

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

## Das Interaktionspotenzial der selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

Holger Petri, Bad Wildungen\*

Die drei selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Duloxetin, Milnacipran und Venlafaxin unterscheiden sich in ihrer Affinität zu den Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzymen. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der Substanzen zu den Cytochrom-P450-Isoenzymen dargestellt.

*Psychopharmakotherapie 2018;25:40–3.*

### Venlafaxin

Venlafaxin ist das in Deutschland meistverordnete SNRI-Antidepressivum [12]. Es wird in der Leber extensiv verstoffwechselt. Durch Demethylierung, primär über CYP2D6 vermittelt, entsteht mit O-Desmethylvenlafaxin (ODV) der Hauptmetabolit. ODV hat die gleiche pharmakologische Potenz wie die Muttersubstanz und ist in den USA als SNRI-Antidepressivum Desvenlafaxin zugelassen [9, 11]. Der Referenzbereich zur Anwendung des the-

rapeutischen Drug-Monitorings (TDM) umfasst die Summenspiegel aus Venlafaxin plus ODV [4]. Beide Substanzen werden unter Beteiligung von CYP2C19 und 3A4 zu inaktiven Metaboliten abgebaut (Abb. 1) [11].

CYP2D6 wird polymorph exprimiert. Bei Patienten mit einem langsamen CYP2D6-Stoffwechsel (Poor Metabolizer [PM], und intermediärem Stoffwechsel (Intermediate Metabolizer [IM]) ist das Verhältnis Metabolit/Muttersubstanz zugunsten des Venlafaxins ver-

schoben. Ultrarapid Metabolizer (UM) bilden verstärkt den Metaboliten verglichen mit extensiven Metabolisierern (EM) [4].

Die Expertengruppe der Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) empfiehlt, sofern jeweils nicht auf einen alternativen Wirkstoff ausgewichen werden kann, bei Patienten mit verminderter CYP2D6-Aktivität eine Anpassung der Erhaltungsdosis an das klinische Ansprechen und an die durch TDM ermittelten Plasmaskonzentrationen. Die Datenlage ist jedoch nicht ausreichend, um eine Dosisempfehlung zu geben. Bei Patienten mit einem stark beschleunigten Metabolismus (UM) empfiehlt die DPWG eine Dosiserhöhung bis zu einem Maximum von 150% der Normdosis [13]. Werden diese Empfehlungen auf mögliche Arzneimittelinteraktionen übertragen, so können durch potente CYP2D6-Hemmer (Abb. 2) Patienten mit einem extensiven Stoffwechsel in einen PM- bzw. IM-Phänotyp konvertiert werden. Beispielsweise erhöhte Terbinafin in einer pharmakokinetischen Studie mit Pro-

