

# Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

## Das Interaktionspotenzial der selektiven Immunsuppressiva

Holger Petri, Bad Wildungen\*

Immunsuppressiva werden bei Autoimmunerkrankungen und Organtransplantationen eingesetzt. Neben Glucocorticoiden und zytotoxischen Wirkstoffen finden selektive Immunsuppressiva Anwendung. Zu diesen gehören die Calcineurin-Inhibitoren (CNI) Ciclosporin und Tacrolimus sowie die mTOR-Inhibitoren Everolimus und Sirolimus. Wirksamkeit und Verträglichkeit der Wirkstoffe sind auch abhängig vom Metabolismus über das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4 (Tab. 1).

*Psychopharmakotherapie 2018;25:313–6.*

In der immunsuppressiven Therapie werden zur Verstärkung der Wirksamkeit bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungen Arzneimittel mit unterschiedlichem Wirkprofil kombiniert [22]. Bei Autoimmunerkrankungen und Organtransplantationen werden im Wesentlichen Glucocorticoide und Hemmstoffe der DNA-Biosynthese (Zytostatika) sowie selektiv wirkende Inhibitoren der Calcineurin-Aktivierung und mTOR-Inhibitoren (mTOR: mechanistic [synonym: mammalian] target of rapamycin) eingesetzt.

### Calcineurin-Inhibitoren (CNI)

#### Ciclosporin

Ciclosporin wird hauptsächlich über das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4 abgebaut [10].

In Studien an transplantierten Patienten reduzierten die beiden starken CYP3A4-Inhibitoren (**Abb. 1**) Ketocozazol und Clarithromycin den Dosisbedarf von Ciclosporin um 85% bzw. 59% [14, 17]. Telaprevir erhöhte bei gesunden Probanden die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) von Ciclosporin um das 4,6-Fache [13]. Unter Erythromycin stiegen die AUC-Werte in einer Untersuchung um

durchschnittlich das 2,4-Fache, gemäß Herstellerangabe kann der Ciclosporin-Plasmaspiegel um das 4- bis 7-Fache steigen [10, 12]. Fluconazol und Voriconazol können die AUC-Werte des Calcineurin-Inhibitoren um das 1,8- bzw. 1,7-Fache erhöhen [5, 29]. Ritonavir in niedriger Dosis erhöht als pharmakokinetischer Booster die Plasmaspiegel anderer antiretroviraler Arzneimittel, indem es deren Abbau durch die starke CYP3A4-Hemmung verzögert. Die Kombination aus Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir und Dasabuvir erhöhte den AUC-Wert von Ciclosporin um das 5,8-Fache. In einer anderen Studie mit HIV-infizierten Patienten wurde die Ciclosporin-Tagesdosis in Kombination mit Lopinavir und Ritonavir auf 5 bis 20% der ursprünglichen Dosis gesenkt [1, 33]. Bei einem Patienten unter der Kombination Amprenavir/Ritonavir wurde die Ciclosporin-Dosis auf ein Zwölftel der ursprünglichen Dosis (von 600 mg auf 50 mg täglich) reduziert [15]. Die Fachinformationen Ciclosporin-haltiger Arzneimittel weisen auf die Wechselwirkung mit Ritonavir-haltigen Virustatika jedoch nicht hin [10].

Inhaltsstoffe des Grapefruitsafts hemmen intestinale CYP-Enzyme [28]. In einer Studie erhöhte sich die Bioverfüg-

barkeit des oral eingenommenen Immunsuppressivums um 62% [6].

Ciclosporin ist ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp). Die beiden Calciumkanalblocker Diltiazem und Verapamil sind moderate CYP3A4-Inhibitoren, Verapamil hemmt zusätzlich P-gp [27]. Diltiazem kann die Ciclosporin-Plasmakonzentration um 50% erhöhen, Verapamil um das 2- bis 3-Fache [10].

Ein Abfall der Plasmaspiegel um durchschnittlich 50% ist durch die potenten CYP3A4-Induktoren (**Abb. 1**) Carbamazepin und Johanniskraut möglich und es drohen subtherapeutische Spiegel mit der Gefahr von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen bei gleichbleibender CNI-Dosis [3, 4, 31].

Zusätzliche Interaktionen von Ciclosporin sind möglich durch seine hem-

---

*\*Nachdruck aus Krankenhauspharmazie 2018;39:496–9.*

---

*Der Artikel wurde unter Einbeziehung von Diskussionsbeiträgen von Dr. Jörg Brüggmann, Berlin, Prof. Dr. Christoph Hiemke, Mainz, und Dr. Jochen Weber, Bad Wildungen, erstellt.*

---

*Holger Petri, Zentral-Apotheke der Wicker Kliniken, Im Kreuzfeld 4, 34537 Bad Wildungen, E-Mail: hpetri@werner-wicker-klinik.de*

mende Wirkung auf P-Glykoprotein (P-gp) und OATP1B1 (organisches Anionen-Transporter-Polypeptid 1B1). Kombinationen mit Substraten dieser Arzneimitteltransporter sind zu meiden, wenn durch erhöhte Plasmakonzentrationen schwere und/oder lebensbedrohliche Ereignisse drohen [10]. Zu diesen Arzneimitteln gehören beispielsweise Bosentan, Colchicin, Dabigatranetexilat, Digitoxin und Digoxin sowie HMG-CoA-Reductasehemmer.

