

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial der Makrolide

Holger Petri, Bad Wildungen*

Für die Bewertung des pharmakokinetischen Interaktionspotentials der Makrolide ist die Affinität zum Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4 von maßgeblicher Bedeutung. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten von vier Makroliden gegenüber CYP3A4 dargestellt.

Psychopharmakotherapie 2014;21:69–71.

Substrate von CYP3A4

Die beiden Makrolid-Antibiotika *Clarithromycin* und *Erythromycin* werden überwiegend über das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4 biotransformiert (Tab. 1). Folglich sind Wechselwirkungen mit Modulatoren dieses Isoenzymen möglich. Gemäß der Fachinformation von *Clarithromycin* ist bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Induktoren (Abb. 1) Vorsicht geboten, da es zu subtherapeutischen *Clarithromycin*-Spiegeln mit der Gefahr des Therapieversagens kommen kann [3]. Mit 14-OH-*Clarithromycin* entsteht zwar ein aktiver Metabolit, die biologische Aktivität unterscheidet sich aber von der Muttersubstanz. Es sollte daher – insbesondere in der Monotherapie – im Einzelfall geprüft werden, ob der beabsichtigte Therapieerfolg dadurch beeinträchtigt sein könnte. Bei der *Helicobacter-pylori*-Eradikationstherapie empfiehlt sich eine Kontrolle der Plasmaspiegel.

In der Fachinformation von *Erythromycin* findet sich kein Hinweis auf ein mögliches Therapieversagen bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Induktoren. Auch bei der Metabolisierung von *Erythromycin* über CYP3A4 wird ein biologisch aktiver Metabolit gebildet, der aber weniger als 20% der antimikrobiellen Wirkung der Muttersubstanz besitzt [2].

In Kombination mit dem starken CYP3A4-Hemmer *Ritonavir* (Abb. 1) braucht die Dosis von *Clarithromycin* aufgrund der therapeutischen Breite bei

Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht angepasst zu werden. Bei eingeschränkter Nierenleistung wird in Abhängigkeit der Creatinin-Clearance eine Dosisreduktion um bis zu 75% empfohlen [3]. Ähnliche Vorsichtsmaßnahmen sollten daher bei Verwendung anderer starker CYP3A4-Inhibitoren in Betracht gezogen werden.

Analoge Angaben fehlen für *Erythromycin*. Lediglich eine Hemmung des *Erythromycin*-Abbaus bei gleichzeitiger Anwendung mit Wirkstoffen wie *Ritonavir* wird erwähnt [2].

Demgegenüber sind für *Azithromycin*, das hauptsächlich unverändert über die Galle ausgeschieden wird, und *Roxithromycin*, das zu etwa 35% in der Leber metabolisiert wird, bei Komedikation mit CYP3A4-Modulatoren keine wesentlichen pharmakokinetischen Interaktionen zu erwarten [5, 7].

Hemmung von CYP3A4

Clarithromycin und *Erythromycin* inhibieren CYP3A4 in einem klinisch relevanten Maß (Tab. 1). Während die CYP3A4-Inhibition durch *Clarithromycin* gemeinhin als stark betrachtet wird, sind einzelnen Fachinformationen unterschiedliche Einstufungen der hemmenden Potenz von *Erythromycin* zu entnehmen [1, 6]. Aufschlussreich ist an dieser Stelle die Fachinformation von *Ivabradin*. Die Substanz wird ausschließlich über CYP3A4 metabolisiert. Es gilt eine Kontraindikation mit starken CYP3A4-Hemmern, worunter *Erythromycin per os* aufgeführt wird

[4]. Hintergrund hierfür ist, dass per os eingenommenes *Erythromycin* nach Resorption über das Pfortadersystem in signifikant höherer Konzentration als bei der i.v.-Applikation die Leber erreicht und dadurch eine stärkere Hemmung von CYP3A4 angenommen wird. Von *Azithromycin* wird keine CYP-Hemmung erwartet [7]. Auch das Risiko bei *Roxithromycin* ist als gering anzusehen, da es ein relativ schwacher CYP3A4-Inhibitor ist [5].

Table 1 enthält eine Auswahl an Arzneistoffen, deren Metabolismus wesentlich von CYP3A4 abhängt und bei denen eine Abbauehemmung das Risiko toxischer Plasmaspiegel in sich birgt.

Als Beispiel seien hier die Calciumkanalblocker erwähnt. In einer kürzlich veröffentlichten Erhebung führte die Doppelverordnung mit *Clarithromycin*, das 2012 mit 17,7 Mio. definierten Tagesdosen (DDD) unter den Makroliden am meisten verschrieben wurde [10], bei Hypertonikern verglichen mit *Azithromycin* zu häufigeren Krankenhauseinweisungen wegen akuten Nierenversagens. Überdies waren die Rate an Hospitalisierungen wegen

* Nachdruck aus *Krankenhauspharmazie* 2014;35:85–7.