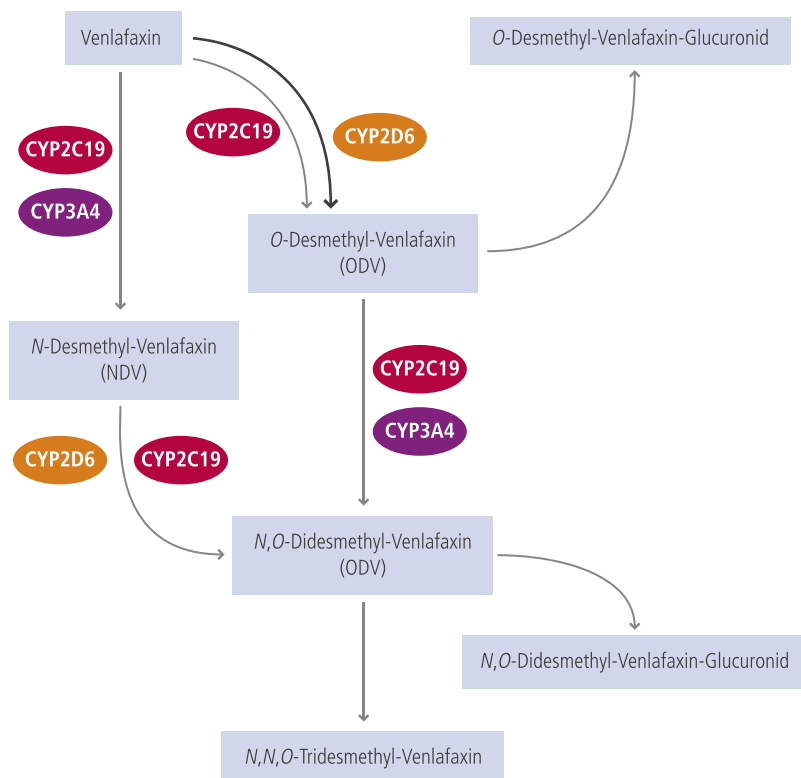


Abb. 1. Schematische Darstellung des Metabolismus von Venlafaxin (nach [11])

\*Nachdruck aus *Krankenhauspharmazie* 2018;39:21–4.

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

banden die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) von Venlafaxin um 490%, während die AUC von ODV um 57% sank [5]. Die Neuansetzung von Bupropion, einem starken CYP2D6-Inhibitor, kann zu deutlich erhöhten Summenspiegeln von Venlafaxin und ODV führen, wodurch verstärkt Venlafaxin-assoziierte Arzneimittelnebenwirkungen auftreten können [10]. Dies sollte in der antidepressiven Kombinationstherapie bedacht werden. Venlafaxin und ODV sind Substrate des Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp) [9]. Propafenon hemmt sowohl CYP2D6 als auch P-gp [9]. In einer Kasuistik löste das Antiarrhythmikum Halluzinationen und psychomotorische Überaktivität aus. Es wird neben höheren Plasmaspiegeln auch eine gesteigerte Exposition des Antidepressivums im Zentralnervensystem durch die Blockade des Effluxtransporters in der Blut-Hirn-Schranke angenommen [3]. Klinisch relevante CYP2D6-Induktoren sind nicht bekannt (**Abb. 2**). Welchen Einfluss CYP2C19, das wie CYP2D6 auch polymorph exprimiert wird, auf die klinische Wirksamkeit von Venlafaxin hat, bedarf zur Klärung weiterer Untersuchungen [11]. Die Komedikation mit CYP2C19-Hemmern wie Omeprazol erhöht signifikant die Exposition von Venlafaxin und ODV, wenn auch geringer als durch CYP2D6-Inhibitoren [7]. Sind CYP2D6 und CYP2C19 durch genetische Ursachen oder durch Arzneimittelinteraktionen in ihrer Aktivität verändert, kann dies Einfluss auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit unter einer Venlafaxin-Normdosis haben. Unter diesen Voraussetzungen können auch starke

CYP3A4-Modulatoren wie Ketoconazol möglicherweise klinisch relevante Interaktionen auslösen [8].

### Duloxetine

Duloxetine wird in vitro über CYP1A2 und CYP2D6 zu pharmakologisch inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Gemäß pharmakokinetischen Interaktionsstudien wird Duloxetine bevorzugt über CYP1A2 abgebaut [6]. In Kombination mit dem starken CYP1A2-Inhibitor Fluvoxamin erhöht sich der AUC-Wert von Duloxetine um das 5,6-Fache. Der starke CYP2D6-Hemmer Paroxetin hingegen erhöht die Duloxetine-Exposition um nur 60% [6]. Starke CYP1A2-Hemmer (**Abb. 2**) sind folglich unter einer Duloxetine-Therapie kontraindiziert, wobei die Fachinformation explizit auch Ciprofloxacin mit aufführt [2]. Rauchen induziert die Bildung von CYP1A2. Dies führt zu einer Senkung der Duloxetine-Plasmaspiegel um 30% im Vergleich mit Werten nichtrauchender Patienten [6]. Duloxetine erhöht die AUC des CYP2D6-Testsubstrats Desipramin um das 3-Fache. Vorsicht ist daher geboten bei Anwendung von Duloxetine mit Arzneimitteln, deren Metabolismus hauptsächlich von CYP2D6 abhängt (z.B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol) [2].


