

CYP-interacties in de apotheek

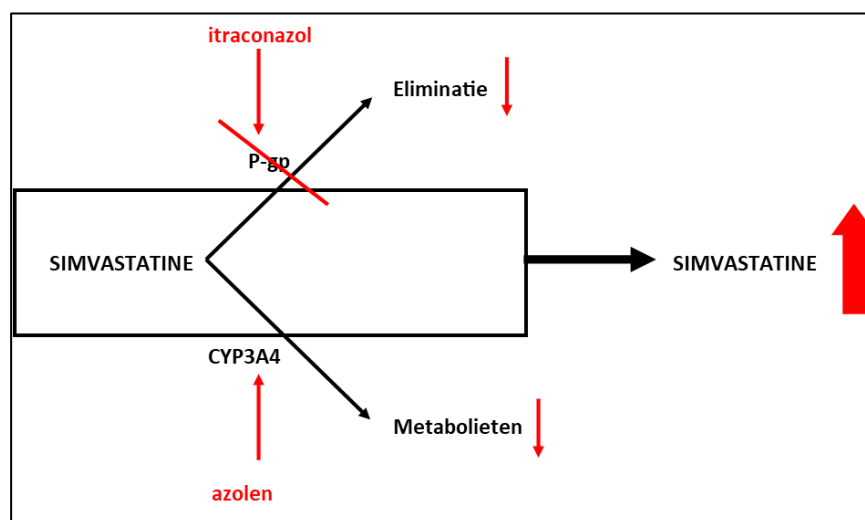
De 3^e reeks van interactie-webinars is intussen achter de rug. We belichtten daarin zowel het mechanisme CYP-inhibitie als dat van CYP-inductie. Voor elk interactiemechanisme vindt u hieronder nog een casus terug, waarbij we telkens even stilstaan bij het mechanisme en de mogelijke afhandelingen. Hopelijk kan u hierop terugvallen als u straks in uw apotheek een gelijkaardige interactie tegenkomt.

CYP-inhibitie: statines en azolen

Elke (34j) komt vandaag je apotheek binnen met een voorschrift van haar dermatoloog voor itraconazole 100 mg, voor de behandeling van een schimmelinfectie van haar teennagel. De dokter schrijft een pulstherapie voor: 2x/dag 2 capsules in te nemen gedurende 1 week, 3x te herhalen met medicatievrije intervallen van 3 weken. Bij het afleveren verschijnt een pop-up van een interactie. Elke neemt immers ook simvastatine 40 mg, omdat ze lijdt aan familiale hypercholesterolemie.

Mechanisme van de interactie

Simvastatine is substraat van het CYP3A4-iso-enzym en azoolantimycotica zijn krachtige CYP3A4-remmers. Azolen binden aan CYP3A4 iso-enzymen en zorgen op die manier voor de inactivatie ervan. Dat veroorzaakt een stijging van de plasmaconcentratie van simvastatine. Daarnaast verhoogt itraconazol ook de biologische beschikbaarheid van simvastatine via inhibitie van P-glycoproteïne (P-gp) in de darmwand. P-gp is een transporteiwit dat als efflux-pomp fungeert. Remming van P-gp heeft tot gevolg dat een P-gp-substraat (hier simvastatine) in sterkere mate gastro-intestinaal wordt geabsorbeerd.



Klinisch kan een verhoogde statinespiegel tot uiting komen door een **verhoogde kans op myopathie en zelfs rhabdomyolyse**. Dit uit zich aanvankelijk in spierpijn (vaak in de kuit en de rug). Daarnaast kunnen ook spierzwakte, algemene malaise, koorts, misselijkheid en braken optreden. Bij rhabdomyolyse ziet men een afbraak van het dwarsgestreept spierweefsel en komt de inhoud van de

spiercellen (creatinekinase en myoglobine) in de bloedsomloop terecht. Myoglobine zal de urine rood kleuren ('cola-urine') en kan uiteindelijk de nieren beschadigen, wat soms fataal afloopt.

De interactie wint aan klinische relevantie door de lage biologische beschikbaarheid (F) van simvastatine (F = 5%) en het feit dat simvastatine vrijwel volledig gemetaboliseerd wordt door één CYP iso-enzym. Indien er nog een andere metabolische pathway zou zijn, zal bij remming van de ene metabole route, dit voor een deel door de andere routes worden overgenomen. Bovendien geeft een hogere dosis simvastatine logischerwijs ook een hoger risico in deze interactie.

Hoe kan je deze casus afhandelen?

