

Hoe is het tijdsverloop van interacties via het cytochroom P450 enzymsysteem?

ANTWOORD VAN DR. T. SCHALEKAMP, DIVISION PHARMACO-EPIDEMIOLOGY & PHARMACOTHERAPY, FACULTY OF SCIENCE, UTRECHT UNIVERSITY.

Remming en inductie van cytochroom P450 (CYP) iso-enzymen in lever en darmwand behoren tot de belangrijkste farmacokinetische interactiemechanismen. Een farmacokinetische interactie verloopt niet constant in de tijd. Dat wil zeggen dat het enige tijd kan duren voor een interactie-effect manifest wordt of maximaal is. Het kan ook enige tijd duren voor een interactie-effect na stoppen van een enzymremmer of -inductor helemaal is verdwenen. Het is in dit verband zinvol een onderscheid te maken tussen het tijdsverloop van een remmingsinteractie en van een inductie-interactie.

Interacties via enzymremming

Enzymremming kan reversibel of irreversibel zijn. Bij reversibele remming vindt een snel reversibele binding plaats van de remmer aan het enzym, waarbij sprake is van competitie met een substraat om de actieve plaats van het enzym. In principe begint de remming zodra zich voldoende hoge concentraties van de remmer bij het enzym bevinden. Dit is bij de meeste remmers binnen een dag. Het interactie-effect zal toenemen naarmate de concentratie van de remmer bij het enzym stijgt. Het volledige effect van de interactie wordt bereikt bij de uiteindelijke 'steady state' concentratie van de remmer, meestal na 4 tot 5 x de eliminatiehalfwaardetijd. Het enzymremmende effect neemt weer af als de concentratie van de remmer daalt.

Het aanhouden van het interactie-effect na stoppen van de remmer is weer afhankelijk van zijn eliminatiehalfwaardetijd. De CYP2C9-remmer amiodaron heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd (40-55 dagen). Bij interacties met warfarine en acenocoumarol is in enkele case reports en kleine studies een intreden van het effect na twee weken vastgesteld, terwijl het na staken van amiodaron tot 16 weken duurde voor het interactie-effect volledig was verdwenen (1). In dit geval kon de trage intrede en de trage beëindiging van het interactie-effect dus worden toegeschreven aan de respectievelijk zeer trage concentratietoename en eliminatie van amiodaron.

De tijd tot het volledige effect van een interactie zichtbaar is, is uiteraard eveneens afhankelijk van de kinetiek van het substraat. Dit kan met een eenvoudig voorbeeld – de interactie tussen de reversibele CYP2D6-remmer paroxetine en het CYP2D6-substraat nortriptyline – worden verduidelijkt. Bij een remmingsinteractie die via een enkel enzym verloopt kan de klaring van een substraat in aanwezigheid van een remmer als volgt worden weergegeven:

$$Cl_i = Cl / (1 + I/K_i) \dots [A],$$

waarin Cl_i de klaring van het substraat in aanwezigheid van de remmer is, Cl de klaring zonder aanwezigheid van remmer, I de gemiddelde concentratie van de remmer bij het enzym en K_i de remmingsconstante voor het enzym. Dit is de concentratie van de remmer waarbij de activiteit van het enzym met 50% is gereduceerd. Voor paroxetine is K_i 150 nmol/l (= 50 ng/ml) (2), plasmaconcentraties kunnen uiteenlopen van 10 tot 600 ng/ml (3). Stel deze op 50-75 ng/ml. Dan leidt invulling in vergelijking [A] tot een klaring van nortriptyline die 2 tot 2,5 x lager ligt in aanwezigheid van paroxetine dan zonder paroxetine. Omdat de klaring omgekeerd evenredig is met de steady state plasma-concentraties en met de eliminatiehalfwaardetijd, zal enzymremming resulteren in 2 tot 2,5 x hogere steady state concentraties en in een 2 tot 2,5 x langere eliminatiehalfwaardetijd van nortriptyline. Deze laatste is normaal 30 uur en wordt in aanwezigheid van paroxetine dus 60-75 uur. Een nieuw evenwicht stelt zich normaal in na circa 4 x de eliminatie-halfwaardetijd. In dit geval na 240 tot 300 uur (10 tot 12 dagen). In dit voorbeeld wordt het volledige effect van de interactie dus zichtbaar na 1,5 tot 2 weken.

Paroxetine heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 20 uur. Hoewel paroxetine niet-lineaire farmacokinetiek

vertoont, kan worden aangenomen dat een plasma-

concentratie van bijvoorbeeld 75 ng/ml na stoppen binnen 60 uur is gedaald tot 10 ng/ml. Invulling van deze waarde in vergelijking [A] leert dat dan nauwelijks meer sprake is van relevante enzymremming. De eliminatiehalfwaardetijd van nortriptyline zal binnen circa drie dagen weer nagenoeg normaal (30 uur) zijn, zodat na circa vijf dagen de normale plasma-concentraties van voor de enzymremming weer zijn bereikt.

