

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial der trizyklischen Antidepressiva (TZA)

Hoger Petri, Bad Wildungen*

Für die Bewertung des pharmakokinetischen Interaktionspotenzials der trizyklischen Antidepressiva (TZA) ist die Affinität zu den beiden Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzymen 2C19 und 2D6 von maßgeblicher Bedeutung. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der Substanzen zu den Cytochrom-P450-Isoenzymen dargestellt.

Psychopharmakotherapie 2016;23:129–32.

Amitriptylin und Nortriptylin

Stellvertretend für die Stoffklasse der trizyklischen Antidepressiva (TZA) soll am Beispiel von Amitriptylin und Nortriptylin die Bedeutung der Phase-I-Reaktionen für das pharmakologische Wirkungsprofil dieser Arzneimittel veranschaulicht werden. Amitriptylin ist ein tertiäres Amin. Über CYP2D6 werden aus Amitriptylin in einer Hydroxylierungsreaktion im ZNS minderaktive Metabolite gebildet (Abb. 1) [7]. CYP2C19 katalysiert eine Demethylierungsreaktion, bei der mit Nortriptylin ein antidepressiv wirksamer Metabolit entsteht. Nortriptylin ist ein sekundäres Amin und wird wie seine Muttersub-

stanz über CYP2D6 abgebaut (Abb. 1). Amitriptylin besitzt vorwiegend eine serotonerge, Nortriptylin eher eine noradrenerge Aktivität [7]. Die Komedikation mit CYP2C19- und CYP2D6-Modulatoren (Abb. 2) beeinflusst das Verhältnis von Amitriptylin zu Nortriptylin: bei CYP2D6-Hemmern und CYP2C19-Induktoren zugunsten von Nortriptylin, bei CYP2C19-Hemmern und CYP2D6-Induktoren zugunsten von Amitriptylin. Je niedriger der Quotient, umso ausgeprägter kommt die noradrenerge Komponente zum Tragen, bei höherem Quotienten die serotonerge. Somit steigt bei Ersterem das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen, bei Letzterem das Risiko für serotoninbedingte Nebenwirkun-

gen einschließlich des Serotonin-Syndroms. Verglichen mit *Clomipramin* und *Imipramin* ist die serotonerge Potenz von Amitriptylin moderat [3, 10]. Amitriptylin ist kontraindiziert in Kombination mit Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern [1]. Unter besonderen Vorichtsmaßnahmen und enger klinischer Kontrolle ist es vertretbar, Amitriptylin wie auch *Doxepin*, *Nortriptylin* oder *Trimipramin* mit dem nichtselektiven, irreversiblen MAO-Hemmer *Tranylcypromin* zu kombinieren [3, 8]. Theoretische Erwägungen lassen einen Quotienten von Amitriptylin zu Nortriptylin über drei ungünstiger erscheinen, besonders bei hoher summarischer Konzentration aus Amitriptylin und Nortriptylin [8].

Ebenso werden für andere tertiäre TZA beim therapeutischen Drug-Monitoring die Plasmaspiegel der pharmakologisch aktiven, über CYP2C19 gebildeten sekundären Amine mitberücksichtigt: *Clomipramin* + *Norclomipramin*, *Do-*

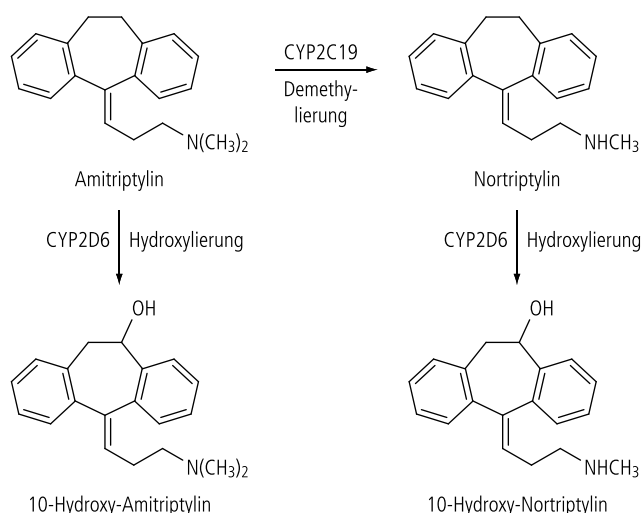


Abb. 1. Abbauwege von Amitriptylin und Nortriptylin [nach 7]

*Nachdruck aus *Krankenhauspharmazie* 2016;37:180–3.

