

POLYPHARMAZIE

Pharmakologische Polypragmasie

Ein Problem vor allem in der Geriatrie

Jahrestagung der ÖKG in Salzburg, 27. Mai 2022

Kurt A. Moosburger

Facharzt für Innere Medizin

Sportmedizin - Ernährungsmedizin

www.dr-moosburger.at



Wir bitten um Angabe Ihrer möglichen oder tatsächlichen Interessenkonflikte, sei es aufgrund einer finanziellen oder anderen Beziehung. Die Erklärung muss angeben ob eine Gebühr, Honorare oder Vereinbarungen über Aufwandserstattungen im Zusammenhang mit der Veranstaltung bereitgestellt wurden.

DISCLOSURE

- Ich habe keinen potenziellen Interessenkonflikt zu berichten.
-

Problem der pharmakologischen Polypragmasie (vor allem in der Geriatrie)

- Oftmals ***“pharmakologisches Polytrauma“!***
- Arzneimittel-Interaktionen ab 5 Pharmaka unüberschaubar
→ Unerwünschte Wirkungen (UAW, “Nebenwirkungen“)
sowie Verstärkung, aber auch Abschwächung bis Aufheben
einer erwünschten Wirkung möglich.
- **MERKE: Ein Medikament, das nicht indiziert ist, ist kontraindiziert!**
(“Hilft’s net, so schadet’s net“ gilt nicht!)

Beispiele eines pharmakologischen Nonsens und damit pharmakotherapeutische Fehler

- **Kombination zweier Pharmaka, die sich gegenseitig in ihrer Wirkung abschwächen:**

Beispiel 1: Zwei Kalziumkanalblocker (CCB) vom Dihydropyridintyp (DHP-Typ)

z.B. *Amlodipin plus Lercanidipin* (Kompetitive Hemmung am Rezeptor)

Beispiel 2: Ein CCB vom DHP-Typ plus ein CCB vom Phenylalkylamintyp

z.B. *Amlodipin plus Verapamil* (Allosterische Hemmung am Rezeptor)

- **Kombination zweier Pharmaka des gleichen Wirksystems**

ohne zusätzliche Wirkungsverstärkung (z.B. Blutdrucksenkung), damit ohne Benefit,
aber dafür mit möglicher UAW

Beispiel: ACEI plus ARB

Pharmaka ohne evidenzbasierte Wirksamkeit (Beispiele):

- **Effortil, Hypodyn, Amphodyn, DHE:** Präparate zur Behandlung eines “niedrigen Blutdrucks“
CAVE UAW (Durchblutungsstörung durch Vasokonstriktion)
- **Reparil, Venoruton, Daflon usw.** bei “Venenproblemen“
- **Pentoxifyllin (Trental, Pentomer), Dusodril:** Präparate zur “Durchblutungsförderung“
- **Legalon (Silymarin):** als orale Dauermedikation bei chronischer Lebererkrankung wirkungslos. Ein Benefit für die Leber ist *allenfalls nur hochdosiert intravenös* bei hochakuter Virus-Hepatitis oder bei Knollenblätterpilzvergiftung zu erwarten.
- **Sangenor** zur vermeintlichen Appetitsteigerung (2 g Aminosäuren, mehr ist es nicht)

Obsoleete Pharmaka

- **Nifedipin sublingual** (Adalat, Buconif)

Prototyp eines CCB (Kalzium-Kanalblocker) vom DHP (Dihydropyridin)-Typ

Bei hypertensiver Krise potenziell gefährlich aufgrund eines zerebrovaskulären steal-Phänomens

→ TIA, sogar ischämischer Insult möglich

Ebenso koronares Stealphenomen möglich → ACS (Akutes Koronarsyndrom)

- **Sucralfat** (Ulcogant, Sucralan) als “Magenschutz“

Unerwünschter Aluminiumgehalt

Nicht sinnvoll bei gleichzeitiger PPI-Therapie,

weil die Bindung von Sucralfat an die Magenschleimhaut einen sauren pH erfordert.

- **Simvastatin:** Heute verordnet man Atorvastatin oder Rosuvastatin

(Außerdem müsste Simvastatin wegen seiner kurzen HWZ nocte verordnet werden = 0-0-0-1, nicht 0-0-1)

Bedingt obsoleete Pharmaka

Die Betablocker **Metoprolol** (Seloken, Beloc, Metohexal) und **Atenolol** (Tenormin) sind *in der Psychiatrie als obsolet zu betrachten*.

1. aus metabolischen Gründen und
2. wegen ihres Interaktionspotenzials über das Cytochrom P450-System.

