

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial der Stimulanzien und Nichtstimulanzien

Holger Petri, Bad Wildungen*

Psychostimulanzien und die Nichtstimulanzien Atomoxetin und Guanfacin können mit Enzymen des Cytochrom-P450(CYP)-Systems interagieren (Tab. 1). Hierdurch ergeben sich Risiken für klinisch relevante Wechselwirkungen.

Psychopharmakotherapie 2019;26:57–61.

Stimulanzien

Methylphenidat

Methylphenidat ist Mittel der ersten Wahl in der medikamentösen Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizits-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) [1]. Der Abbau erfolgt primär über die Carboxylesterase (CES) 1A1 vornehmlich zu pharmakologisch inaktiver Ritalinsäure [12, 20]. Zur großen interindividuellen Variabilität der Plasmaspiegel von Methylphenidat tragen Polymorphismen (SNP, single nucleotide polymorphisms) von CES1 bei [12, 19]. Es gibt Hinweise für arzneimittelbedingte Wechselwirkungen durch Hemmung des Enzyms CES1 [24]. Die klinische Bedeutung muss durch In-vivo-Studien jedoch erst noch evaluiert werden. Das Risiko für CYP-bedingte Wechselwirkungen ist vernachlässigbar.

Die D- und L-Enantiomere von Methylphenidat hemmen die Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A nicht in relevantem Ausmaß [6]. Dennoch wird aufgrund von Einzelfallberichten empfohlen, in Kombination mit Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ den INR-Wert zu überwachen. Dosisanpassungen nach Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Primidon) und einigen Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) bei Beginn oder Absetzen einer Methylphenidat-Therapie können erforderlich sein [6, 15].

Modafinil

Modafinil ist zugelassen in der Therapie Erwachsener mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie einhergeht [8]. Es werden zwei pharmakologisch unwirksame Metaboliten gebildet. Über Esterasen entsteht der Hauptmetabolit Modafinilsäure (40–50 % der Dosis), über CYP3A4 in geringem Ausmaß Modafinil-Sulfon [8, 16]. Somit könnten starke

CYP3A4-Modulatoren zu veränderten Plasmaspiegeln führen. Ergebnisse aus pharmakokinetischen Interaktionsstudien liegen nicht vor.

Modafinil kann selbst den Metabolismus anderer Arzneimittel modulieren. Der AUC(Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)-Wert des Testsubstrats Omeprazol (CYP2C19) erhöhte sich in einer Untersuchung durch Modafinil im Steady-State um 90 %, während die AUC des CYP3A4-Testsubstrats Midazolam um ein Drittel sank [18]. Der AUC-Wert von Triazolam, einem anderen CYP3A4-Substrat, verringerte sich in einer klinischen Studie um 57 % [17]. Somit ist Vorsicht geboten bei Kombination mit Arzneimitteln, deren Metabolismus klinisch relevant von CYP2C19 (z. B. Citalopram, Escitalopram) und CYP3A4 abhängig ist (z. B. Proteinkinase-Inhibitoren, selektive Immunsuppressiva).

Dexamfetamin und Lisdexamfetamin

Dexamfetamin ist das rechtsdrehende Enantiomer von Amphetamin, Lisdexamfetamin ist ein Prodrug von Dexamfetamin. Über CYP2D6 entsteht ein hydroxylierter Metabolit. Es ist nicht bekannt, wie sich CYP2D6-Inhibitoren auf die Dexamfetamin-Exposition auswirken. Nach Herstellerangaben gibt es keine Anhaltspunkte für einen Einfluss der Ethnie auf die Pharmakokinetik [4]. Da die Expression von CYP2D6 je nach Ethnie aber voneinander abweicht (Tab. 1), scheinen somit auch CYP-bedingte Interaktionen von untergeordneter Relevanz zu sein. Lisdexamfetamin verursacht in vitro keine relevanten Aktivitätsänderungen von Cytochrom-P450-Enzymen [10].

*Nachdruck aus Krankenhauspharmazie 2019;40:53–7.