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 trizyklischen Antidepressiva (TZA)

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ¹	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik ^{II}
Amitriptylin (Saroten) Amitriptylinoxid (Equilibrium)	Substrat von CYP2C19 Substrat von CYP2D6	CYP2C19-Inhibitoren und -Induktoren CYP2D6-Inhibitoren	CHECK	Nortriptylin ist der über CYP2C19 gebildete Metabolit	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 (Ultraprapid meta- bolizer; UM), bei Nordafrikanern und Orientalen sind es 10–29%.
Clomipramin (Anafranil)	Substrat von CYP1A2 Substrat von CYP2C19 Substrat von CYP2D6 Mittelstarker Inhibitor von CYP2D6	CYP1A2-Inhibitoren und -Induktoren CYP2C19-Inhibitoren und -Induktoren CYP2D6-Inhibitoren	CHECK	Starker Serotonin-Wieder- aufnahmehemmer	CYP2C19: Etwa 2–5% der Mitteleuropäer sind langsame Metabolisierer (Poor meta- bolizer, PM), bei Asiaten sind es 10–25%. Etwa 20% der Mitteleuropäer und Afroamerikaner sind heterozygote oder homozygote Träger des CYP2C19*17-Allels und dadurch schnelle oder ultraschnelle Metabolisierer (Ultraprapid metabolizer, UM).
Doxepin (Aponal)	Substrat von CYP2C9 Substrat von CYP2C19 Substrat von CYP2D6	CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren CYP2C19-Inhibitoren und -Induktoren CYP2D6-Inhibitoren	CHECK		
Imipramin (Tofranil)	Substrat von CYP2C19 Substrat von CYP2D6	CYP2C19-Inhibitoren und -Induktoren CYP2D6-Inhibitoren	CHECK	Desipramin ist der über CYP2C19 gebildete Metabolit	
Nortriptylin (Nortrilen)	Substrat von CYP2D6	CYP2D6-Inhibitoren	CHECK	Metabolit von Amitriptylin	
Trimipramin (Stargyl)	Substrat von CYP2C19 Substrat von CYP2D6	CYP2C19-Inhibitoren und -Induktoren CYP2D6-Inhibitoren	CHECK		

CHECK Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms zu empfehlen.

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^{III}. 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 4/2016); 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.

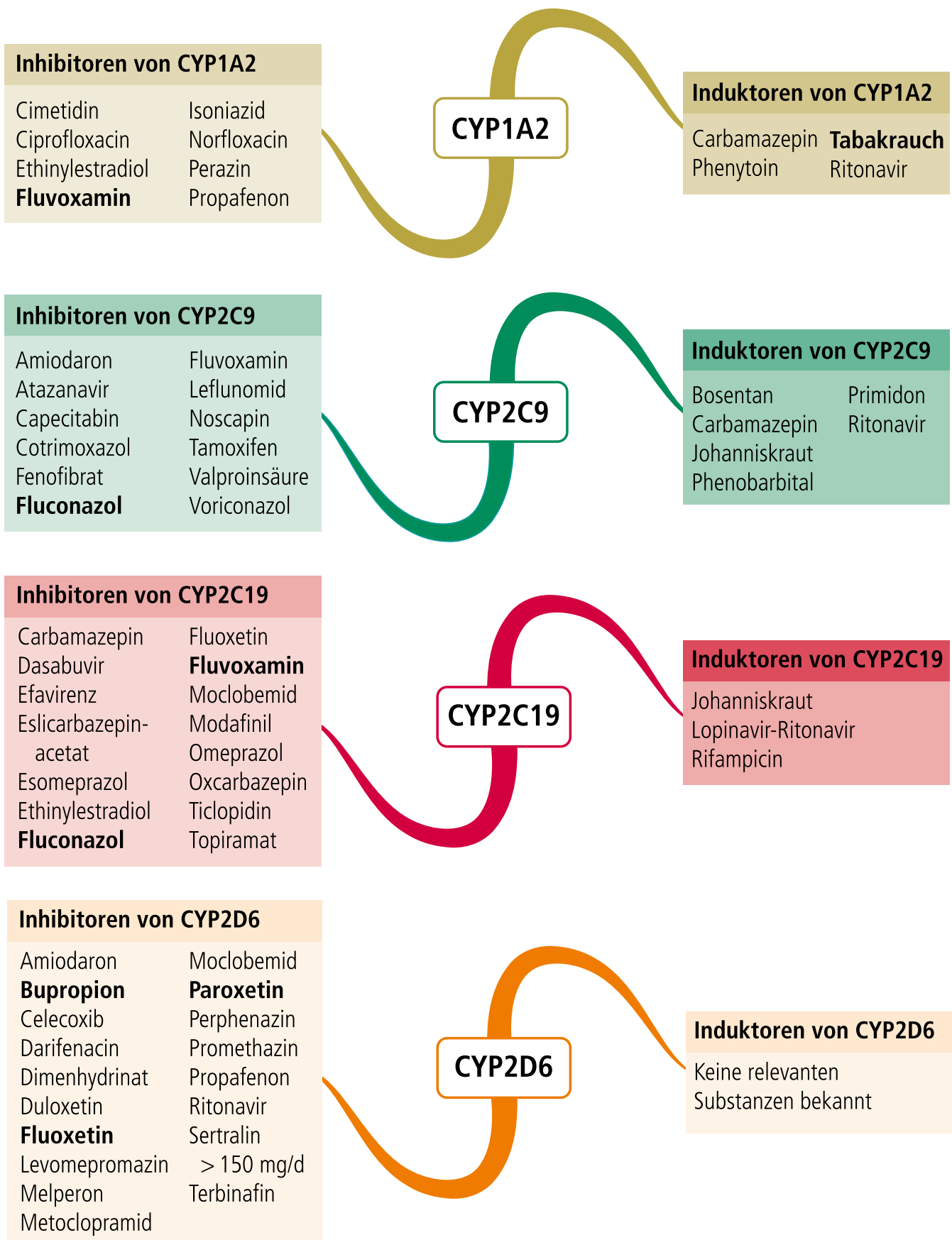


Abb. 2. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19 und 2D6 (Stand: 4/2016) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

