

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

## Das Interaktionspotenzial der H<sub>1</sub>-Antihistaminika (Antiallergika)

Holger Petri, Bad Wildungen\*

Für die Bewertung des pharmakokinetischen Interaktionspotenzials der H<sub>1</sub>-Antihistaminika ist die Affinität zum Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4 von maßgeblicher Bedeutung. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der Substanzen zu diesem Cytochrom-P450-Isoenzym dargestellt.

*Psychopharmakotherapie*  
2015;22:101–4.

H<sub>1</sub>-Antihistaminika finden in der symptomatischen Behandlung allergischer Reaktionen Verwendung.

### Antihistaminika der 1. Generation

Die Substanzen der 1. Generation blockieren nicht nur periphere, sondern auch zentrale H<sub>1</sub>-Rezeptoren. Ausgeprägte sedierende und anticholinerge Eigenschaften erklären die im Vergleich zu den H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation schlechtere Verträglichkeit. Aufgrund der geringeren Lipophilie wirken diese nahezu selektiv an peripheren H<sub>1</sub>-Rezeptoren [12]. Gemäß PRISCUS-Liste gelten die Antihistaminika der ersten Generation als potenziell inadäquat bei älteren Patienten [13]. Zur Linderung der allergischen Rhinitis und der Urtikaria sind die Substanzen der zweiten Generation Mittel der Wahl. Wegen ihrer parenteralen Verfügbarkeit haben die älteren Antihistaminika Clemastin und Dimetinden noch Bedeutung in der Prophylaxe und Therapie anaphylaktischer Reaktionen [11]. Zudem werden Clemastin und Hydroxyzin in der Therapie des Upper Airway Cough Syndroms (UACS) empfohlen [3].

### Antihistaminika der 2. Generation

#### Terfenadin

Als früher Vertreter der zweiten Generation ist Terfenadin wegen seines hohen Risikos für kardiale Arrhythmien, insbesondere Torsades de Pointes (TdP), nur noch eingeschränkt verordnungsfähig [7]. Aus demselben Grund sind Astemizol-haltige Arzneimittel weltweit außer Handel. Terfenadin wird über CYP3A4 zu Fexofenadin abgebaut. Kontraindiziert ist Terfenadin bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren. Hierunter fallen auch Antimykotika und Makrolid-Antibiotika, die topisch angewendet werden [7].

#### Fexofenadin

Andere Substanzen der zweiten Generation wie Fexofenadin haben eine große therapeutische Breite und in der zugelassenen Dosierung ein geringes bis gar kein QT<sub>c</sub>-verlängerndes Potenzial [9]. Fexofenadin ist Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp) und des Aufnahmetransporters OATP (organic anion-transporting polypeptide) [2]. Substrate von intestinale P-gp werden aus den Enterozyten zurück in das Darmlumen gepumpt. Intestinale OATP-Transporter fördern die Resorption, hepatische OATP-Transporter die Aufnahme in die Leberzelle. Klinisch folgt hieraus, dass Induktoren von intestinale P-gp (z.B. Carbamazepin) die AUC(Area under the curve)-Werte von Fexofenadin senken, während Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Verapamil) diese erhöhen [1]. Rifampicin induziert P-gp und hemmt hepatische OATP. In Summe überwiegt bei Komedikation

mit Fexofenadin der hemmende Effekt auf die OATP-Transporter, sodass es zu einem Plasmaspiegelanstieg des Antihistaminikums kommt [2]. Die Bioverfügbarkeit sinkt bei Hemmung der *intestinalen* OATP-Transporter. Eine Wirkungsabschwächung ist daher möglich bei gleichzeitigem Konsum von Fruchtsäften wie Apfel-, Grapefruit- und Orangensaft, deren Inhaltsstoffe *intestinale* OATP-Transporter blockieren [4].

