

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial der Dopaminagonisten

Holger Petri, Bad Wildungen*

Für das pharmakokinetische Interaktionspotenzial der Ergot-Dopaminagonisten ist das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4 von maßgeblicher Bedeutung. Bei den nichtergolinen Arzneistoffen ist CYP1A2 für den Metabolismus von Ropinirol von klinischer Relevanz. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der Substanzen zu den beiden Cytochrom-P450-Isoenzymen dargestellt.

Psychopharmakotherapie 2016;23:212–4.

Ergot-Dopaminagonisten

Die Dopaminagonisten *Bromocriptin*, *Cabergolin*, *Dihydroergocryptin* (DHEC) und *Pergolid* sind von Ergotalkaloiden abgeleitete Arzneistoffe. Mutterkornalkaloide wie *Codergocrin* und *Ergotamin* werden primär über CYP3A4 abgebaut [3, 10]. Interaktionen der ergolinen Dopaminagonisten sind demnach mit CYP3A4-Modulatoren zu erwarten [14]. Das Antibiotikum Erythromycin als potenter CYP3A4-Inhibitor (**Abb. 1**) steigerte bei Probanden die pharmakokinetischen Kenngrößen von DHEC. Die maximale Plasmakonzentration C_{\max} und die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) erhöhten sich um das 9,5- bzw. 16,5-Fache [4]. Makrolidantibiotika wie beispielsweise Erythromycin sollten daher nicht mit DHEC zusammen gegeben werden [8]. Erythromycin steigert die Exposition von Bromocriptin um 268% [17]. Hierfür verantwortlich sind neben der CYP3A4-Hemmung auch inhibitorische Effekte des Makrolids auf die Transportproteine P-Glykoprotein (P-gp) und Organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1), deren Substrat Bromocriptin ist [15, 20]. Der Einfluss von CYP3A4 auf den Abbau von Cabergolin ist vergleichsweise gering [5]. Der starke CYP3A4-Hemmer Clarithromycin steigerte in einer Studie die Exposition des Dopaminagonisten

bei Probanden um das 2,6-Fache und bei Parkinsonpatienten um das 1,7-Fache [16]. Cabergolin ist ein Substrat des Effluxtransporters P-gp [2]. Clarithromycin ist ein starker Hemmer von P-gp [7, 12]. Die Autoren der Studie messen der Wechselwirkung mit P-gp einen höheren Anteil am Anstieg der Exposition bei als der mit CYP3A4 [16]. Die Makrolidantibiotika haben ein unterschiedlich starkes Potenzial, CYP3A4 und P-gp zu hemmen [12, 18]. Sollte die Anwendung eines Makrolids bei Patienten unter Bromocriptin-, Cabergolin- und DHEC-Therapie notwendig sein, bergen Azithromycin und Roxithromycin das geringste Risiko für pharmakokinetische Interaktionen. Pergolid ist ein Ergotamin-Derivat [11]. Gemäß In-vitro-Daten ist CYP3A4 am Metabolismus von Pergolid beteiligt [1]. Welche klinischen Konsequenzen sich hieraus ergeben können, ist durch In-vivo-Studien nicht näher untersucht worden.

Ergoline Dopaminagonisten wie Bromocriptin, Cabergolin und Pergolid dürfen in der Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms nur eingesetzt werden, wenn eine Therapie mit einem nichtergolinen Dopaminagonisten nicht oder nicht ausreichend wirksam ist, oder nicht vertragen wird. Grund für diese Anwendungsbeschränkung sind mögliche dosisabhängige

fibrotische Veränderungen an Herz, Retroperitoneum und Lunge [6].

Bromocriptin und Cabergolin finden hauptsächlich als Prolactinhemmer zur Therapie endokrinologischer Erkrankungen Verwendung [19].