Een voorbeeld van een interactie waarvan het tijdsverloop in vivo redelijk is onderzocht, is die tussen de reverseerbare CYP3A4-remmer itraconazol en het kortwerkende CYP3A4 monosubstraat midazolam. In een onderzoek kregen negen gezonde vrijwilligers eerst 15 mg midazolam (dag 0), vervolgens 4 dagen 200 mg itraconazol (dag 1-4), met 7,5 mg midazolam op dag 4 en vervolgens 4 dagen geen itraconazol (dag 5-8), met 7,5 mg midazolam op dag 8 (4). De plasmaconcentratietijdscurve van midazolam werd bepaald op dag 0, 4 en 8. De AUC en C_{max} op dag 4 waren respectievelijk 8 x en 3 x hoger dan op dag 0 (terwijl midazolam in de helft van de dosering op dag 0 werd gebruikt). Op dag 8 waren de AUC en C_{max} nog altijd 3 x en 2 x hoger dan op dag 0. Vermoedelijk was in dit onderzoek nog sprake van een onderschatting van de interactie-effecten, omdat itraconazol (eliminatiehalfwaardetijd 60 uur) na 4 dagen nog geen maximaal remmend effect heeft bereikt en omdat bovendien mag worden aangenomen dat het na langerdurend gebruik nog een remmend effect heeft dat langer aanhoudt dan 4 dagen.

Bij irreversibele remming vormt de remmer een stabiel complex met het enzym, dat slechts zeer traag of niet meer uiteenvalt. Door dit mechanisme wordt het gebonden enzym verder onbruikbaar voor metabole activiteit en is herstel van de metabole capaciteit afhankelijk van de aanmaak van nieuw enzym. Nu wordt continu nieuwe enzymvoorraad aangemaakt. De totale voorraad van een bepaald enzym is, bijzondere omstandigheden daargelaten, doorgaans constant binnen één individu. Hierbij is geen sprake van een statische situatie, maar van een evenwichtssituatie van continue afbraak en aanmaak van enzymen (enzym turnover). Dit verloopt via een nuldeordeproces (dat wil zeggen constant in de tijd). De turnover halfwaardetijd is de tijd nodig om de helft van de enzymvoorraad te verversen. Er zijn weinig directe gegevens over de turnover van CYP iso-enzymen beschikbaar. Voor bijvoorbeeld CYP3A4 wordt deze op 1 tot 2 dagen geschat (5). Als nu een kortwerkende irreversibele CYP3A4-remmer als erytromycine wordt gegeven, zal bij herhaalde toediening steeds een groter deel van de enzymvoorraad CYP3A4 irreversibel worden gebonden. De in de tijd constante aanmaak van nieuw enzym kan niet compenseren voor het verlies van enzymen door enerzijds de 'natuurlijke' afbraak en anderzijds de irreversibele binding.

Er stelt zich na enige tijd een nieuw evenwicht in, waarbij de totale voor metabole doeleinden beschikbare enzymvoorraad is afgenomen. Recent is het tijdsverloop van CYP3A4-remming door erytromycine in vivo onderzocht (6). Hierbij werd de AUC van midazolam vastgesteld na gebruik van erytromycine (800 mg per dag) gedurende 0, 2, 4 en 7 dagen (5 mg midazolam op dag 0; 2,5 mg op dag 1-7). Op dag 2, 4 en 7 was de AUC van midazolam ten opzichte van de uitgangswaarde gestegen met respectievelijk een factor 2,3; 3,4 en 3,4. Hieruit kan worden geconcludeerd dat na 4 dagen een maximaal remmend effect van erytromycine wordt bereikt, maar dat dit remmend effect reeds op de tweede dag aanzienlijk is.

Het beëindigen van een irreversibele remmingsinteractie is uiteraard niet alleen afhankelijk van de eliminatiehalfwaardetijd van de remmer, maar ook van de snelheid waarmee de nieuwvorming van enzymen plaatsvindt. Bij erytromycine zou op grond van de CYP3A4 turnover halfwaardetijd van 1 tot 3 dagen na staken een volledig verdwijnen van het interactie-effect binnen 4 tot 8 dagen kunnen worden verwacht (immers, na 4 x de turnoverhalfwaardetijd kan worden verwacht dat > 95% van de enzymvoorraad nieuw is aangemaakt). Uiteraard zal een relevant interactie-effect in de meeste gevallen al veel eerder verdwijnen: als bijvoorbeeld 75-85% van de oorspronkelijke enzymvoorraad is hersteld (na 2-3 x de turnover halfwaardetijd) zal het interactie-effect al aanzienlijk zijn afgenomen.

Voor intestinale CYP3A4-remming door grapefruitsap is in een studie bij gezonde vrijwilligers inderdaad vastgesteld dat 3 dagen na eenmalig gebruik het interactie-effect vrijwel was verdwenen, maar dat binnen 1 tot 2 dagen na inname al sprake was van een aanzienlijke afname van de remming (7).