Metoprolol ist zudem lipophil und überwindet damit die Blut-Hirn-Schranke, ebenso der nicht selektive Betablocker *Propranolol* (Inderal), dessen Indikation sich auf den essenziellen Tremor sowie auf die portale Hypertension bei fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung (Bessere Alternative: *Carvedilol*) beschränken sollte.

Welche Medikamente werden zu häufig verordnet?

Protonenpumpenhemmer (PPI)

Ein irrationaler “Magenschutz“ (*“weil Sie so viele Medikamente haben“*) als Dauertherapie ist nicht gerechtfertigt, *erst recht nicht bei geriatrischen Patienten*, und mit potenziell unerwünschten Wirkungen verbunden (UAW)

- Erhöhung des Knochenfrakturrisikos
- Hemmung der Kalziumresorption → zusätzliche Förderung der Osteoporose
- Hemmung der Resorption von Eisen → Förderung eines Eisenmangels
- Hemmung der Resorption von Vitamin B12 → Förderung eines Vitamin B12-Mangels mit seinen Folgen
- Hemmung der Proteinverdauung → Förderung einer Malnutrition
- Erhöhung des Pneumonierisikos
- Erhöhung des Risikos einer Clostridien-Enteritis, v.a. nach einer Antibiotikatherapie.
- Negative Beeinflussung des Mikrobioms des Darms
- Mögliche Zunahme allergischer Reaktionen, bedingt durch unvollständige Aufspaltung von Proteinen, die als Allergene in den Darm gelangen.
- In rezenten Studien zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der PPI-Langzeiteinnahme bei älteren Personen und der vorzeitigen Entstehung einer Demenz (inkl. Alzheimerdemenz).
- Im Tierversuch zeigte sich eine vorzeitige Endothelalterung durch Telomerverkürzung.

Welche Medikamente werden zu häufig verordnet?

ASS (Thrombo ASS)

Indikation als Sekundärprävention, *nicht jedoch in der Primärprävention*, weil:

- Kein kardiovaskulärer Benefit (Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, TIA) belegt durch große Studien 2018 (ARRIVE, ASCEND, ASPREE)
- Auch kein präventiver Benefit bezüglich Krebserkrankungen (Wurde früher diskutiert)
- Dafür signifikant erhöhtes Blutungsrisiko, vor allem gastrointestinal (aber auch intrakraniell)
CAVE erosive Gastritis v.a. bei geriatrischen Patienten → chronische Eisenmangelanämie

Eine rezente europäisch-amerikanische Studie (veröffentlicht im Journal ESC Heart Failure) berichtet von einer Begünstigung der Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz bei langjähriger Einnahme von low dose-ASS.

Übrigens: Bei Indikation sollte ASS morgens eingenommen werden. Eine mittägliche Verordnung ist zwar weit verbreitet, entbehrt aber jeglicher Grundlage. Sie ist nicht rational und auch nicht "adhärenzfreundlich".

Welche Medikamente werden zu häufig verordnet?

Thyroxin (Euthyrox, Thyrex)

Es hat sich eingebürgert, TSH-Werte zu “behandeln“ und Thyroxinpräparate “mit der Gießkanne“ über die Menschen zu leeren - in jedem Lebensalter, auch Kinder und Hochbetagte.

Im Falle einer *subklinischen (latenten) Hypothyreose* (erhöhtes TSH, aber fT3 und fT4 im Normbereich, somit peripher euthyreote Stoffwechsellage) geht es nicht um eine “TSH-Kosmetik“, sondern um eine *klinisch indizierte Substitution*.

Eine reine Supplementation von Thyroxin hat keinen Sinn und ist auch nicht indiziert.

*Ohne klinische Anzeichen einer Hypothyreose ist **bis zu TSH <10 (!)** keine Indikation für eine T4-Substitution gegeben, wenn eine periphere Euthyreose (fT3 und fT4 im Normbereich) besteht.*

Der Normbereich des TSH reicht übrigens bis 5 - die Obergrenze des Referenzbereichs wurde nur deswegen mit 3.5 definiert, um bei *klinisch auffälligen Patienten/Patientinnen* an eine latente Hypothyreose zu denken.

Außerdem schwankt der TSH-Wert physiologischerweise.

Man soll immer Patienten behandeln und nicht einen Laborwert !

Welche Medikamente werden zu häufig verordnet?

Bei älteren/alten Patienten/Patientinnen sollte man mit einer Thyroxintherapie generell zurückhaltend sein, vor allem bei reduziertem Ernährungszustand, Sarkopenie, Osteoporose, Marasmus, Herzinsuffizienz, manifester KHK und bereits bestehendem Vorhofflimmern.