### Milnacipran

Milnacipran wird CYP-unabhängig abgebaut [1]. Somit sind keine metabolisch bedingten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu beachten.

### Literatur

1. Briley M. Milnacipran, a well-tolerated specific serotonin and norepinephrine reuptake inhibiting antidepressant. *CNS Drugs* 1998;4:137–48.
2. Fachinformation Cymbalta®. Stand: Januar 2016.
3. Gareri P, De Fazio P, Galleli, L. Venlafaxine-propafenone interaction resulting in hallucinations and psychomotor agitation. *Ann Pharmacother* 2008;42:434–8.
4. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. *Psychopharmakotherapie* 2012;19:91–122.
5. Hynninen VV, Olkkola KT, Bertilsson L, et al. Effect of terbinafine and voriconazole on the pharmacokinetics of the antidepressant venlafaxine. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:342–8.
6. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, et al. Duloxetine. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:281–94.
7. Kuzin M, Schoretsanitis G, Haen E, et al. Effects of the proton pump inhibitors omeprazole and pantoprazole on the cytochrome P450-mediated metabolism of venlafaxine. *Clin Pharmacokinet* 2017. DOI 10.1007/s40262-017-0591-8.
8. Lindh JD, Annas A, Meurling L, et al. Effect of ketoconazole on venlafaxine plasma concentrations in extensive and poor metabolizers of debrisoquine. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:401–6.
9. Magalhães P, Alves G, LLerena A, et al. Clinical drug-drug interactions: focus on venlafaxine. *Drug Metab Pers Ther* 2015;30:3–17.
10. Paslakis G, Gilles M, Deuschle M. Clinically relevant pharmacokinetic interaction between venlafaxine and bupropion. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:473–4.
11. Sangkuhl K, Stingl JC, Turpeinen M, et al. PharmGKB summary: venlafaxine pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2014;24:62–72.
12. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, et al. *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag GmbH, 2017.
13. Swen JJ, Nijenhuis M., de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2011;89: 662–73.

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen <sup>1</sup>	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik <sup>II</sup>
Duloxetin (Cymbalta)	Substrat von CYP1A2 Substrat von CYP2D6 Mittelstarker Inhibitor von CYP2D6	CYP1A2-Inhibitoren und -Induktoren CYP2D6-Inhibitoren	CHECK	Primärer Abbauweg ist über CYP1A2.	CYP2C19: Etwa 2–5% der Mitteleuropäer sind langsame Metabolisierer (Poor metabolizer; PM), bei Asiaten sind es 10–25%. Etwa 20% der Mittel- europäer und Afroamerikaner sind heterozygote oder homozygote Träger des CYP2C19*17-Allels und dadurch schnelle oder ultraschnelle Metabo- lisierer (Ultraprapid metabolizer; UM)
Milnacipran (Milianeurax)	Nicht relevant	Nicht bekannt			CYP2D6: 7–10% der Mitteleuropäer und Afroame- rikaner sind langsame Metabolisierer (Poor meta- bolizer; PM). Bei Asiaten sind es 1–2%. 1–10% der Mitteleuropäer sind ultraschnelle Metabolisierer (Ultraprapid metabolizer; UM), bei Nordafrikanern und Orientalen sind es 10–29%.
Venlafaxin (Trevilor)	Substrat von CYP2C19 Substrat von CYP2D6	CYP2C19-Inhibitoren und -Induktoren CYP2D6-Inhibitoren	CHECK	Primärer Abbauweg ist über CYP2D6 zum pharmakologisch äquivalent potenten Metaboliten O-Desmethyl-Venlafaxin. Substrat von P-Glykoprotein (P-gp).	



Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms unverzichtbar!



Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms zu empfehlen.



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



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>II</sup>. Eine pharmakologische Bewertung, beispielsweise hinsichtlich Wirksamkeit, Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, bleibt mit Ausnahmen (siehe Spalte „Bemerkungen“) unberücksichtigt.

Quellen: I: mediQ-Interaktionsprogramm, Haupt- und relevante Abbauwege (Stand 12/2017); II: Benkert O, et al. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 10. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2014; III: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wil: Infomed-Verlags AG, 2009.

