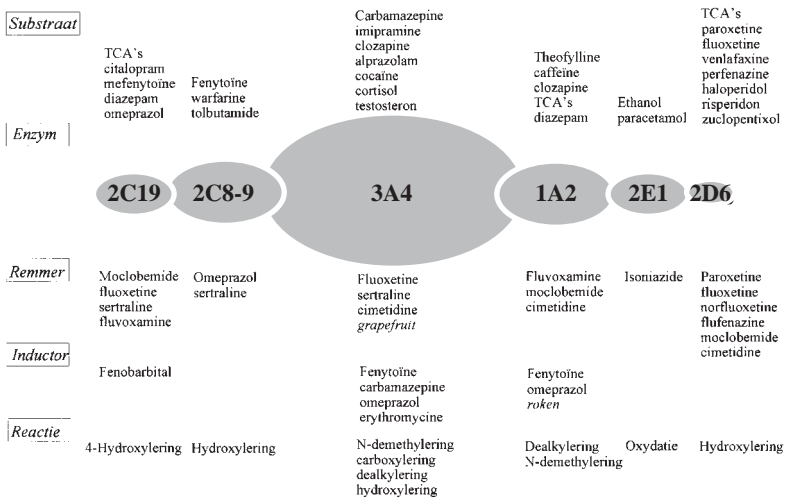
Evenals een enzym substraten heeft, kan het ook zijn dat het enzym remmers heeft. Dat zijn dan stoffen die ruimtelijk passen in de actieve plek en daar door ladingen ook naartoe getrokken worden, maar waarbij geen reactie plaatsvindt, omdat er bijvoorbeeld op die plaats in het molecuul niets in te bouwen is. Dit betekent wel dat als de remmer stevig bindt, andere moleculen dan geen gebruik van dat enzym kunnen maken. Dat deze remmers zo mooi passen in de enzymen is begrijpelijk, als we bedenken dat ze vaak ontworpen zijn met de bedoeling de farmacologische werking van een vorig medicament te verbeteren.

De derde mogelijkheid is dat een stof optreedt als inductor voor een CYP-enzym, dat wil zeggen dat de stof het tot expressie komen van het enzym bevordert. Er wordt dus meer enzym aangemaakt. Omdat de synthese van nieuwe enzymen een relatief traag proces is, duurt het vaak enige weken voordat de inductie maximaal is. Het verband van een inductie-interactie wordt daardoor klinisch moeilijker gelegd dan bij een remmingsinteractie.

Farmacogenetica – Een complicerende factor is dat in de genen die coderen voor de CYP-enzymen, mutaties kunnen voorkomen die tot gevolg hebben dat een substraat of extreem vertraagd of extreem snel omgezet kan worden (Veefkind en Moggré 1994; Van der Weide e.a. 1997). Uit eigen onderzoek (Veefkind en Moggré 1995/1996) konden we laten zien dat 5,5% van een willekeurige groep psychiatrische patiënten homozygoot inactiverende mutaties op het CYP2D6-gen hadden. Dit zijn dus patiënten die trage metabolisierders zijn voor geneesmiddelen die in belangrijke mate via het CYP2D6 worden afgebroken (bijv. nortriptyline). In het kader van de geneesmiddeleninteracties is echter vooral die groep interessant waarbij de mutaties heterozygoot voorkomen, in ons onderzoek ruim 30%. Deze groep gedraagt zich als normale metabolisierders bij kleine hoeveelheden substraat. Omdat ze echter maar de halve capaciteit van het toch al minder bedeelde 2D6 tot hun beschikking hebben, zijn ze veel kwetsbaarder voor interacties. Het omslagpunt van normale metabolisierder naar trage metabolisierder is sneller bereikt. Dit verklaart de steeds weer opduikende interindividuele variatie.

Van de genoemde enzymsystemen is een genetisch polymorfisme aangetoond bij 2D6 (bijv. prevalentie trage metabolisierders: Kaukasisch 7%, Japans 1%) en 2C19 (Kaukasisch 3%, Japans 20%) (Linder e.a.

1997). Genotypering kan hier vooraf behulpzaam zijn bij instelling op een medicijn of bij keuze van een alternatief. Een tweede, meer belastende, methode is fenotypering via functieproeven (Van der Weide e.a. 1997). Storende factoren zoals co-medicatie moeten hierbij uitgesloten zijn en de heterozygote groep is door de grote overlap met de normale groep niet goed te onderscheiden. Een pragmatische variant op deze fenotypering, die soms toegepast kan worden, is bestudering van de spiegelmetingen die in het verleden zijn gedaan. Hierbij is het geslikte medicijn als het ware de testverbinding en geeft het afbraakpatroon de metabole route aan (Veefkind en Moggré 1995/1996).



Figuur 1: Overzicht van de belangrijkste CYP-enzymen met enkele substraten, remmers en inductoren plus het reactie-type (vormgeving gemodificeerd naar Breimer 1983; de grijze ovaal geven de relatieve hoeveelheid enzym weer; data o.a. Shen 1995 en Cohen 1995)

Conclusie

In figuur 1 is een overzicht gegeven van de belangrijkste CYP-enzymen, hun relatieve hoeveelheden en enkele substraten, remmers en inductoren. Daar is bijvoorbeeld uit af te lezen dat fluvoxamine 1A2-activiteit remt en dat clozapine, cafeïne en diazepam substraten zijn van 1A2. Hieruit volgt dat fluvoxamine het metabolisme van clozapine, cafeïne en diazepam zal beïnvloeden. Deze lijsten worden steeds verder verfijnd, en nieuwe geneesmiddelen worden gescreend op interactieaspecten (Shen 1995; Meyer e.a. 1996). Ook voedingsmiddelen worden beoordeeld. Vaak zal dat om marginale effecten gaan, vooral bij gelijktijdige inname, zoals bij grapefruit en cyclosporine (Hollander e.a. 1995). Maar de effecten van chronische inname van cafeïnehou-

dende dranken zijn in dit kader nog nauwelijks onderzocht (Carillo 1995).