CAVE iatrogene Hyperthyreose! (Nicht selten)

- Unter einer (inadäquaten) Thyroxin-Therapie ist neben dem **Risiko einer Osteoporose** auch das **Risiko eines Vorhofflimmerns, einer kardialen Dekompensation und eines akuten Koronarsyndroms erhöht.** (Nicht vergessen: Thyroxin steigert den myokardialen Sauerstoff-Verbrauch).
- Eine Thyroxin-Substitution bei älteren/alten Patienten/Patientinnen mit subklinischer Hypothyreose (Erhöhtes TSH, aber normales fT3 und fT4) hat keinen gesundheitlichen Benefit, vor allem keinen günstigen Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren.
- Ein Thyroxin (T4) im höheren Bereich ist sogar mit einem höheren Risiko für subklinische Atherosklerose verbunden, und ein erhöhter T4-Spiegel im Sinne einer SD-Überfunktion - auch iatrogen bedingt - steigert im höheren Alter unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren das Risiko für atherosklerotische Morbidität und Mortalität.
- Die frühere Annahme, eine latente Hypothyreose würde sich negativ auf den Lipidstatus auswirken, konnte durch Studien nicht belegt werden.

Welche Medikamente werden zu häufig verordnet?

Im Falle eines Z.n. Strumaresektion (Keine totale Thyreoidektomie):

- Nicht jede Strumaresektion benötigt “automatisch“ eine Thyroxin-Substitution.

Diese wird oft “routinemäßig“ verordnet, sie ist jedoch abhängig von der Aktivität des Schilddrüsen-Restgewebes.

Oft ist die Thyroxingabe nur eine (unnotwendige) Supplementation, keine Substitution im Sinne des “Ausgleichs eines Mangels“.

TSH >10 als Richtwert bei peripherer Euthyreose (fT3/fT4 im Normbereich)

- Wenn bei älteren Patienten/Patientinnen eine SD-Substitution indiziert ist, beträgt der TSH-Zielbereich 4 bis 7 (Nicht 0.5 bis 2, wie oft pauschal propagiert wird)
- Im hohen Alter können auch höhere TSH-Werte toleriert werden (solange fT4 im Normbereich).

Welche Medikamente werden zu häufig verordnet?

Furosemid (Lasix, Furon, Furohexal)

Meist 1x1-Dosierung: Von vornherein nicht zweckmäßig, weil die Wirkdauer aufgrund der kurzen HWZ (1 Stunde, bei Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz etwas länger) nur wenige Stunden beträgt und es anschließend wieder zur Natrium- und Wasserückresorption kommt → keine effiziente diuretische Therapie.

Wenn Stauungszeichen/Ödeme bestehen, müsste Furosemid zumindest 2 x täglich verabreicht werden.

Da Furosemid neben der kurzen HWZ auch eine geringe (vor allem bei Herzinsuffizienz) und unzuverlässige orale Bioverfügbarkeit hat (10 – 80 %), sollte es heute nur mehr i.v. eingesetzt werden.

→ **Furosemid oral ist als obsolet zu betrachten**

Als orales Schleifendiuretikum ist **Torasemid** die bessere Option, weil

1. längere HWZ (3 bis 4 Stunden) mit Möglichkeit der 1x1-Dosierung
2. höhere und verlässlichere orale Bioverfügbarkeit als Furosemid (75 – 95 %)

Eine Dauertherapie mit einem Schleifendiuretikum ist nicht so oft nötig wie sie verordnet wird.

Keine Stauungszeichen/Ödeme → keine Indikation für ein Schleifendiuretikum

CAVE: Ein Schleifendiuretikum hat eine Mindestdosis, ab der es erst diuretisch wirkt.

Lieber anfangs höher dosieren und im weiteren Verlauf je nach klinischem Befund dosisreduzieren, als eine "unterschwellige", nicht wirksame Dosis dauerzuverordnen.

Welche Medikamente werden zu häufig verordnet?

Allopurinol (Urosin)

- *Indikation evaluieren*: Gichtanamnese?
- Eine Hyperurikämie per se ist noch keine Indikation für eine Allopurinol-Therapie, solange sie asymptomatisch ist.
- CAVE Nierenfunktion: Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosisintervalls bei Niereninsuffizienz! (Sehr lange HWZ des aktiven Metaboliten Oxipurinol)
- Das Risiko für einen Gichtanfall ist (abgesehen von der genetischen Disposition) erst bei einer Harnsäure >10 signifikant erhöht.

Welche Medikamente werden zu häufig verordnet?