Non-Ergot-Dopaminagonisten

Unter den Non-Ergot-Dopaminagonisten Piribedil, Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin sind einzig bei Ropinirol CYP-bedingte Wechselwirkungen von klinischer Relevanz möglich [1, 9]. Ropinirol ist Substrat von CYP1A2. Ropinirol-behandelte Parkinson-Patienten, die den CYP1A2-Hemmer Ciprofloxacin (**Abb. 1**) einnahmen, hatten in einer klinischen Studie um 60% höhere maximale Plasmaspiegel und um 84% höhere AUC-Werte [13]. Durch Rauchen wird die Bildung von CYP1A2 induziert mit der Folge einer erhöhten Clearance von CYP1A2-Substraten. Sollten mit Ropinirol gut eingestell-

*Nachdruck aus *Krankenhauspharmazie* 2016;37:409–11.

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 Dopaminagonisten

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ¹	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen
Bromocriptin (Pravidel)	Substrat von CYP3A4 Mittelstarker Inhibitor von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK	Mittel der zweiten Wahl zur Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms
Cabergolin, Pergolid (Cabaseril, Parkotil)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK	Mittel der zweiten Wahl zur Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms
Dihydroergocryptin (Almirid-Cripar)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK	
Piribedil, Pramipexol, Rotigotin (Clarium, Sifrol, Neupro)	Nicht bekannt	Nicht bekannt		
Ropinirol (Requip)	Substrat von CYP1A2	CYP1A2-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK	



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 Abbauewege (Stand 8/2016); II: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage
Wli: Informed-Verlags AG, 2009.