Om deze interactie te voorkomen, zijn er drie opties:

1. Vervang het statine in overleg met de arts

Zowel pravastatine als rosuvastatine worden niet gemetaboliseerd door CYP3A4 en zijn dus een veilig alternatief voor simvastatine in deze interactie. Atorvastatine is dat zeker niet, aangezien dit statine een lage biologische beschikbaarheid heeft, enkel door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd en itraconazole ook via inhibitie van P-gp de plasmaspiegel van atorvastatine verhoogt. Fluvastatine is ook een alternatief, omdat CYP3A4 maar een beperkte rol speelt in het metabolisme ervan. Let wel op: indien de arts fluconazol als azoolantimycoticum i.p.v. itraconazole voorschrijft, kies je beter niet voor fluvastatine. Fluconazol is immers ook een CYP2C9-inhibitor en inhibeert dan de volledige metabole pathway van fluvastatine.

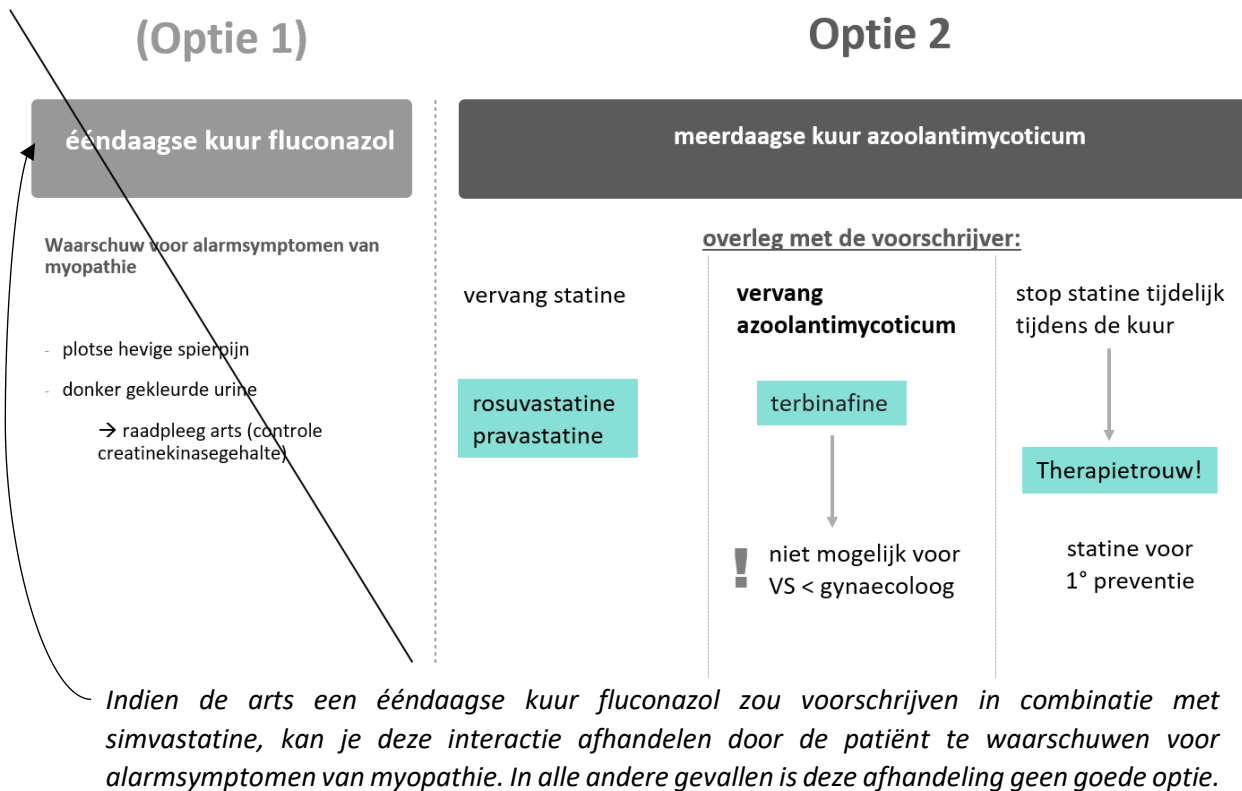
Ook rode gist rijst is trouwens géén goede optie in deze interactie. Lovastatine (het actieve bestanddeel van rode gist rijst) wordt ook gemetaboliseerd door CYP3A4 en heeft net zoals simvastatine en atorvastatine een lage biologische beschikbaarheid.

2. Vervang het azoolantimycoticum in overleg met de arts

Zeker indien itraconazole wordt opgestart en de patiënt het statine al langer gebruikt, is het goed om te kijken of er geen veilig alternatief bestaat voor het antimycoticum. Net zoals itraconazole, zijn ook andere azoolantimycotica sterke CYP3A4-remmers en vormen ze geen uitweg voor deze interactie. Terbinafine (Lamisil®) kan dat eventueel wel zijn, maar heeft enkel een toepassing bij bepaalde huid- en onychomycosen. Voor andere schimmelinfecties (vb. gynaecologisch) vormt terbinafine zeker geen alternatief.