Metamizol (Novalgin)

- In den U.S.A. nicht zugelassen
- Das Problem einer Agranulozytose ist in Europa nur in Schweden relevant (In Mitteleuropa selten).
- Weitere mögliche UAW: Allergische Reaktion bis hin zum irreversiblen Schockzustand (CAVE bei alten Patienten/Patientinnen)
- Deshalb ist grundsätzlich Vorsicht geboten, vor allem in der Geriatrie
→ Nicht als Dauermedikation verordnen, BB-Kontrolle empfohlen
- Falls eine Dauerschmerztherapie indiziert ist, ist ein Opioid zu bevorzugen (z.B. Fentanyl oder Buprenorphin transdermal)

ARZNEIMITTEL - INTERAKTIONEN

Arzneimittelinteraktion: Eine Kombination zweier oder mehrerer Pharmaka ruft eine andere pharmakologische und/oder klinische Wirkung hervor, als in Kenntnis der primären Wirkung oder Nebenwirkung der einzelnen Arzneistoffe angenommen.

- a) synergistischer Effekt ($1 + 1 > 2$)
- b) antagonistischer Effekt ($1 + 1 < 2$)
- c) unerwarteter Effekt (☹ oder ☺)

Der Großteil der Interaktionen sind

- *erwünschte Interaktionen*, die der Therapie-Optimierung dienen
- in der Praxis für den Patienten *ohne Bedeutung*
- für den Patienten nur mit *leichten Unannehmlichkeiten* verbunden

Unerwünschte Interaktionen beeinflussen das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ
→ **die eigentlichen "Arzneimittelinteraktionen"** im klinischen Sprachgebrauch

Wichtig: **Kenntnis der Interaktionen → Korrekturmaßnahmen**

**Die Häufigkeit der möglichen Interaktionen nimmt mit Zahl der verabreichten Pharmaka
exponentiell zu → CAVE Polypragmasie/Polypharmazie**

Im klinischen Alltag sind es relativ wenige Pharmaka, die häufig zu klinisch relevanten Interaktionen führen. Es sind Präparate mit

- *geringer therapeutischer Breite*
- *potentiell gefährlichen Nebenwirkungen*
- *ausgeprägtem "first pass"-Metabolismus*
- *vitaler Bedeutung für den Patienten*

Schon eine geringgradige Wirkungsverstärkung oder -verminderung, verursacht durch ein anderes Arzneimittel, kann den Patienten gefährden

Auf der anderen Seite besitzen Pharmaka mit großer therapeutischer Breite und solche ohne potentiell gefährliche Nebenwirkungen ein kleines Interaktionspotential

Aber: CAVE Kombination von Arzneimitteln mit großem Interaktionspotential

Pharmakologische Wirkung

A) Pharmakodynamik

B) Pharmakokinetik

Pharmakodynamik: Zustandekommen des pharmakologischen Effektes am Wirkort

- am Rezeptor
- am Erfolgsorgan
- an einem komplexen Regulationssystem

Pharmakokinetik: Zeitlicher Ablauf der Arzneimittelkonzentration im Organismus

- Resorption
- Verteilung
- Elimination

Arzneimittelinteraktion:

Beeinflussung der pharmakologischen Wirkung eines Pharmakons durch ein anderes auf der Ebene der Pharmakodynamik und /oder der Pharmakokinetik

A) Pharmakodynamische Interaktionen

B) Pharmakokinetische Interaktionen

Sonderfall 1: Physikalisch-chemische Interaktionen

(Eigentlich Inkompatibilitäten, keine große klinische Relevanz)

Sonderfall 2: Unverträglichkeitsreaktionen (Mechanismen unbekannt)

Kenntnisse in der Pharmakodynamik und -kinetik der einzelnen Arzneimittel

- machen die Ursachen und Auswirkungen von Arzneimittelinteraktionen verständlich
- lassen Interaktionen voraussehen und
- ermöglichen entsprechende Maßnahmen.

A) Pharmakodynamische Interaktionen

Die an einer pharmakologischen Wirkung oder Nebenwirkung beteiligten Pharmaka wirken

- **synergistisch** oder
- **antagonistisch**

an einem bestimmten **Rezeptor** oder einem **Erfolgsorgan** (z.B. am Herz)

oder greifen in ein komplexes **Regulationssystem** ein (z.B. Blutzucker, Blutdruck)

Das Interaktionspotential lässt sich bei entsprechender Kenntnis des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils der kombinierten Pharmaka abschätzen bzw. vorhersehen:

→ **Synergismus** (Verstärkung der pharmakologischen Wirkung) oder

→ **Antagonismus** (Abschwächung der Wirkung)

Deshalb lassen sich pharmakodynamische Interaktionen relativ gut beherrschen.