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 Makrolide

| Substanz* (Beispiel für Handelspräparat) | CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ¹ | Interaktion durch CYP450-Modulatoren | Interaktionsrisiko | Bemerkungen | CYP3A4-Substrate (Beispiele) |
|---|--|--------------------------------------|---|--|---|
| Azithromycin (Zithromax) | Nicht relevant | Nicht bekannt |  | | Antineoplastische Mittel: Axitinib, Cabazitaxel, Cyclophosphamid, Dasatinib, Docetaxel, Erlotinib, Imatinib, Lapatinib, Sunitinib, Temsirolimus, Thiotepa, Trabectedin, Vinblastin, Vincristin, Vinflunin, Vinorelbin Antivirale: Atazanavir, Boceprevir, Fosamprenavir, Indinavir, Itraconazol, Ritonavir Blut-, Herz- und Kreislaufmittel: Amiodaron, Amlodipin, Apixaban, Atorvastatin, Digoxin, Diltiazem, Dronedaron, Eplerenon, Felodipin, Ivabradin, Lercanidipin, Lovastatin, Nifedipin, Nitrendipin, Phenprocoumon, Ranolazin, Rivaroxaban, Simvastatin, Verapamil Immunsuppressiva: Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus Urologika: Alfuzosin, Darifenacin, Fesoterodin, Sildenafil, Solifenacin, Tadalafil, Tamsulosin, Tolterodin, Vardenafil ZNS-Mittel: Alprazolam, Buprenorphin, Carbamazepin, Donepezil, Eletriptan, Fentanyl, Midazolam, Oxycodon, Pimozid, Quetiapin, Triazolam Weitere: Cilostazol, Colchicin, Domperidon, Estrogene, Tolvaptan |
| Clarithromycin (Klacid) | <ul style="list-style-type: none"> Substrat von CYP3A4 Starker Hemmer von CYP3A4 | CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren |  | Einziges Makrolid, das für die Helicobacter-pylori-Eradikationstherapie zugelassen ist | |
| Erythromycin (Erythrocin) | <ul style="list-style-type: none"> Substrat von CYP3A4 Starker Hemmer von CYP3A4 | CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren |  | | |
| Roxithromycin (Rulid) | Nicht relevant | Nicht relevant |  | | |

*Telithromycin (Ketek) ist ein Ketolid und strukturverwandt mit den Makroliden. Es ist ein Substrat und mittelstarker Hemmer von CYP3A4. Gemäß Arzneiverordnungs-Report 2013 wurde durch Telithromycin kein nennenswerter Umsatz erzielt [10].



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 vermittelt¹. Eine pharmakologische Bewertung, beispielsweise hinsichtlich Wirksamkeit, Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, bleibt mit Ausnahmen (siehe Spalte „Bemerkungen“) unberücksichtigt.

Quellen:

1: medIQ-Interaktionsprogramm, Haupt- und relevante Abbauege (Stand 02./2014); Il: Masche U, et al. Zytochrome und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wil: Infomed-Verlags AG, 2009.