xepin + Nordoxepin und Imipramin + Desipramin [6]. Trimipramin wird nach In-vitro-Rezeptorbindungsstudien als atypisches Trizyklikum angesehen [2]. Aber auch *Trimipramin* und sein Metabolit *Desmethytrimipramin*, ein sekundäres Amin, hemmen Serotonin- und Noradrenalintransporter, wodurch die antidepressive Wirksamkeit im Wesentlichen erklärt werden kann [4].

CYP2C19 und CYP2D6-Polymorphismus

Die polymorphen Isoenzyme CYP2C19 und CYP2D6 können Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit trizyklischen Antidepressiva beeinflussen [7]. Für ultraschnelle Metabolisierer von CYP2D6-Substraten (Ultrarapid metabolizer, UM) ist der Metabolismus der aktiven Verbindungen stark beschleunigt und es droht ein Therapieversagen. Bei langsamen Metabolisierern (Poor metabolizer, PM) ist der Abbau stark reduziert mit dem Risiko toxischer Plasmaspiegel. Bei Patienten mit einem UM- oder PM-Phänotyp für CYP2D6 sollte in der antidepressiven Therapie daher auf Trizyklika verzichtet und auf solche Antidepressiva ausgewichen werden, deren Metabolismus nicht klinisch relevant von CYP2D6 abhängt. Sollen sie dennoch angewandt werden, ist die Startdosis um 50% zu reduzieren und unter Kontrolle der Plasmaspiegel die Zieldosis zu steigern [7].

Für den CYP2C19-Phänotyp gelten mit Ausnahme des sekundären Amins

Nortriptylin analoge Empfehlungen. **Tabelle 1** enthält Angaben zur Pharmakogenetik der beiden Isoenzyme.

Zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen werden in der Regel niedrigere Wirkstoffstärken benötigt. Durch vorsichtiges Dosieren sind bei Patienten mit einem PM-Status von CYP2C19 oder CYP2D6 unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht sehr wahrscheinlich [7]. Bei schnellen Metabolisierern hingegen ist das Risiko für ein Therapieversagen erhöht und alternative Therapien sind zu erwägen, beispielsweise antikonvulsive Arzneimittel wie Gabapentin, die CYP-unabhängig abgebaut werden [7].

Bedeutung anderer CYP-Isoenzyme

CYP1A2 und CYP3A4 sind von untergeordneter Bedeutung für den Metabolismus der trizyklischen Antidepressiva [5, 9, 11, 12]. Die dosiskorrigierten Plasmaspiegel von *Doxepin* und *Nordoxepin* stiegen in einer Studie durch den CYP2C9-Hemmer Valproinsäure um das 2,24-Fache [13]. Eine Komedikation mit CYP2C9-Modulatoren ist im Einzelfall unter einer Doxepin-Therapie zu berücksichtigen.

Literatur

1. Fachinformation Saroten®. Stand: September 2013.
2. Fachinformation Stangyl®. Stand: Januar 2014.
3. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 2007;151:737–48.
4. Haenisch B, Hiemke C, Bönisch H. Inhibitory potencies of trimipramine and its main

metabolites at human monoamine and organic cation transporters. *Psychopharmacology* 2011;217:289–95.

5. Halling J, Weihe P, Brosen P. The CYP2D6 polymorphism in relation to the metabolism of amitriptyline and nortriptyline in the Faroese population. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:134–8.
6. 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.
7. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:402–8.
8. <http://www.raus-aus-dem-stimmungstief.de> (letzter Zugriff am 22. März 2016).
9. Ketter TA, Flockhart DA, Post RM, et al. The emerging role of cytochrome P4503A in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:387–98.
10. Laux G, Ulrich S. Tranylcypromin. *Psychopharmakotherapie*. 2006;13:130–41.
11. Rudorfer MV, Potter WZ. Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:373–409.
12. Shen WW. Cytochrome P450 monooxygenases and interactions of psychotropic drugs: a five-year update. *Int J Psychiatry Med* 1995;25:277–90.
13. Unterecker S, Reif A, Hempel S, et al. Interaction of valproic acid and the antidepressant drugs doxepin and venlafaxine: analysis of therapeutic drug monitoring data under naturalistic conditions. *International Clinical Psychopharmacology* 2014;29:206–11.