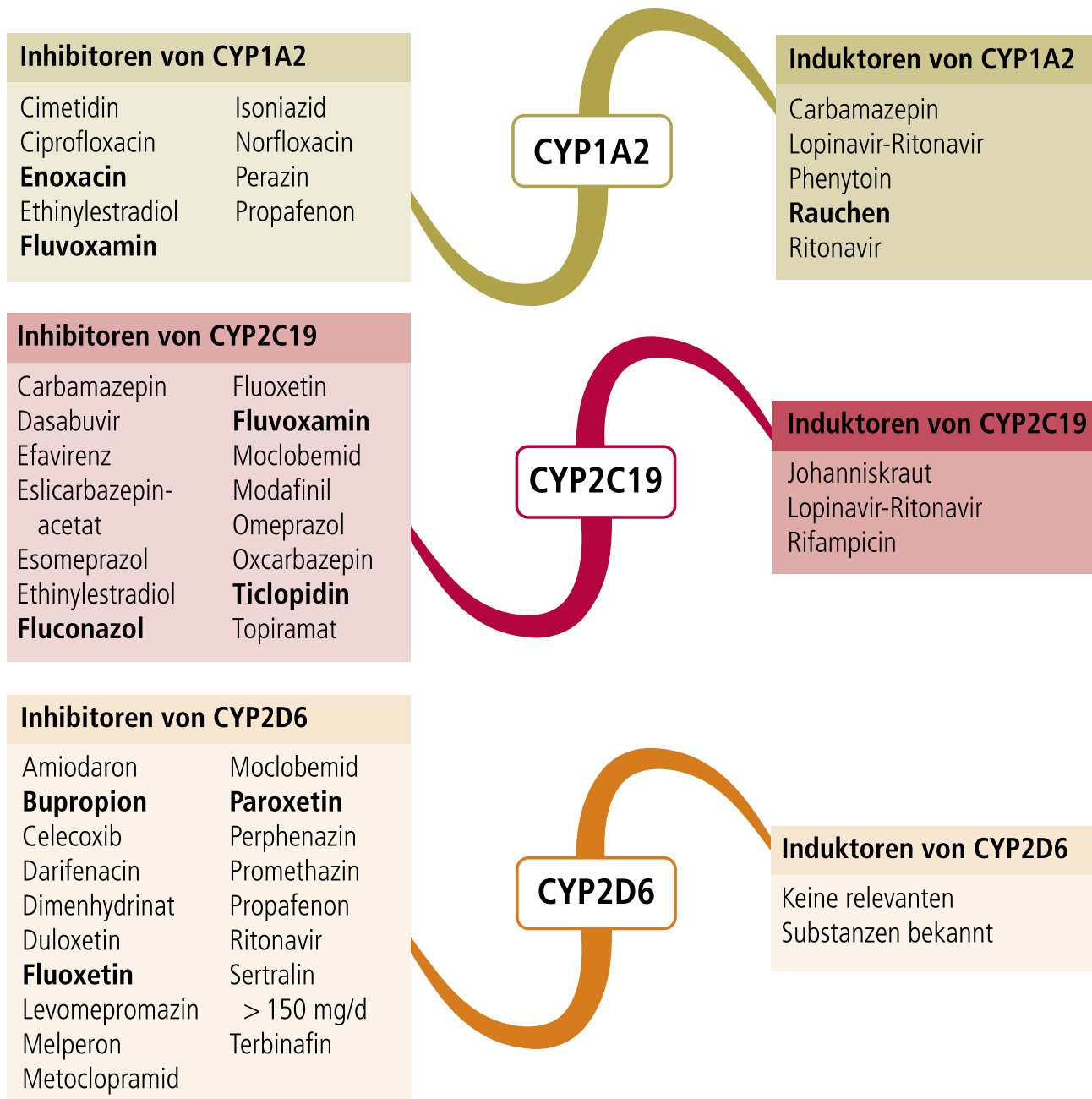


Abb. 2. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 und 2D6 (Stand: 12/2017) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]