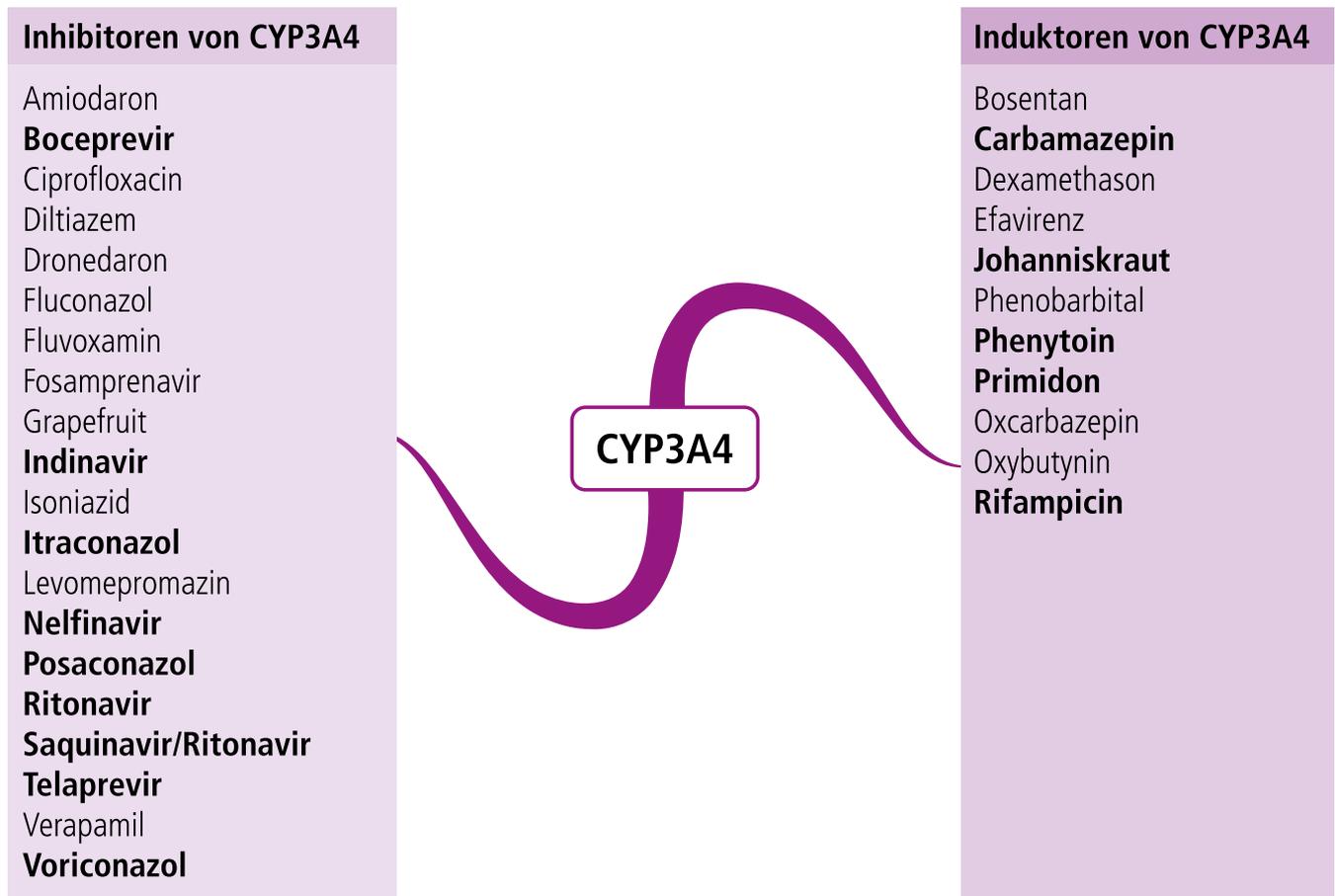


Abb. 1. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 3A4 (Stand: 02/2014) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

starker Blutdruckabfälle und die Gesamtsterblichkeit erhöht [8]. Soll bei Patienten, die CYP3A4-Substrate mit einem engen therapeutischen Index erhalten, eine Helicobacter-pylori-Eradikationstherapie durchgeführt werden und die Behandlung kann nicht sistieren, sind Clarithromycin-freie Therapieschemata in Erwägung zu ziehen.

QT_c-Intervallverlängerung und Torsades de Pointes

Die besprochenen Makrolid-Antibiotika verlängern das QT_c-Intervall mit der Gefahr lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien (Torsades de Pointes, TdP). Das Risiko steigt mit der Wirkstoffkonzentration sowie Komedikation mit ebenfalls repolarisationsverlängernder oder den Arzneimittelmetabolismus hemmender Wirkung. Azithromycin,

Clarithromycin und Erythromycin haben ein hohes, Roxithromycin ein mittleres Potenzial zur QT_c-Verlängerung [9]. Bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie: Alter >65 Jahre, weibliches Geschlecht, myokardiale Hypertrophie, kongenitales QT-Syndrom, Bradykardien und Elektrolytstörungen sollte vor Verschreiben eines Makrolids eine strenge Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt und die Anwendung durch engmaschige EKG- und Elektrolytkontrollen überwacht werden [11].

Literatur

1. Fachinformation Detrusitol®. Stand Februar 2010.
2. Fachinformation Erythromycin-ratiopharm®. Stand April 2008.
3. Fachinformation Klacid®. Stand Oktober 2012.
4. Fachinformation Procoralan®. Stand Oktober 2012.

5. Fachinformation Roxi Aristo®. Stand April 2013.
6. Fachinformation Toviaz®. Stand Oktober 2012.
7. Fachinformation Zithromax®. Stand August 2013.
8. Garg AX, et al. Calcium-channel blocker–clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. JAMA 2013;310:2544–53.
9. <http://crediblemeds.org/healthcare-providers/drug-list> (Zugriff am 06.02.2014).
10. Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2013. Heidelberg: Springer Verlag, 2013.
11. Wenzel-Seifert K, et al. Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von Psychopharmaka. Pathophysiologie und Risikominimierung. Psychopharmakotherapie 2013;20:148–57.