

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial der Fluorchinolone (Gyrasehemmer)

Holger Petri, Bad Wildungen*

Für die Bewertung des pharmakokinetischen Interaktionspotenzials der Fluorchinolone (Gyrasehemmer) sind deren modulierende Eigenschaften auf das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 1A2 von maßgeblicher Bedeutung. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten von fünf Fluorchinolonen zu Cytochrom-P450-Isoenzymen dargestellt.

Psychopharmakotherapie 2014;21:24–6.

Fluorchinolone (Gyrasehemmer) stellen kein Substrat der Cytochrom-P450-Isoenzyme dar. Sie unterscheiden sich aber in ihren modulierenden Eigenschaften auf das Isoenzym CYP1A2.

Mit 18,7 Mio. definierten Tagesdosen fielen 2012 auf *Ciprofloxacin* mehr als die Hälfte aller Verordnungen von Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone [11]. Ciprofloxacin ist ein moderater Inhibitor von CYP1A2 [2], obwohl die Fachinformation von Agomelatin die hemmende Potenz des Antibiotikums auf CYP1A2 als stark wertet [8]. (Diese inkonsistenten Angaben in den Fachinformationen sollten im Zuge des Aktionsplans 2008/2009 des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit [AMTS] in Deutschland behoben werden.)

Interaktionen mit CYP1A2-Substraten

Bei Substraten von CYP1A2, die primär über dieses Cytochrom-P450-Isoenzym metabolisiert werden oder die eine enge therapeutische Breite besitzen, steigen die Plasmaspiegel durch Hemmung von CYP1A2 in einem klinisch relevanten Maß und damit ist das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen erhöht. Aus diesem Grund darf Ciprofloxacin nicht gleichzeitig mit Agomelatin [8], Duloxetin [3] oder Tizanidin [6] angewendet werden. Ciprofloxacin verringert dosisabhängig die Clearance des Antipsychotikums Clozapin und seines aktiven Metabo-

liten N-Desmethylclozapin [10]. Plasmaspiegelkontrollen mit Dosisanpassung von Clozapin sind in Kombination mit Inhibitoren von CYP1A2 wie Ciprofloxacin dringend angeraten, da mit veränderten Plasmaspiegeln gerechnet werden muss [1]. Auch der hepatische Abbau von Theophyllin via CYP1A2 wird durch Ciprofloxacin gehemmt. In der Folge kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Theophyllin kommen. Gemäß Herstellerangabe werden in dieser Kombination eine Reduktion der empfohlenen Theophyllindosis auf maximal 60% sowie engmaschige Konzentrationsbestimmungen empfohlen [5].

Die beiden „Harnwegs-Fluorchinolone“ *Enoxacin* und *Norfloxacin* [11] hemmen ebenfalls CYP1A2 (Tab. 1). Die inhibitorische Potenz von Enoxacin ist dabei als stärker einzuschätzen als die von Ciprofloxacin, da es bei Patienten unter Theophyllin-Therapie kontraindiziert ist [4]. Für *Ofloxacin* und sein Enantiomer *Levofloxacin* gelten diesbezügliche Kontraindikationen oder Vorsichtsmaßnahmen bei gleichzeitiger Verordnung von CYP1A2-Substraten nicht. Diese beiden Fluorchinolone weisen nur schwach modulierende Eigenschaften auf.

Tabelle 1 enthält eine Auswahl an Arzneistoffen, deren Metabolismus in einem klinisch relevanten Maß abhängig ist von CYP1A2. Sie verschafft einen schnellen Überblick über potenzielle Kombinationspartner von Fluorchino-

lonen, die mit einem erhöhten Risiko für Wechselwirkungen auf Ebene von CYP1A2 einhergehen.

Moxifloxacin, das in erster Linie bei Atemwegsinfektionen eingesetzt wird, besitzt keine modulierenden Eigenschaften auf die Cytochrom-P450-Isoenzyme. Unter den Fluorchinolonen weist es das höchste Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung auf [9].

Resorptionsminderung durch Chelatkomplexbildung

Pharmakokinetische Wechselwirkungen der Fluorchinolone mit mehrwertigen Kationen wie *Eisen* und *Zink* durch verringerte Resorption infolge von Chelatkomplexbildung können dazu führen, dass die Plasmakonzentration des Antibiotikums unter die minimale Hemmkonzentration (MHK) fällt und daraus möglicherweise ein Therapieversagen resultiert [2]. Allerdings beeinflussen *Calcium* und *Milchprodukte* die Resorption von Levofloxacin nur minimal [7].


Die Komplexbildung mit Calcium ist zu berücksichtigen bei enteral ernähr-

* Nachdruck aus *Krankenhauspharmazie* 2014;35:16–8.