Interacties via enzyminductie

Bepaalde geneesmiddelen en voedingsmiddelen kunnen CYP iso-enzymen induceren. Dit gebeurt door stimulatie van de enzym synthese in de lever of de darmwand of door remming van de afbraak van enzymen. Via beide mechanismen neemt de totale voorraad van het geïnduceerde enzym toe, wat zal leiden tot een versneld metabolisme en tot een verminderd effect van substraten voor dat enzym. Niet alle CYP iso-enzymen zijn even gevoelig voor inductie. CYP3A4 en in mindere mate CYP1A2 en CYP2C9 zijn gevoelig voor inductie, terwijl CYP2D6 voor zover bekend vrijwel niet induceerbaar is.

Enzyminductie is afhankelijk van de snelheid waarmee nieuwe enzymen kunnen worden aangemaakt (dus van de bovengenoemde turnover halfwaardetijd) en van de farmacokinetische eigenschappen van de inductor. In het algemeen komt inductie traag op gang (binnen enkele dagen tot weken), duurt het geruime tijd voor

de inductie maximaal is (enkele weken) en houdt de inductie geruime tijd na stoppen met de inductor aan (afhankelijk van hoe lang de inductor is gebruikt weken tot maanden).

Naar het tijdsverloop van inductie is nog verrassend weinig onderzoek gedaan. Van rifampicine is vastgesteld dat het een snel inductie-effect kan geven. In een studie bij gezonde vrijwilligers werd de plasmaconcentratietijdscurve van midazolam bepaald voor toediening van rifampicine (dag 0), en op de eerste en vierde dag na gebruik van 600 mg rifampicine gedurende 5 dagen (dagen 6 en 9) (4). Op dag 6 en 9 waren de AUC 2,3% en 13% van de waarde voor toediening van rifampicine. Hieruit kan worden geconcludeerd dat 5 dagen gebruik van rifampicine voldoende is om een CYP3A4-substraat 'weg te induceren' en dat het inductie-effect 4 dagen na staken van het rifampicine-gebruik nog duidelijk aanwezig is.

Voor fenobarbital werd een veel trager intredend effect van inductie vastgesteld (1 week), terwijl het effect 10 dagen na staken nog merkbaar was (8).

Het verschil tussen rifampicine en fenobarbital is dat de inductie niet bepaald wordt door de kinetiek van rifampicine (eliminatiehalfwaardetijd 2-3 uur), maar door de kinetiek van nieuwe enzymaanmaak. Bij fenobarbital (eliminatiehalfwaardetijd 50-100 uur) is geruime tijd nodig voor plasmaconcentraties zijn bereikt waarbij inductie kan optreden. Ook fenytoïne is een trage inductor, terwijl carbamazepine een middenpositie inneemt.

Samengevat

Bij enzymremming treedt het remmend effect meestal binnen 1 tot 2 dagen in. Bij reversibele remming zal het interactie-effect toenemen met het stijgen van de plasmaconcentratie van de remmer. Bij irreversibele remming is dit meer afhankelijk van de toedieningsduur van de remmer.

Het verdwijnen van het effect van enzymremming is afhankelijk van de snelheid waarmee de remmer wordt geëlimineerd en bij irreversibele remming ook van de snelheid waarmee nieuw enzym wordt aangemaakt.

In de praktijk zal een remmingseffect in de meeste gevallen binnen een dag optreden en na enkele dagen maximaal zijn, terwijl het binnen enkele dagen na stoppen met de remmer is verdwenen. Bij remmers met een lange eliminatiehalfwaardetijd (bijvoorbeeld amiodaron en fluoxetine) moet met veel langer aanhoudende effecten van enzymremming rekening worden gehouden.

Enzyminductie komt trager op gang en houdt veel langer aan na staken van de inductor. Bovendien duurt het meestal langer voor het inductie-effect maximaal is. In de praktijk zal men het effect van een inductor op de plasmaspiegels van het 'geïnduceerde' substraat tenminste enkele weken na starten en ten minste een maand na stoppen van de inductor moeten monitoren.

Referenties:

1. Stockley IH. Drug Interactions, 7th ed. London: The Pharmaceutical Press, 2006: 259.
2. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000; 50: 11-28
3. DeVane L. Metabolism and pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19: 443-66.
4. Backman JT, Kivistö KT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. The area under the plasma concentration-time curve for oral midazolam is 400-fold during treatment with itraconazole than with rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 53-58.
5. Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M. *Metabolic Drug Interactions*, Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 569.

6. Thummel KE , Kunze KL, Shen DD. Metabolically-based drug-drug interactions: principles and mechanisms; in Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M. *Metabolic Drug Interactions*, Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 15.
7. Okudaira T, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Nakano S, Ohashi K. Effect of the treatment period with erythromycin on Cytochrome P450 3A activity in humans. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 871-76.
8. Dassing M, Pilsgaard H, Rasmussen B, Poulsen HE. Time course of Phenobarbital and cimetidine mediated changes in hepatic drug metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 215-22.