

- 62 Jahre alt
- KHK
- Reflux
- OGD
 - H. pylori positiv
- ASS 100mg 1-0-0
- Bisoprolol 5mg 1-0-0
- Candesartan 16mg 1-0-0
- HCT 12,5mg 1-0-0
- Simvastatin 40mg 0-0-0-1
- Zaccpac[®] 1-0-1 (neu, 7 Tage)
 - Amoxicillin
 - Clarithromycin
 - Pantoprazol

Elsbeth

- **Cytochrom Pigment 450**
- „Verteidigungssystem“ gegen Xenobiotika
- Lokalisation u.a. in
 - Leber
 - intestinale Enterozyten
 - Lunge
 - Nieren

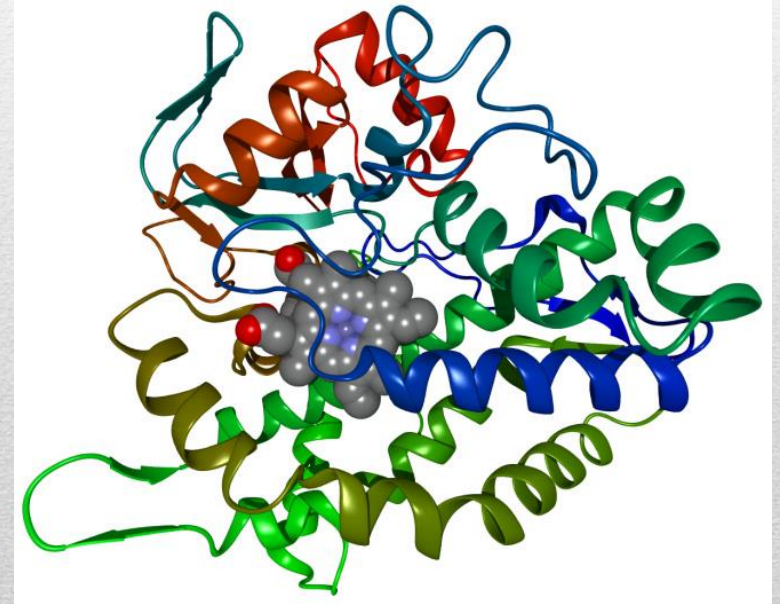
CYP450

- CYP3A4
 - Familie (40% Homologie)
 - Unterfamilie (55% Homologie)
 - Gen
- 18 Familien, 44 Unterfamilien, 57 Gene
- Familien 1-3 für Arzneimittel größte Relevanz
 - CYP1A, CYP2A-E, CYP3A

CYP450

- Häm-Anteil (z.T. > I)
- Apoprotein-Anteil (400-500 AS)

CYP450



Isoenzym	Expressionsniveau (Leber)	AM-Abbau
1A2	12%	3%
2A6	4%	1%
2B6	0%	1%
2C9/19	18%	9%
2D6	2%	23%
2E1	7%	2%
3A4/5	29%	40-50%

CYP450

- Substrat
- Inhibitor
 - reversibel (kompetitiv) / irreversibel
 - Stark / Moderat / Schwach
- Induktor
 - Stark / Moderat / Schwach

CYP2D6 ist nicht induzierbar

Arzneistoffe und CYP450

- Ein Arzneimittel...
 - Kann Substrat mehrerer Enzyme sein
 - Kann ein Enzym inhibieren oder induzieren ohne Substrat zu sein
 - Kann ein Enzym inhibieren, ein anderes induzieren
- Substrate hemmen immer (kompetetiv)
 - ABER das Ausmaß ist häufig klinisch nicht relevant
- Enantiomere können über unterschiedliche Enzyme abgebaut werden

Arzneistoffe und CYP450

Inhibitors

Degree of Inhibition	Increase in AUC of Substrate	Decrease in Clearance of Substrate
Strong	≥5-fold	>80%
Moderate	≥2-fold, <5-fold	50%–80%
Weak	≥1.25-fold, <2-fold	20%–50%

Inducers

Degree of Induction	Decrease in AUC of Substrate
Strong	≥80%
Moderate	50%–80%
Weak	20%–50%

Auswirkung

INHIBITORS

■ A **Strong inhibitor** is one that causes a > 5-fold increase in the plasma AUC values or more than 80% decrease in clearance.