B) Pharmakokinetische Interaktionen

Beeinflussung der

1. **Resorption** (bei p.o. verabreichten Pharmaka)
2. **Verteilung**
3. **Elimination**
 - a. **hepatisch**: *Biotransformation* (Metabolismus)
 - b. **renal**: *Exkretion* (Ausscheidung)

→ Verstärkung oder Abschwächung des pharmakologischen Effekts

→ Toxizitätssteigerung

→ Beeinflussung der HWZ → kürzere oder längere Wirkdauer des Arzneimittels

Pharmakokinetische Interaktionen sind nicht mit Sicherheit vorherzusagen.

1. Interaktionen auf der Stufe der Resorption

Betrifft nur peroral verabreichte Arzneimittel

→ Erhöhung oder Abnahme der

- **resorbierten Arzneistoffmenge** und/oder
- **Resorptionsgeschwindigkeit**

Ursachen:

1. **pH-Änderungen im Magen-Darm-Trakt** (z.B. Antazida, H₂-Blocker, PPI)
2. **Salz-, Komplex-, Chelatbildung** (z.B. Antazida, Mineralstoffe)
3. **Adsorption** (z.B. Kohle, Anionenaustauschharze)
4. **Funktionale Veränderungen des Magen-Darm-Trakts** durch
 - Beeinflussung der Magenentleerung und Motilität (z.B. durch Anticholinergika)
 - Veränderung der Darmflora und des intestinalen Stoffwechsels (z.B. durch Antibiotika)
 - Schädigung der Darmschleimhaut (z.B. durch Zytostatika)

Veränderung der Resorptionsquote und/oder-geschwindigkeit

→ Veränderung des **Konzentrationsverlaufes** des Arzneimittels bzw. dessen Metaboliten im Plasma

→ Veränderung der **HWZ**

→ Beeinflussung der **pharmakologischen Wirkung**:

- **Verstärkung**
- **Abschwächung**
- **Verlängerung**
- **Verkürzung**

2. Interaktionen auf der Stufe der Verteilung

Verdrängung eines Pharmakons aus seiner *Plasmaprotein-* und/oder *Gewebeeisweißbindung*

durch ein Arzneimittel mit höherer Affinität zur Bindungsstelle

- Anstieg der Konzentration des freien Anteils des verdrängten Arzneimittels
- Verstärkung der pharmakologischen Wirkung bzw. Aktivität

Nach neueren Erkenntnissen sind diese Bindungsverdrängungsvorgänge harmloser als früher angenommen, da der freiwerdende Anteil des Arzneistoffes

- ins Gewebe wandert → Bindung an Gewebeeisweiß → pharmakologische Inaktivierung
- in der Leber metabolisiert oder durch die Niere ausgeschieden wird
- Rückgang der anfänglich erhöhten Plasmakonzentration wieder auf den Ausgangswert
- Die Verstärkung der Wirkung des verdrängten Arzneimittels ist nur kurzfristig

Die Konkurrenz zwischen Plasma- und Gewebefestbindung (extra-/intrazelluläre Bindung) bestimmt die Verteilung eines Pharmakons im Körper.

Klinisch relevante Interaktionen auf Stufe der **Verteilung** sind möglich bei

- geringer therapeutischer Breite
- hoher Plasmaproteinbindung (>90%)
- kleinem Verteilungsvolumen (geringe Gewebefestbindung)

3. Interaktionen auf der Stufe der Elimination

- a. **hepatisch** (Biotransformation, Metabolismus)
- b. **renal** (Exkretion, Ausscheidung)

a. Hepatische Elimination

Interaktionen durch Beeinflussung der Aktivität von arzneistoffabbauenden Leberenzymen

1. Enzyminhibition:

- Konkurrenz um die Enzymkapazität → kompetitive oder nicht kompetitive Hemmung
- höhere Konzentration eines im Abbau gehemmten Arzneimittels
- Verlängerung der HWZ → Verlängerung/Verstärkung der pharmakologischen Wirkung

Auftreten der Enzyminhibition sofort nach Verabreichen der Arzneimittelkombination

2. Enzyminduktion:

Pharmaka induzieren durch Aktivierung der Proteinsynthese eine Vermehrung mikrosomaler Enzyme (Cytochrom P450-System)

→ Absinken der Plasmakonzentration

→ Verkürzung der HWZ → Abschwächung der pharmakologischen Wirkung

Auswirkung der gesteigerten Enzymsynthese erst nach einiger Zeit:

Halber maximaler Induktionseffekt nach 2 bis 6 Tagen, maximaler Effekt nach 10 bis 20 Tagen