Der Artikel wurde unter Einbeziehung von Diskussionsbeiträgen von Dr. Jörg Brüggemann, 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

Nichtstimulanzien

Atomoxetin

Atomoxetin ist ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Der Metabolismus erfolgt primär über das polymorph exprimierte Enzym CYP2D6 zum äquipotenten Metaboliten 4-Hydroxyatomoxetin. Dieser wird aber sogleich in einer Phase-II-Reaktion glucuronidiert (Abb. 1) und trägt daher nur unwesentlich zur klinischen Wirksamkeit bei [23].

Homozygote Träger von Allelen, die für funktionsunfähige Enzyme kodieren (Poor Metabolizer, PM), haben bis zu 10-fach höhere AUC-Werte von Atomoxetin als Extensive Metabolizer (EM) [7]. Folglich erhöhten in klinischen Studien starke CYP2D6-Inhibitoren (Abb. 2) die Bioverfügbarkeit von Atomoxetin bei Probanden mit EM-Status in einem ähnlichen Ausmaß. Bupropion führte zu durchschnittlich 5,1-fach, Paroxetin zu 5,8- bis 6,5-fach höheren Plasmaspiegeln [2, 21, 22]. In einer Studie mit homozygoten CYP2D6*10-Trägern (Intermediate Metabolizer; IM) stiegen die AUC-Werte von Atomoxetin um das 3-Fache [9]. Vermutlich führen moderate CYP2D6-Inhibitoren zu ähnlich hohen AUC-Steigerungen.

In Kombination mit potenten CYP2D6-Hemmern können daher ein langsames Aufsitrieren und eine geringere Erhaltungsdosis notwendig werden [7]. In der US-amerikanischen Fachinformation wird konkret empfohlen, die initiale Dosis nur bei ausbleibendem klinischen Ansprechen und guter Verträglichkeit nach einem Zeitraum von vier Wochen zu erhöhen [14]. Patienten mit schnellem Metabolisierungsstatus (Ultrarapid Metabolizer) zeigen eine beschleunigte Clearance von CYP2D6-Substraten. Zur Dosisanpassung gibt es jedoch keine Daten [3]. Klinisch relevante CYP2D6-Induktoren sind nicht bekannt.

Über das ebenfalls polymorph exprimierte Enzym CYP2C19 wird im Nebenweg (3–6% der Atomoxetin-Dosis) der pharmakologisch unwirksame Metabolit N-Desmethylatomoxetin gebildet (Abb. 1). In einer Studie hatte der CYP2C19-Polymorphismus einen Einfluss auf die Exposition von Atomoxetin [23]. Inwiefern hieraus klinische Konsequenzen besonders bei Kombination mit CYP2C19-Modulatoren erwachsen, ist nicht bekannt.

Guanfacin

Guanfacin ist ein selektiver Alpha_{2A}-Rezeptoragonist [5]. Sein Abbau erfolgt primär über CYP3A4 zu unwirksamen Metaboliten. Der starke CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol kann die AUC um das Dreifache erhöhen, der starke CYP3A4-Induktor Rifampicin um 70% senken [5]. Die über ein physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell gewonnenen Daten sprechen dafür, dass es auch in Kombination mit moderaten Modulatoren zu klinisch signifikanten AUC-Veränderungen kommen kann [11]. Daher wird in Kombination mit starken und moderaten CYP3A4-Inhibitoren (Abb. 2) eine Dosisreduktion von Guanfacin um 50% empfohlen. Mit starken