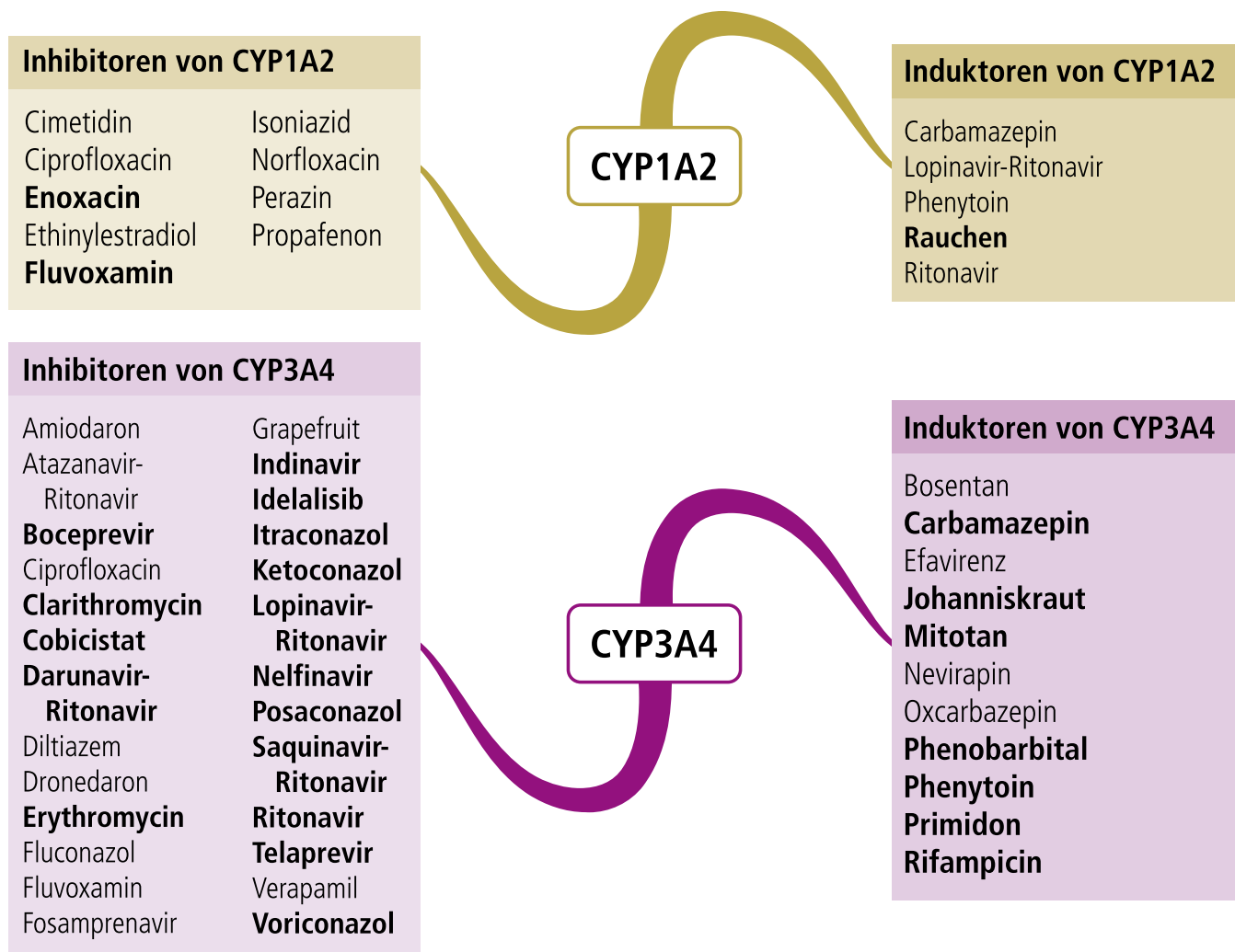


Abb. 1. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 1A2 und 3A4 (Stand: 8/2016) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

te Patienten das Rauchen einstellen, ist mit vermehrten dopamininduzierten Nebenwirkungen zu rechnen und eine Dosisreduktion kann notwendig werden [1, 13].

Literatur

- Agúndez JA, García-Martín E, Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ. Anti-Parkinson's disease drugs and pharmacogenetic considerations. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013;9:859–74.
- Athanasoulia AP, Sievers C, Ising M, et al. Polymorphisms of the drug transporter gene ABCB1 predict side effects of treatment with cabergoline in patients with PRL adenomas. Eur J Endocrinol 2012;167:327–35.
- Blanche P, Rigolet A, Gombert B, et al. Ergotism related to a single dose of ergotamine tartrate in an AIDS patient treated with ritonavir. Postgrad Med J 1999;75:546–7.
- De Mey C, Althaus M, Ezan E, Retzow A. Erythromycin increases plasma concentrations of alpha-dihydroergocryptine in humans. Clin Pharmacol Ther 2001;70:142–8.
- Del Dotto P, Bonuccelli U. Clinical pharmacokinetics of cabergoline. Clin Pharmacokinetic 2003;42:633–45.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom, Langversion 2. Aktualisierung 2016. AWMF-Register-Nummer:030–010.
- Ebert S, Renner B, Neubert A, et al. Role of P-glycoprotein inhibition for drug interactions. Clin Pharmacokinetic 2007;46:1039–49.
- Fachinformation Almirid-Cripar®. Stand: Mai 2014.
- Fachinformation Clarium®. Stand: Oktober 2015.
- Fachinformation Hydergin forte. Stand: Februar 2016.
- Fachinformation Pergolid-neuraxpharm®. Stand: Dezember 2013.
- Hughes J, Crowe A. Inhibition of P-glycoprotein mediated efflux of digoxin and its metabolites by macrolide antibiotics. J Pharmacol Sci 2010;113:315–24.
- Kaye CM, Nicholls B. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. Clin Pharmacokinetic 2000;39:243–54.
- Kvernmo, T, Härter S, Bürger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. Clin Ther 2006;28:1065–78.
- Lu WJ, Huang K, Lai ML, Huang JD. Erythromycin alters the pharmacokinetics of bromocriptine by inhibition of organic anion transporting polypeptide C-mediated uptake. Clin Pharmacol Ther 2006;80:421–2.
- Nakatsuka A, Nagai M, Yabe H, et al. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics of cabergoline in healthy controls and in patients with parkinson's disease. J Pharmacol Sci 2006;100:59–64.
- Nelson MV, Berchou RC, Kareti D, LeWitt PA. Pharmacokinetic evaluation of erythromycin and caffeine administered with bromocriptine. Clin Pharmacol Ther 1990;47:694–7.
- Petri H. Das Interaktionspotenzial der Makrolide. Krankenhauspharmazie 2014;35:85–7.
- Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2015. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2015.
- Vautier S, Lacomblez L, Chacun H, et al. Interactions between the dopamine agonist, bromocriptine and the efflux protein, P-glycoprotein at the blood-brain barrier in the mouse. Eur J Pharm Sic 2006;27:167–74.