Erreichen der Ausgangs-Stoffwechsellage nach Absetzen des Induktors nach 10 bis 20 Tagen

Besonderheit: Interaktionen auf der Stufe der **präsystemischen Metabolisierung:**

Vor allem in der Leber: **"first pass"-Effekt:** *abhängig von der Leberdurchblutung*

→ Verzögerung oder Beschleunigung der präsystemischen Metabolisierung durch Beeinflussung der Leberdurchblutung

Bedeutend vor allem für lipophile Arzneimittel mit geringer Plasmaproteinbindung, deren Elimination stark von der Leberdurchblutung abhängig ist

Auch die physiologischen Schwankungen (Bewegung, Körperlage) sowie Herz- und Lebererkrankungen beachten

(Stauungsleber bei Rechtsherzinsuffizienz, ischämische Hepatitis bei Linksherzinsuffizienz, akute/chron. Hepatitis, Leberzirrhose)

b. Renale Elimination

- *glomeruläre Filtration*
- *aktive tubuläre Sekretion*
- *tubuläre Reabsorption*

Interaktionen auf der Stufe der glomerulären Filtration:

Geringe Bedeutung

Diuretika (v.a. Schleifendiuretika) können die Filtration anderer Pharmaka hemmen

→ Erhöhung der Plasmakonzentration

→ Verlängerung der Wirkung

Interaktionen auf der Stufe der aktiven tubulären Sekretion:

Konkurrenz um die Bindung an aktive Transportsysteme (Carrier), deren Transportkapazität limitiert ist

→ Verzögerung der Ausscheidung eines der miteinander konkurrierenden Pharmaka

→ Langsamerer Abfall der Plasmakonzentration

→ Verlängerung der HWZ → Verlängerung der pharmakologischen Wirkdauer

Interaktionen auf der Stufe der tubulären Reabsorption:

aufgrund Veränderungen des pH-Wertes des Harns, abhängig

- von der Lipophilie/Hydrophilie des Pharmakons
- vom Ionisationsgrad beim pH-Wert der Tubulusflüssigkeit bei Basen und Säuren

Alkalisierende Substanzen erhöhen die Ausscheidung schwacher Säuren und umgekehrt erhöhen harnansäuernde Substanzen die Ausscheidung schwacher Basen.

Jedoch nur geringe Auswirkungen auf Plasmakonzentration und HWZ wegen bereits vorangegangener Biotransformation

DAS CYTOCHROM P450 -SYSTEM

Hepatischer Metabolismus körpereigener sowie körperfremder Substanzen durch Enzyme des **glatten endoplasmatischen Retikulums**

- Substratoxidation, -reduktion, -hydrolyse unter Beteiligung von molekularem Sauerstoff und Reduktionsäquivalenten (NADPH + H⁺)
- Steigerung der Hydrophilie (wichtig für die Exkretion)

Wichtigster Bestandteil: Die **Cytochrom P450-Isoenzyme** (CYP 450-Isoenzyme)

- Hämoproteine
- Ableitung des Namens aus dem molekularen Wirkmechanismus:
- Charakteristisches Absorptionsmaximum bei 450 nm bei Bindung von CO an das Eisen der Hämgruppe

Einteilung

481 CYP450-Gene und 22 Pseudogene bekannt

Unterteilung in 74 Genfamilien, davon 14 beim Menschen beschrieben

Nomenklatur

nach der Homologie: mindestens 40% identer Aminosäure-Sequenz → Genfamilie

Genfamilie: vorangestellte arabische Ziffer (CYP1, CYP2...)

Subfamilie: mehr als 55% Homologie

Unterscheidung durch Großbuchstaben (CYP2A, CYP2C...)

Einzelne CYP450-Proteine innerhalb einer Subfamilie: Bezeichnung durch nachgestellte arabische Ziffer (CYP3A4, CYP1A2, CYP206, CYP2C8...)

Vorkommen

Hauptlokalisierung **Leber:** CYP1, CYP2, CYP3 ca. 70% des gesamten Leber-CYP450-Systems, der Großteil davon mit ca. 30%: **CYP3A4**

Weiters: Dünndarm, Niere, Nebenniere, Lunge, Herz, Gehirn

Von den extrahepatischen Lokalisationen ist vor allem das CYP3A4 in den Darmmucosazellen von Bedeutung.