Gemäß Leitlinie ist die empfohlene Therapie der chronischen Urtikaria die symptomatische Behandlung mit einem nichtsedierenden H<sub>1</sub>-Antihistaminikum [10]. Wenn die Standarddosierung nicht ausreichend wirksam ist, sollte die Dosis bis auf das Vierfache erhöht werden [10]. Vor diesem Hintergrund sollte für jeden einzelnen Wirkstoff geprüft werden, ob eine Komedikation mit CYP-Inhibitoren zu einer klinisch signifikanten Plasmaspiegelsteigerung mit reduziertem Verträglichkeitsprofil führen kann. Beispielsweise erhöht die Verabreichung des starken CYP3A4-Hemmers Ketoconazol die systemische Exposition des CYP3A4-Substrats *Rupatadin* um das 10-Fache [6]. *Loratadin*, das primär über CYP3A4 und nachgeordnet über CYP2D6 verstoffwechselt wird, zeigt als trizyklische Substanz bei

\* Nachdruck aus *Krankenhauspharmazie*  
2015;36:143–6.

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

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der H<sub>1</sub>-Antihistaminika (Antiallergika)

Substanz (Beispiel für Handels- präparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen <sup>1</sup>	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik <sup>1,III</sup>
Cetirizin, Levocetirizin (Zyrtec, Xusal)	Nicht relevant	Nicht relevant		Cetirizin ist der Hauptmetabolit von Hydroxyzin (Atarax)	CYP2C8: Die Allele CYP2C8*2 und CYP2C8*3 sind die häufigsten Varianten mit einer reduzierten Enzymaktivität. Ungefähr 15% der schwarzen Bevölkerung sind Träger des CYP2C8*2-Allels, das in der kaukasischen Bevölkerung sehr selten ist (<1%). Die CYP2C8*3-Variante findet sich bei etwa 15% der Kaukasier, ist jedoch in der schwarzen Bevölkerung sehr selten. Homozygote Träger des *2- oder *3-Allels (CYP2C8*2/*2 oder CYP2C8*3/*3), die etwa 2% ausmachen, besitzen eine wesentlich verminderte intrinsische Clearance von CYP2C8-Substraten gegenüber heterozygoten Trägern (CYP2C8*1/*2 oder CYP2C8*1/*3), die etwa einen Anteil von 13% einnehmen.
Desloratadin (Aerius)	Substrat von CYP2C8	CYP2C8-Inhibitoren und -Induktoren		Metabolit von Loratadin und Rupatadin	CYP2D6: 7–10% der Mitteleuropäer und Afroamerikaner sind langsame Metabolisierer (Poor metabolizer; PM). Bei Asiaten sind es 1–2%. 1–10% der Mitteleuropäer sind ultraschnelle Metabolisierer (Ultrarapid metabolizer; UM), bei Nordafrikanern und Orientalen sind es 10–29%.
Ebastin (Ebastel)	Substrat von CYP2J2 Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		Modellsubstrat für den CYP2J2-Metabolismus Klinische Bedeutung einer Komedikation mit CYP2J2-Modulatoren unklar	
Fexofenadin (Telfast)	Nicht relevant	Nicht relevant		Metabolit von Terfenadin Substrat von P-gp (P-Glykoprotein) und OATP (organic anion-transporting polypeptide)	
Loratadin (Lisino)	Substrat von CYP2D6 Substrat von CYP3A4	CYP2D6-Inhibitoren CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		Desloratadin ist der Hauptmetabolit	
Mizolastin (Mizollen)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren			
Rupatadin (Rupafin)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		Desloratadin ist ein Metabolit	

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der H<sub>1</sub>-Antihistaminika (Antiallergika)

Substanz (Beispiel für Handels- präparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen <sup>I</sup>	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik <sup>I,II,III</sup>
Terfenadin (Terfenadin AL)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		Metabolit ist Fexofenadin Maximaldosis darf nicht überschritten werden Hohes Potenzial für QT <sub>c</sub> -Intervall- verlängerung mit dem Risiko lebens- bedrohlicher Arrhythmien	

H<sub>1</sub>-Antihistaminika der ersten Generation (Clemastin, Dimetinden und Hydroxyzin) treten nicht oder nicht klinisch relevant in Interaktion mit Cytochrom-P450-Modulatoren. Sie gelten als potenziell inadäquat bei älteren Patienten (PRISCUS-Liste).



Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms unverzichtbar!



Es gibt mehrere klinisch bedeutsame Interaktionen.  
Die Anwendung eines Interaktionsprogramms ist ratsam.



Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms zu empfehlen.



Es sind vereinzelte Interaktionen zu beachten.

Die aufgeführten Daten bewerten allein die Eigenschaften der Substanzen auf Ebene der Metabolisierung über Cytochrom-P450-Isoenzyme. Da Interaktionen nur im klinischen Kontext richtig interpretiert werden können, ist es offensichtlich, dass die Interaktionstabelle keine eindeutigen Schlüsse zulässt, sondern lediglich wichtige Hinweise vermittelt<sup>VI</sup>. Eine pharmakologische Bewertung, beispielsweise hinsichtlich Wirksamkeit, Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, bleibt mit Ausnahmen (siehe Spalte „Bemerkungen“) unberücksichtigt.

Quellen: I: mediQ-Interaktionsprogramm, Haupt- und relevante Abbauewege (Stand 02/2015); II: Benkert O, et al. Compendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 9. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2013; III: Kämmerer W. Porträt eines Enzyms – CYP2C8. Arzneimitteltherapie 2012; 391–3; IV: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wi: Infomed-Verlags AG, 2009.

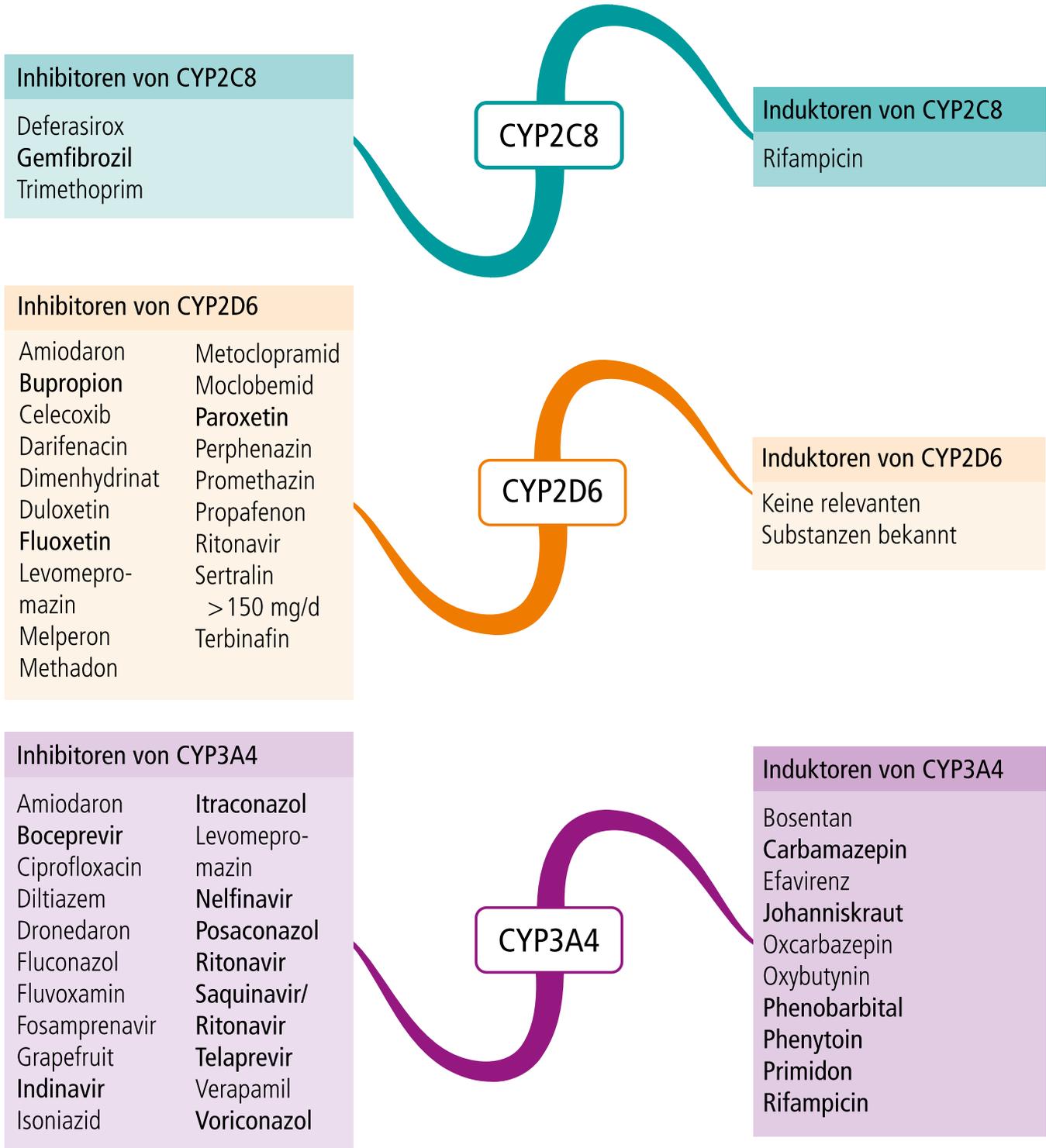
Überdosierung anticholinerge Nebenwirkungen [5, 8]. Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TdP-Arrhythmie wie Alter > 65 Jahre, weibliches Geschlecht, myokardiale Hypertrophie, kongenitales QT-Syndrom, Bradykardien und Elektrolytstörungen [14] sowie bei Komedikation mit proarrhythmogenen Arzneimitteln wie Clarithromycin, die selbst CYP3A4 inhibierend wirken (**Abb. 1**).