Het lijkt allemaal gecompliceerd, maar juist door de sterke systematiek en door het vasthouden aan farmacokinetische principes kan de geneesmiddeleninteractie beter begrepen worden. Dit begrip vertaalt zich uiteindelijk in een betere toerusting om farmacotherapie te bedrijven.

Literatuur

- Abernethy, D.R., D.J. Greenblatt en R.I. Shader (1986), Benzodiazepine hypnotic metabolism: drug interactions and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, suppl. 332, 74, 32-38.
- Breimer, D.D. (1983), Interindividual variations in drug disposition. Clinical implications and methods of investigation. *Clinical Pharmacokin*, 8, 371-377.
- Brosen, K., E. Skjelbo e.a. (1993), Fluvoxamine is a potent inhibitor of cytochrome P4501A2. *Biochemical Pharmacology*, 45, 1211-1214.
- Carillo, J.A., M. Jerling e.a. (1995), Comments to 'Interaction between caffeine and clozapine'. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 15, 376-377.
- Cohen, L.J. (1995), Principles to optimize drug treatment in the depressed elderly: practical pharmacokinetics and drug interactions. *Geriatrics*, 50, suppl. 1, 32-40.
- Coutts, R.T. (1994), Polymorphism in the metabolism of drugs, including antidepressant drugs: comments on phenotyping. *Journal of Psychiatric Neurosci*, 19, 30-44.
- Dahl, M.L., en L. Bertilsson (1993), Genetically variable metabolism of antidepressants and neuroleptic drugs in man. *Pharmacogenetics*, 3, 61-70.
- Goff, D.C., en R.J. Baldessarini (1993), Drug interactions with antipsychotic agents. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, 57-67.
- Hollander, A.A.M.J., J. van Rooij e.a. (1995), The effect of grapefruit juice on cyclosporine and prednisone metabolism in transplant patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 57, 318-324.
- Jann, M.W., L. Ereshefsky e.a. (1985), Effects of carbamazepine on plasma haloperidol levels. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 5, 106-109.
- Linder, M.W., R.A. Prough e.a. (1997), Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clinical Chemistry*, 43, 254-266.
- Medisch Tuchtcollege 's-Gravenhage (1990), Tegretol en Marvelon kunnen niet samen gaan; twee uitspraken. *Medisch Contact*, 45, 489-490.
- Meyer, U.A., R. Amrein e.a. (1996), Antidepressants and drug-metabolizing enzymes - expert group report. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 93, 71-79.
- Nelson, J.C., C.M. Mazure e.a. (1991), A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Archives of General Psychiatry*, 48, 303-307.
- Reed, R.C., I. Osorio e.a. (1988), Serum carbamazepine epoxide concentrations in patients with unexplained adverse effects. *Epilepsia*, 29, 653.
- Shen, W.W. (1995), Cytochrome P450 monooxygenases and interactions of psychotropic drugs: a five-year update. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 25, 277-290.
- Solomon, D.A., G.I. Keitner e.a. (1996), Polypharmacy in bipolar I disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 32, 579-587.
- Sternbach, H. (1991), The serotonin syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 148, 705-713.

- Veefkind, A.H. (1983), Factors that may invalidate the dexamethasone suppression test. *Proc. 24th Dutch Federation Meeting Leiden*, p. 418.
- Veefkind, A.H., en C.A. Moggré (1994), Polymerase-kettingreactie en psychiatrie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 36, 362-368.
- Veefkind, A.H., en C.A. Moggré (1995/1996), Genotypering bij farmacotherapie. *COBO-bulletin*, 28, 23-26.
- Weide, J. van der, L.S.W. Steijns en T. Kuipers (1997), De invloed van genetisch polymorfisme van cytochroom-P450-enzymen op het metabolisme van psychofarmaca. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 39, 706-711.

Summary: Drug interactions and the cytochrome-P450 system

The clinical outcome of drug-drug interaction may result in an increase or a decrease of pharmacological effect. The mechanism of interactions can be classified as pharmacokinetic or pharmacodynamic. Pharmacokinetic interactions alter bloodlevels of the drug and occur at the site of absorption, distribution, metabolism or elimination. Pharmacodynamic interactions occur at the site of pharmacological action. Rapidly growing knowledge shows that drug interactions are usually due to cytochrome-P450 enzyme induction or inhibition. A proper understanding of the interactions would prove helpful to the clinician when polypharmacy is contemplated. Genetic mutations of the genes encoding the enzymes responsible for the metabolism of drugs are an extra risk. Genotyping is a possible tool for therapeutic management.

A.H. Veefkind, klinisch chemicus, is werkzaam in Psychiatrisch Centrum 'Zon en Schild' te Amersfoort. Correspondentieadres: dr. A.H. Veefkind, Psychiatrisch Centrum 'Zon en Schild', Postbus 3051, 3800 DB Amersfoort.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-5-1997.