■ A **Moderate inhibitor** is one that causes a > 2-fold increase in the plasma AUC values or 50-80% decrease in clearance.

■ A **Weak inhibitor** is one that causes a > 1.25-fold but < 2-fold increase in the plasma AUC values or 20-50% decrease in clearance.

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
<ul style="list-style-type: none"> ■ amiodarone ■ cimetidine ■ efavirenz ■ fluoroquinolones ■ fluvoxamine¹ ■ ticlopidine 	<ul style="list-style-type: none"> ■ clopidogrel ■ thiotepa ■ ticlopidine² ■ voriconazole 	<ul style="list-style-type: none"> ■ gemfibrozil ■ montelukast¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ amiodarone ■ efavirenz ■ fluconazole² ■ isoniazid ■ metronidazole ■ paroxetine ■ sulfamethoxazole ■ voriconazole 	<ul style="list-style-type: none"> ■ cimetidine ■ esomeprazole ■ felbamate ■ fluoxetine ■ fluvoxamine ■ isoniazid ■ ketoconazole ■ lansoprazole ■ omeprazole ■ oral ■ contraceptives ■ pantoprazole ■ ticlopidine² ■ voriconazole 	<ul style="list-style-type: none"> ■ bupropion ■ fluoxetine ■ paroxetine ■ quinidine¹ ■ duloxetine ■ amiodarone ■ cimetidine ■ aripiprazole ■ diphenhydramine ■ chlorpheniramine ■ clomipramine ■ doxepin ■ haloperidol ■ methadone ■ ritonavir ■ terbinafine 	<ul style="list-style-type: none"> ■ disulfiram 	<ul style="list-style-type: none"> ■ HIV Antivirals: ■ indinavir ■ nelfinavir ■ ritonavir ■ clarithromycin ■ itraconazole ■ ketoconazole ■ nefazodone ■ erythromycin ■ grapefruit juice ■ verapamil² ■ suboxone ■ diltiazem ■ cimetidine ■ amiodarone ■ NOT azithromycin ■ fluvoxamine ■ troleandomycin ■ voriconazole

Flockhart Table

- SNP – single nucleotide polymorphisms
- Anzahl unterschiedlicher Allele für CYP...*
 - 1A2 – 41
 - 2C8 – 16
 - 2C9 – 67
 - **2C19 – 48**
 - **2D6 – 154**
 - 3A4 – 46



CYP2D6 ist
„am polymorphsten“

CYP450

Polymorphismus

- führen zu veränderter Enzymaktivität
 - ultrarapid
 - **extensive** („normal“)
 - intermediate
 - poor metaboliser

CYP450

Polymorphismus

- >25% (Farbige) und 0,2% (Weiße) in Amerika
- 10% in Nordspanien
- 1-2% in Schweden
- „sehr selten“ in Deutschland
- gar nicht in Großbritannien

CYP2D6

ultrarapid metabolisers

- 62 Jahre alt
- KHK
- Reflux
- OGD
 - H. pylori positiv
- ASS 100mg 1-0-0
- Bisoprolol 5mg 1-0-0
- Candesartan 16mg 1-0-0
- HCT 12,5mg 1-0-0
- **Simvastatin** 40mg 0-0-0-1
- Zaccpac[®] 1-0-1 (neu, 7 Tage)
 - Amoxicillin
 - **Clarithromycin**
 - Pantoprazol

zurück zu Elsbeth....

- Clarithromycin hemmt CYP3A4 (und Pgp)
- Simvastatin ist Substrat von CYP3A4 (und 2C8)
 - Erhöhte Plasmaspiegel möglich
 - Erhöhtes Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse

Clarithromycin + Simvastatin

- Kovalente Bindung eines Arzneistoffs oder seines Metaboliten an CYP-Bindungsstelle
 - irreversible Inaktivierung
- Verlauf
 - Beginn – schnell (verzögert bei Hemmung durch Metaboliten)
 - Maximaler Effekt – 2-4 Tage (abhängig von $t_{1/2}$)
 - Regeneration – bis zu 5-7 Tage (Neubildung des Enzyms)
- Effekt häufig stärker ausgeprägt als bei reversibler Hemmung

CYP-Hemmung

irreversibel