Substrates

1A2	2B6	2C8	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7	
amitriptyline caffeine clomipramine clozapine cyclobenzaprine (Flexeril®) estradiol flvoxamine haloperidol imipramineN-DeMe mexiletine naproxen olanzapine ondansetron phenacetin=>acetaminophen =>NAPQI propranolol riluzole ropivacaine tacrine theophylline verapamil (R)warfarin zileuton zolmitriptan	bupropion cyclophosphamide efavirenz ifosfamide methadone	paclitaxel torsemide amodiaquine cerivastatin repaglinide	Proton Pump Inhibitors: omeprazole lansoprazole pantoprazole E-3810	NSAIDs: diclofenac ibuprofen meloxicam S-naproxen=>Nor piroxicam suprofen	Beta Blockers: carvedilol S-metoprolol propafenone timolol	Anesthetics: enflurane halothane isoflurane methoxyflurane sevoflurane	Macrolide Antibiotics: clarithromycin erythromycin (not 3A5) NOT azithromycin Anti-arrhythmics: quinidine=>3-OH (not 3A5)	
			Oral Hypoglycemic Agents: tolbutamide glipizide	Antidepressants: amitriptyline clomipramine desipramine imipramine paroxetine	Benzodiazepines: alprazolam diazepam=>3OH midazolam triazolam			
			Anti-epileptics: diazepam=>Nor phenytoin(O) S-mephenytoin phenobarbitone	Angiotensin II Blockers: irbesartan losartan	Antipsychotics: haloperidol perphenazine risperidone=>9OH thioridazine		Acetaminophen =>NAPQI aniline benzene chlorzoxazone ethanol N,N-dimethyl Formamide theophylline=>8-OH	Immune Modulators: cyclosporine tacrolimus(FK506)
amitriptyline carisoprodol citalopram clomipramine cyclophosphamide hexobarbital imipramine N-DeMe indomethacin R-mephobarbital moclobemide nelfinavir nilutamide primidone progesterone proguanil propranolol teniposide R-warfarin=>8-OH			amitriptyline celecoxib fluoxetine fluvastatin glyburide nateglinide phenytoin=>4-OH rosiglitazone tamoxifen torsemide S-warfarin	alprenolol amphetamine atomoxetine bufuralol chlorpheniramine chlorpromazine codeine (=>O-desMe) debrisoquine dexfenfluramine dextromethorphan ecainide flecainide fluoxetine fluvoxamine lidocaine metoclopramide methoxyamphetamine mexiletine nortriptyline minaprine ondansetron perhexiline	HIV Antivirals: indinavir nelfinavir ritonavir saquinavir	Prokinetic: cisapride	Antihistamines: astemizole chlorpheniramine terfenidine	Calcium Channel Blockers: amlodipine diltiazem felodipine lercanidipine nifedipine nisoldipine nitrendipine verapamil

Substrates Continued

1A2	2B6	2C8	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7
					phenacetin phenformin propranolol(=>4OH) sparteine tamoxifen tramadol venlafaxine		HMG CoA Reductase Inhibitors atorvastatin cerivastatin lovastatin NOT pravastatin simvastatin
							Steroid 6beta-OH estradiol hydrocortisone progesterone testosterone
							Miscellaneous alfentanyl buspirone cafergot caffiene=>TMU cocaine dapson codeine-N demethylation dextromethophan eplerenone fentanyl finasteride gleevec haloperidol irinotecan LAAM lidocaine methadone nateglinide odanestron pimozide propranolol quinie Not rosuvastatin salmeterol sildenafil sirolimus tamoxifen taxol terfenadine trazodone vincristine zaleplon zolpidem

Inhibitors

1A2	2B6	2C8	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7
amiodarone cimetidine fluoroquinolones fluvoxamine furafylline interferon? methoxsalen mibefradil ticlopidine	thiotepa	trimethoprim quercetin glitazones gemfibrozil	cimetidine felbamate fluoxetine fluvoxamine indomethacin ketoconazole lansoprazole modafinil omeprazole paroxetine probenicid ticlopidine topiramate	amiodarone fluconazole fluvastatin fluvoxamine isoniazid lovastatin paroxetine phenylbutazone probenicid sertraline sulfamethoxazole sulfaphenazole teniposide trimethoprim zafirlukast	amiodarone bupropion celecoxib chlorpromazine chlorpheniramine cimetidine clonipramine cocaine doxorubicin fluoxetine halofantrine red-haloperidol levomepromazine metoclopramide methadone mibefradil moclobemide paroxetine quinidine ranitidine ritonavir sertraline terbinafine histamine H1 receptor antagonists diphenhydramine chlorpheniramine demastine perphenazine hydroxyzine tripeleennamine	diethyl-dithiocarbamate disulfiram	HIV Antivirals: delavirdine indinavir nelfinavir ritonavir saquinavir amiodarone NOT azithromycin chloramphenicol cimetidine ciprofloxacin clarithromycin diethyl-dithiocarbamate diltiazem erythromycin fluconazole fluvoxamine gestodene grapefruit juice itraconazole ketoconazole mifepristone nefazodone norfloxacin norfluoxetine mibefradil star fruit verapamil