### Tacrolimus

Tacrolimus wird weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert [8]. Dabei sind im Vergleich zu Ciclosporin stärkere Änderungen der AUC-Werte unter CYP3A4-Modulatoren möglich. Telaprevir und Posaconazol erhöhten bei gesunden Probanden die AUC-Werte von Tacrolimus um das 70- bzw. 4,6-Fache [13, 30]. Die Kombination mit Ritonavir-geboosterten antiretroviralen Therapien bedarf einer deutlichen Senkung der Dosis. Mit Tagesdosen von nur 0,06 bis 0,08 mg konnten empfohlene Zielspiegel des CNI in zwei Fallbeispielen erreicht werden [2]. Clarithromycin steigerte bei einem Patienten die Talspiegel von Tacrolimus um das 13-Fache trotz Dosisreduktion des Immunsuppressivums um 64% [34]. Erythromycin erhöhte die Exposition von Tacrolimus in einer Kasuistik um mehr als das 6-Fache [26]. Der Konsum von Grapefruitsaft steigerte die Bioverfügbarkeit von Tacrolimus bei lebertransplantierten Patienten mit der Folge, dass der tägliche Bedarf des Immunsuppressivums um durchschnittlich 2,3 mg gesenkt wurde [23]. Johanniskraut führte bei zehn nieren-transplantierten Patienten zu einer Senkung der Tacrolimusspiegel um im Schnitt 58% [24]. Andere Fallbeispiele und Studien belegen diesen Effekt von Johanniskraut [3, 16]. Das pflanzliche Antidepressivum ist folglich bei gleichzeitiger Tacrolimus-Therapie kontraindiziert [8]. Für andere ähnlich potente CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin und ältere, konventionelle Antikonvulsiva (**Abb. 1**) sollte dies ebenso gelten.

## mTOR-Inhibitoren

### Everolimus

Everolimus wird primär über CYP3A4 abgebaut [7]. In Studien mit gesunden Probanden erhöhten CYP3A4-Hemmer die Everolimus-Plasmaspiegel (Ketoconazol um das 15-Fache, Erythromycin um das 4,4-Fache und Verapamil um das 3,5-Fache). Der CYP3A4-Induktor Rifampicin senkte den AUC-Wert um 63% [18–21]. Es wird empfohlen, starke CYP3A4-Modulatoren in Kombination mit dem mTOR-Hemmer zu meiden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko. CYP3A4-Modulatoren sollten nur mit entsprechender Vorsicht und unter Monitoring der Vollblut-Talspiegel angewandt werden [7].

### Sirolimus

Sirolimus wird in beträchtlichem Umfang über CYP3A4 metabolisiert [9]. Ketoconazol und Voriconazol erhöhten die Sirolimus-Plasmaspiegel um das 11-Fache bei gesunden Probanden, Verapamil um das 2,2-Fache, Rifampicin senkte sie um 82% [25, 32, 35]. Patienten, deren Sirolimus-Dosis um 90% gesenkt wurde, hatten in Kombination mit Voriconazol vergleichbare Talspiegel wie in der Monotherapie [25]. Die Kombination ist daher kontraindiziert [11].

### Fazit

Selektive Immunsuppressiva sind Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite. Unter Calcineurin-Inhibitoren drohen bei Überdosierung neuro- und vor allem nephrotoxische Nebenwirkungen [22]. Somit ist ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) nach An- und Absetzen von klinisch relevanten CYP3A4-Modulatoren obligat. Vorzugsweise sollte eine Kombination von vorneherein vermieden werden. Die Auswaschphase des CYP3A4-Hemmers von drei bis fünf Halbwertszeiten und die (De-)Induktionszeiten des CYP3A4-Induktors sind zu beachten [28]. Es empfiehlt sich, soweit Daten vorhanden sind, schon bei Beginn einer Therapie die Dosis des Immunsuppressivums anzupassen, wie es beispielsweise

der Fachinformation Voriconazol-haltiger Arzneimittel für die Kombination mit Ciclosporin und Tacrolimus zu entnehmen ist, die konkrete Dosisvorgaben liefert [11]. Wünschenswert wäre, wenn die Fachinformationen der jeweiligen Immunsuppressiva diese Informationen auch enthielten.

### Literatur

1. Badri P, Dutta S, Coakley E, et al. Pharmacokinetics and dose recommendations for cyclosporine and tacrolimus when coadministered with ABT-450, ombitasvir, and dasabuvir. *AM J Transplant* 2015;15:1313–22.
2. Bickel M, Anadol E, Vogel M, et al. Daily dosing of tacrolimus in patients treated with HIV-1 therapy containing a ritonavir-boosted protease inhibitor or raltegravir. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:999–1004.
3. Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *AASP J* 2009;11:710–27.
4. Breidenbach T, Hoffmann MW, Becker T, et al. Drug interaction of St John's wort with cyclosporin. *Lancet* 2000;355:1912.
5. Canafax DM, Graves NM, Hilligoss DM, et al. Interaction between cyclosporine and fluconazole in renal allograft recipients. *Transplantation* 1991;51:1014–8.
6. Ducharme MP, Warbasse LH, Edwards DJ. Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:485–91.
7. Fachinformation Certican®. Stand: Dezember 2016.
8. Fachinformation Prograf®. Stand: Mai 2018.
9. Fachinformation Rapamune®. Stand: August 2018.
10. Fachinformation Sandimmun®. Stand: Juli 2015.
11. Fachinformation Vfend®. Stand: Juni 2018.
12. Freeman DJ, Martell R, Carruthers SG, et al. Cyclosporin-erythromycin interaction in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:776–8.
13. Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, et al. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology* 2011;54:20–7.
14. Gerntholz T, Pascoe MD, Botha JF, et al. The use of a cyclosporin-ketoconazole combination: making renal transplantation affordable in developing countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:143–8.
15. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, et al. Pharmacokinetic interaction between Amprenavir/Ritonavir and FosAmprenavir on cyclosporine in two patients with human immunodeficiency virus infection undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:1138–40.
16. Hebert MF, Park JM, Chen YL, et al. Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44:89–94.