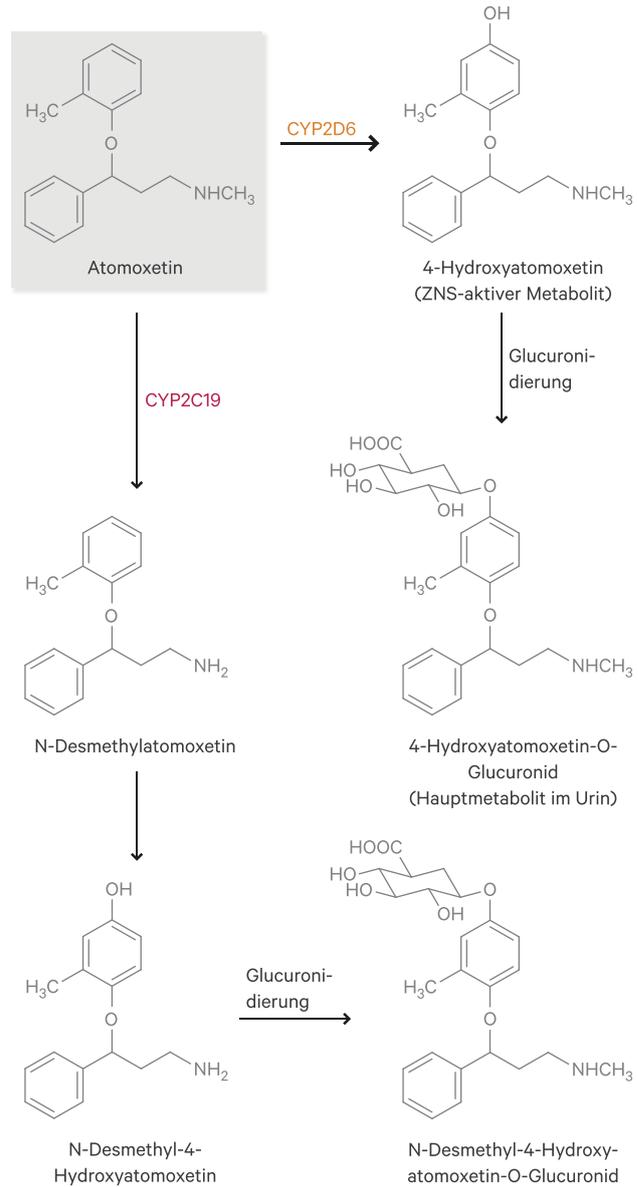


Abb. 1. Metabolismus von Atomoxetin (nach [23])

CYP3A4-Induktoren kann eine neue Dosistitration erwogen werden. Gemäß US-Fachinformation soll bei Komedikation mit starken und moderaten Induktoren (Abb. 2) die Dosis verdoppelt werden [13].

Literatur

1. Banaschewski T, Hohmann S, Millenet S, et al. Leitlinie „ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen“. Stand Mai 2017.
2. Belle DJ, Ernest CS, Sauer JM, et al. Effect of potent CYP2D6 inhibition by paroxetine on atomoxetine pharmacokinetics. J Clin Pharmacol 2002;11: 1219–27.
3. Dean L. Atomoxetine therapy and CYP2D6 genotype. Medical Genetics Summaries. September 2015.
4. Fachinformation Elvanse®. Stand: Oktober 2018.
5. Fachinformation Intuniv®. Stand: Oktober 2017.
6. Fachinformation Ritalin®. Stand: Mai 2018.
7. Fachinformation Strattera®. Stand: Juni 2015.
8. Fachinformation Vigil®. Stand: Dezember 2015.

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

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

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der Stimulanzien und Nichtstimulanzien

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ¹	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik ^{II}
Atomoxetin (Strattera)	Substrat von CYP2C19 Substrat von CYP2D6	CYP2C19-Inhibitoren und -Induktoren CYP2D6-Inhibitoren	CHECK	Primärer Abbauweg ist über CYP2D6.	CYP2C19: 2–5% der Mitteleuropäer und Afro- amerikaner sind Poor Metabolizer (PM), bei Asiaten sind es zwischen 12% und 23%. CYP2C19*17 ist eine Genvariante mit verstärkter enzymatischer Aktivität, die bei knapp 20% der Mitteleuropäer vorkommt. Homozygote Träger sind Ultrarapid Metabolizer (UM).
Dexamfetamin/ Lisdexamfetamin (Adderall, Elvanse)	Nicht relevant	Nicht bekannt		Lisdexamfetamin ist ein Prodrug von Dexamfetamin.	1–5% der Mitteleuropäer sind Ultrarapid Metabolizer (UM), bei Nordafrikanern und Orientalen sind es 10–29%.
Guanfacin (Intuniv)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK		Asiaten sind es 1–2%.
Methylphenidat (Ritalin)	Nicht relevant	Nicht bekannt		Abbau über Carboxylesterase 1 (CES1). Polymorphismen (SNP) des CES1-Gens können zur hohen interindividuellen Variabilität der Plasmaspiegel beitragen.	
Modafinil (Vigil)	Substrat von CYP3A4 Mittelstarker Inhibitor von CYP2C19 Mittelstarker Induktor von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK		



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^{III}. 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 12/2018); II: Benkert O, et al. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 12. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2019; III: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage. Wil: Informa-Verlags AG, 2009.