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 Fluorchinolone (Gyrasehemmer)

Substanz* (Beispiel für Handels- präparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ¹	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Interaktions- risiko	Bemerkungen	CYP1A2-Substrate (Beispiele)
Ciprofloxacin (Ciprobay)	<ul style="list-style-type: none"> Mittelstarker Inhibitor von CYP1A2 Mittelstarker Inhibitor von CYP3A4 	Nicht bekannt			Clozapin Coffein Duloxetin Lidocain Melatonin Olanzapin Rasagilin Riluzol Ropinirol Ropivacain Theophyllin Tizanidin Zolmitriptan
Enoxacin (Enoxor)	<ul style="list-style-type: none"> Starker Inhibitor von CYP1A2 	Nicht bekannt		„Harnwegs-Fluorchinolon“	
Levofloxacin (Tavanic)	Nicht relevant	Nicht bekannt			
Norfloxacin (Barazan)	<ul style="list-style-type: none"> Mittelstarker Inhibitor von CYP1A2 	Nicht bekannt		„Harnwegs-Fluorchinolon“	
Ofloxacin (Tarivid)	Nicht relevant	Nicht bekannt			

*Moxifloxacin (Avalox) besitzt keine modulierenden Wirkungen auf CYP450-Isoenzyme; Interaktionen mit CYP450-Modulatoren sind nicht bekannt^{III}.



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^I. 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 1/2013); II: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, WiI: Infomed-Verlags AG, 2009; III: Fachinformation Avalox®, Stand Mai 2012.

ten Patienten, denn Standardsondenkost enthält in etwa so viel Calcium wie Milch. Bei der Verabreichung von Ciprofloxacin über eine Ernährungs-sonde ist eine Erhöhung der Dosis zu erwägen und die Nahrungszufuhr sollte für mehrere Stunden sistieren [12], was unter Berücksichtigung der allgemein zweimal täglichen Dosierung von Ciprofloxacin insbesondere bei einem kontinuierlichen Ernährungsregime das verfügbare Zeitfenster deutlich verringert.

Literatur

1. Benkert O, et al. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 9. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2013.
2. Fachinformation Ciprobay®, Stand Dezember 2012.
3. Fachinformation Cymbalta®, Stand Oktober 2013.
4. Fachinformation Enoxor®, Stand Februar 2012.
5. Fachinformation Euphylong®, Stand November 2012.
6. Fachinformation Sirdalud®, Stand März 2012.
7. Fachinformation Tavanic®, Stand Mai 2013.
8. Fachinformation Valdoxan®, Stand April 2013.

9. <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/list-01.cfm> (Zugriff am 18.11.2013).
10. Raaska K, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylclozapine: a study in patients with schizophrenia. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56:585–9.
11. Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2013. Heidelberg: Springer, 2013.
12. Wohlt P, et al. Recommendations for the use of medications with continous enteral nutrition. Am J Health Syst Pharm 2009; 66:1458–67.

Termine

Kongresse · Symposien · Workshops

1. bis 4. März 2014

München

22nd European Congress of Psychiatry

Information:

www.epa-congress.org

19. bis 23. März 2014

Berlin

**30th International Congress of Clinical Neurophysiology
58th Annual Meeting of the German Society for Clinical Neurophysiology and Functional Imaging (DGKN)**

Information:

<http://www.iccn2014.de>

20. bis 21. März 2014

Köln

**PerMediCon 2014
Kongressmesse zur personalisierten Medizin**

Information:

<http://www.permedicon.de>

9. bis 12. April 2014

Magdeburg

8th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair

Information:

www.neurorepair-2014.de

26. April bis 3. Mai 2014

Philadelphia, P.A.

AAN 2014 (Annual Meeting of the American Academy of Neurology)

Information:

<http://www.aan.com/conferences/2014-annual-meeting/>

28. bis 30. April 2014

Berlin

ISAD 2014

Affective Disorders – Integrated Approaches for the 21st Century

Information:

<http://www.isadconference.com>

3. bis 7. Mai 2014

New York, NY (USA)

167th Annual Meeting of the American Psychiatric Society

Information:

<http://annualmeeting.psychiatry.org/>

4. bis 9. Mai 2014

Nizza (Frankreich)

STROKE 2014

(European Stroke Conference)

Information: www.eurostroke.org

14. bis 17. Mai 2014

Bonn

52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V.

Information:

www.epilepsie2014.de

22. bis 26. Juni 2014

Vancouver (Kanada)

29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology

Information:

<http://www.cinp2014.com>

14. bis 18. September 2014

Madrid (Spanien)

XVI. World Congress of Psychiatry

Information:

<http://www.wpamadrid2014.com>

15. bis 19. September 2014

München

87. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Neurowoche 2014

Information:

www.neurowoche2014.de

16. bis 18. Oktober 2014

Rom (Italien)

3rd International Congress on Borderline Personality Disorder and Allied Disorder

Information:

<http://borderline2014@cpo-hanser.de>

14. bis 18. Juni 2015

Athen (Griechenland)

12th World Congress of Biological Psychiatry

Information:

<http://www.wfsbp-congress.org>

Diese und weitere Veranstaltungstermine auch unter <http://www.ppt-online.de>