3. Stop het statine tijdelijk tijdens de kuur (bij voorkeur in overleg met de arts)

In theorie is het mogelijk om, bij de behandeling met itraconazole als pulstherapie, simvastatine telkens te stoppen wanneer itraconazole wordt genomen. Dit is echter geen praktisch advies en geeft naar toekomstige therapietrouw toe ook geen goed signaal. Bij andere, kortere kuren, kan een tijdelijke stop van het statine uiteraard wel een optie zijn om de interactie te vermijden. Daarbij geeft de literatuur aan dat deze afhandeling wel eerder aangewezen is voor statines die ingezet worden voor primaire preventie i.p.v. secundaire preventie.

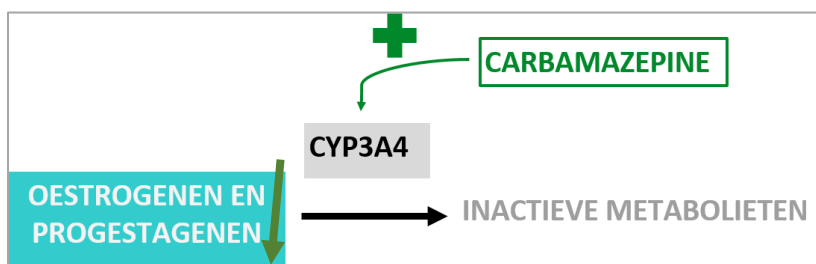


CYP-inductie: anti-epileptica en de noodpil

Lena is 19 en komt je apotheek binnen met de vraag naar de noodpil. Nadat je haar de nodige vragen stelt, blijkt dat ook effectief nodig om een ongewenste zwangerschap te voorkomen. Je levert Norlevo® af, maar plots verschijnt er een interactiesignaal op je scherm. Lena neemt Tegretol®, omdat ze sinds haar kindertijd epilepsiepatiënte is.

Mechanisme van de interactie

Carbamazepine (Tegretol®) is een sterke CYP3A4-inductor. Zowel oestrogenen als progestagenen worden door CYP3A4 gemetaboliseerd. Inductie van deze iso-enzymen zorgt voor een verhoogde afbraak, en dus een verminderde werking. Norlevo® bevat levonorgestrel, een progestageen. Als carbamazepine de afbraak vergroot, kan de betrouwbaarheid van de morning-afterpil theoretisch gezien verminderen. Er bestaan niet veel gegevens over de interactie tussen enzyminductoren en noodpillen. Het is lastig om oorzakelijke verbanden te leggen tussen mogelijke zwangerschappen en falen van noodanticonceptiva in combinatie met enzyminductoren, omdat de betrouwbaarheid van noodanticonceptie nooit 100% is en verder afneemt met de toename van het tijdsinterval tussen de onbeschermde gemeenschap en inname van de noodpil.



Afhandeling van de interactie

Patiënten die CYP3A4-inductoren gebruiken, hebben als noodanticonceptie slechts 2 opties:

1. Morning-afterspiraal laten plaatsen (zo snel mogelijk, binnen 5 dagen)

Een koperspiraal bevat geen oestrogenen en/of progestagenen en blijft dus, in combinatie met Tegretol®, zijn betrouwbaarheid behouden.

2. Dubbele dosis levonorgestrel innemen (zo snel mogelijk, binnen 72 uren)

Het exacte werkingsmechanisme van levonorgestrel als noodpil en de minimale effectieve plasmaconcentratie zijn nog onbekend. Daarom komt deze optie pas in aanmerking als de patiënt geen koperspiraal wil/kan laten plaatsen.

De eerste optie (koperspiraal) heeft dus de voorkeur, maar brengt uiteraard meer praktische belemmeringen met zich mee voor de patiënt. Die moet immers zo snel mogelijk (en binnen 5 dagen) het spiraal laten plaatsen bij de huisarts of gynaecoloog.

Ulipristal is geen veilig alternatief, omdat het ook een substraat is van het CYP3A4 iso-enzym. De firma van Ella-One® raadt gelijktijdig gebruik met enzyminductoren af. Net als bij Norlevo®, zal je bij de aflevering van Ella-One® een interactiemelding krijgen bij patiënten die Tegretol® of andere enzyminductoren gebruiken. Ook een dubbele dosis van Ella-One® wordt in de literatuur niet aangehaald als optie om de interactie te voorkomen.

Na stoppen van een enzyminductor houdt het inducerend effect nog 2 tot 3 weken aan. Daarom geldt dit advies i.v.m. de noodpil ook voor vrouwen die in de voorgaande **4 weken** enzyminductoren hebben gebruikt.

Bronnen:

- Delphicare - PHIL (pharmaceutical information library) – APB 2019.
- Handboek Commentaren Medicatiebewaking, editie 2018/2019.
- NHG-standaard - Dermatomycosen.
- www.farmacotherapeutischkompas.nl
- Www.bcfi.be