Inducers

1A2	2B6	2C8	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7
broccoli brussel sprouts char-grilled meat insulin methyl cholanthrene modafinil nafcillin? beta-naphthoflavone omeprazole tobacco	phenobarbital rifampin	rifampin	carbamazepine norethindrone NOT pentobarbital prednisone rifampin	rifampin secobarbital	dexamethasone rifampin?	ethanol isoniazid	HIV Antivirals: efavirenz nevirapine barbiturates carbamazepine glucocorticoids modafinil phenobarbital phenytoin rifampin St. John's wort troglitazone pioglitazone rifabutin

Fellowship
Seminar
Drug Interactions
Resources
IIPM
News

Contact Information
 Clinical Pharmacology
 Research Institute (R2),
 Room 402
 950 West Walnut Street
 Indianapolis, IN 46202
 Ph: (317) 274-2810
 Fax:(317) 274-2704

SUBSTRATES

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
clozapine cyclobenzaprime duloxetine fluvoxamine haloperidol imipramine mexiletine nabumetone naproxen olanzapine riluzole tacrine ² theophylline tizanidine triamterene zileuton zolmitriptan	artemisinin bupropion ¹ cyclophosphamide efavirenz ¹ ifosfamide ketamine meperidine methadone nevirapine propofol selegiline	paclitaxel torsemide amodiaquine ² cerivastatin repaglinide	NSAIDs: diclofenac ibuprofen naproxen piroxicam Oral Hypoglycemics: tolbutamide glipizide glyburide Angiotensin II Blockers: losartan irbesartan Others: celecoxib fluvastatin phenytoin rosiglitazone torsemide valproic acid warfarin zafirlukast	PPIs: esomeprazole lansoprazole omeprazole pantoprazole Anti-epileptics: diazepam phenytoin phenobarbitone Others: amitriptyline carisoprodol citalopram clomipramine clopidogrel cyclophosphamide imipramine labetalol proguanil voriconazole	Beta Blockers: carvedilol S-metoprolol propafenone timolol Antidepressants: amitriptyline clomipramine desipramine duloxetine fluoxetine imipramine paroxetine Antipsychotics: haloperidol risperidone thioridazine Others: aripiprazole atomoxetine codeine dextromethorphan doxepine flecainide mexiletine ondansetron oxycodone risperidone tamoxifen TAMOXIFEN GUIDE tramadol venlafaxine	Anesthetics: enflurane halothane isoflurane methoxyflurane sevoflurane Others: acetaminophen→NAPQI aniline benzene chlorzoxazone ethanol N,N-dimethyl formamide theophylline→8-OH	Macrolide antibiotics: clarithromycin erythromycin (not 3A5) NOT azithromycin telithromycin Anti-arrhythmics: quinidine→3-OH (not 3A5) Benzodiazepines: alprazolam diazepam→3OH midazolam triazolam Immune Modulators: cyclosporine tacrolimus (FK506) sirolimus HIV Antivirals: indinavir ritonavir saquinavir nevirapine Prokinetics: cisapride Antihistamines: astemizole chlorpheniramine Calcium Channel Blockers: amlodipine diltiazem felodipine nifedipine nisoldipine nitrendipine verapamil HMG CoA Reductase Inhibitors: atorvastatin lovastatin NOT pravastatin NOT rosuvastatin simvastatin PDE-5 Inhibitors: sildenafil tadalafil vardenafil Others: alfentanil aripiprazole

INDUCERS

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
carbamazepine	artemisinin		carbamazepine	efavirenz		ethanol	carbamazepine
chargrilled meat	carbamazepine		nevirapine	rifampin		isoniazid	efavirenz
rifampin	efavirenz		phenobarbital	ritonavir			nevirapine
tobacco	nevirapine		rifampin	St. John's Wort			phenobarbital
	phenobarbital		St. John's Wort				phenytoin
	phenytoin						pioglitazone
	rifampin						rifabutin
							rifampin
							St. John's Wort
							troglitazone

GENETICS

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
Chr	Chr	Chr	Chr	Chr	Chr 22	Chr	Chr
			Haplotypes: *2=PM *3=PM	Haplotypes: *2=PM (99% in Asians) *3=PM (87% in Whites)	Haplotypes: *2=EM (similar to WT) *3=PM (truncates protein) *4=PM (non-functional) *5=PM (whole gene del.) *6=PM (truncates protein) *9=IM/EM (reduces func.) *10=IM (reduces		