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

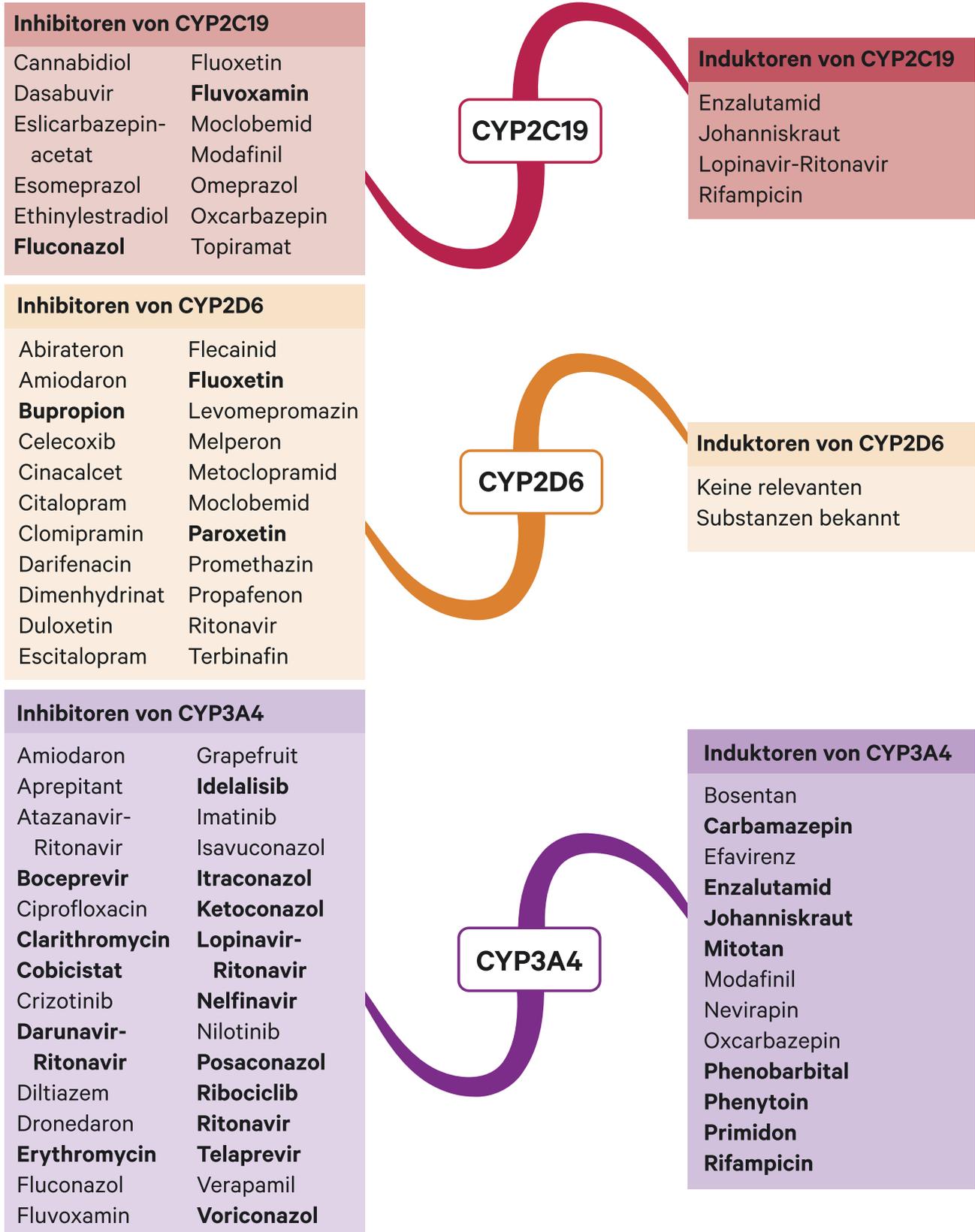


Abb. 2. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 2C19, 2D6 und 3A4 (Stand 12/2018) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

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