Vom pharmakokinetischen Interaktionsprofil sind H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation mit einem inerten Verhalten zu den Cytochrom-P450-Enzymen für die Dosisescalationstherapie der chronischen Urtikaria zu bevorzugen.

#### Literatur

1. Akamine Y, et al. Carbamazepine differentially affects the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. *Br J Clin Pharmacol* 2011;73:478–81.
2. Akamine Y, et al. Effect of multiple-dose rifampicin 450 mg on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers in Japanese volunteers. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:98–103.
3. DEGAM-Leitlinie Nr. 11: Husten. Stand Februar 2014. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-0131\\_S3\\_Husten\\_2014-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0131_S3_Husten_2014-02.pdf) (Zugriff am 10.02.2015).
4. Dresser GK, et al. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:11–20.
5. Fachinformation Loratadin-ratiopharm®. Stand: April 2014.
6. Fachinformation Rupafin®. Stand: Januar 2012.
7. Fachinformation Terfenadin AL 60. Stand: Mai 2012.
8. Ghosal A, et al. Metabolism of loratadine and further characterization of its in vitro metabolites. *Drug Metab Lett*. 2009;3:162–70.
9. <https://www.mediq.ch/about/interaktionswissen/antihistaminika-und-torsade-de-pointes/> (Zugriff am 10.02.2015).
10. Leitlinie Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie (wird zurzeit überprüft). [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-0281\\_S3\\_Urtikaria\\_Klassifikation\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2011-abge-laufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0281_S3_Urtikaria_Klassifikation_Diagnostik_Therapie_2011-abge-laufen.pdf) (Zugriff am 10.02.2015).
11. Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. AWMF-Leitlinien-Register-Nummer 061–025, Fertigstellung 1. Dezember 2013. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/061-0251\\_S2k\\_Akuttherapie\\_anaphylaktischer\\_Reaktionen\\_2013-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-0251_S2k_Akuttherapie_anaphylaktischer_Reaktionen_2013-12.pdf) (Zugriff am 10.02.2015).
12. Mutschler E, et al. Mutschler Arzneimittelwirkungen: 10. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2013.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!



**Abb. 1. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 2C8, 2D6 und 3A4 (Stand: 02/2015) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]**

13. PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen. [http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste\\_PRISCUS-TP3\\_2011.pdf](http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf) (Zugriff am 10.02.2015).

14. Wenzel-Seifert K, et al. Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von Psychopharmaka. Pathophysiologie und Risikominimierung. Psychopharmakotherapie 2013;20:148–57.

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de