

# Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: Kleiner Aufwand, große Wirkung

## Das Interaktionspotenzial der Antiestrogene

Holger Petri, Bad Wildungen\*

Antiestrogene sollen das Wachstum hormonempfindlicher Tumorzellen stoppen. Die Aromatasehemmer Anastrozol, Exemestan und Letrozol reduzieren die Estrogenproduktion durch Hemmung der Aromatase. Tamoxifen ist ein Estrogenrezeptorantagonist. Als Prodrug wird Tamoxifen über den hepatischen Metabolismus durch Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyme pharmakologisch wirksam und ist damit sensibel für Arzneimittelwechselwirkungen. Zu potenziellen pharmakokinetischen Wechselwirkungen der Aromatasehemmer existieren nur wenig klinische Daten. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der Antiestrogene zu den CYP-Enzymen dargestellt.

*Psychopharmakotherapie* 2017;24:73–6.

### Aromatasehemmer

*Anastrozol* und *Exemestan* sind steroidale Aromatasehemmer. In-vitro-Untersuchungen zufolge wird Anastrozol primär über CYP3A4 zum inaktiven Metaboliten Hydroxyanastrozol und weiter über die Uridin-5'-diphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 abgebaut. Welche klinischen Konsequenzen sich hieraus in Kombination mit potenten CYP3A4-Modulatoren ergeben, ist erst noch durch klinische Studien zu untersuchen [7]. Exemestan wird oxidativ über CYP3A4 zu 6-Hydroxymethylexemestan und über Aldoketoreduktasen zu 17-Hydroxexemestan reduziert. Während der starke CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol keine bedeutende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Exemestan hat, sinkt die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) unter dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin um 54%. Nach Herstellerangaben kann ein Verlust der Wirksamkeit auch in Kombination mit anderen starken CYP3A4-Induktoren (**Abb. 1**) nicht ausgeschlossen werden und die US-amerikanische Fachinformation empfiehlt eine Dosisverdopplung [5, 10].

*Letrozol* wird in vitro über CYP2A6 und 3A4 abgebaut. In vivo hängt der Metabolismus aber wesentlich von der Funktionalität des polymorphen Isoenzym CYP2A6 ab [3]. Patienten mit einem Poor-Metabolizer-Status haben durchschnittlich 2-fach höhere Talspiegel verglichen mit Patienten mit zwei funktionsfähigen Allelen [9]. Hingegen haben Patienten mit einem oder zwei Allelvarianten, die für CYP2A6-Enzyme mit erhöhter Aktivität kodieren, 84,3% bzw. 44,8% der Estrogenwerte von Frauen mit normaler Enzymaktivität [12]. Carbamazepin ist ein CYP2A6-Induktor [13]. Eine Erniedrigung der Letrozol-Plasmaspiegel ist in Kombination mit dem Antikonvulsivum zu erwarten.

Zusammenfassend sind valide Daten zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen auch in Hinsicht harter Endpunkte rar. Im Einzelfall ist zu erwägen, die Estrogen-Spiegel zu messen und ggf. auf einen Aromatasehemmer mit einem anderen Stoffwechselweg zu wechseln.

### Tamoxifen

Tamoxifen wird als Prodrug über hepatische Cytochrom-P450(CYP)-Isoen-

zyme zu wirksamen Metaboliten bioaktiviert. Von diesen ist Endoxifen der wichtigste für die klinische Wirksamkeit des Antiestrogens. Endoxifen hat eine etwa 100-fach höhere Affinität zum Estrogenrezeptor als Tamoxifen und erreicht unter den aktiven Metaboliten die höchsten Plasmaspiegel. In zwei Schritten wird Endoxifen aus Tamoxifen gebildet. Vorrangig über CYP3A4 entsteht N-Desmethyl-Tamoxifen, das weiter über CYP2D6 zu Endoxifen verstoffwechselt wird. Es existieren zahlreiche weitere Abbauwege [1].

Vasomotorische Symptome der Wechseljahre können durch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) gelindert werden. Patientinnen unter

\*Nachdruck aus *Krankenhauspharmazie* 2017;38:152–5.

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 Antiestrogene

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen <sup>I</sup>	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Interaktions- risiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik <sup>II</sup>
Anastrozol (Arimidex)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		CYP3A4-Inhibitoren haben keine klinische Relevanz	
Exemestan (Atromasin)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Induktoren		Es sind nur wenige CYP2A6- Modulatoren bekannt. Carbamazepin ist ein CYP2A6-Induktor	
Letrozol (Femara)	Substrat von CYP2A6	CYP2A6-Inhibitoren und -Induktoren			
Tamoxifen (Nolvadex)	Substrat von CYP2D6 Substrat von CYP3A4	CYP2D6-Inhibitoren  CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		Starke CYP2D6-Inhibitoren sind unter Tamoxifen- Therapie zu meiden	CYP2D6: 7–10 % der Mitteleuropäer und Afroamerikaner sind langsame Metabolisie- rer (Poor metabolizer; PM). Bei Asiaten sind es 1–2%. 1–10% der Mitteleuropäer sind ultraschnelle Metabolisierer (Ultrarapid metabolizer; UM), bei Nordafrikanern und Orientalen sind es 10–29%.

 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<sup>III</sup>. 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 2/2017); 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.

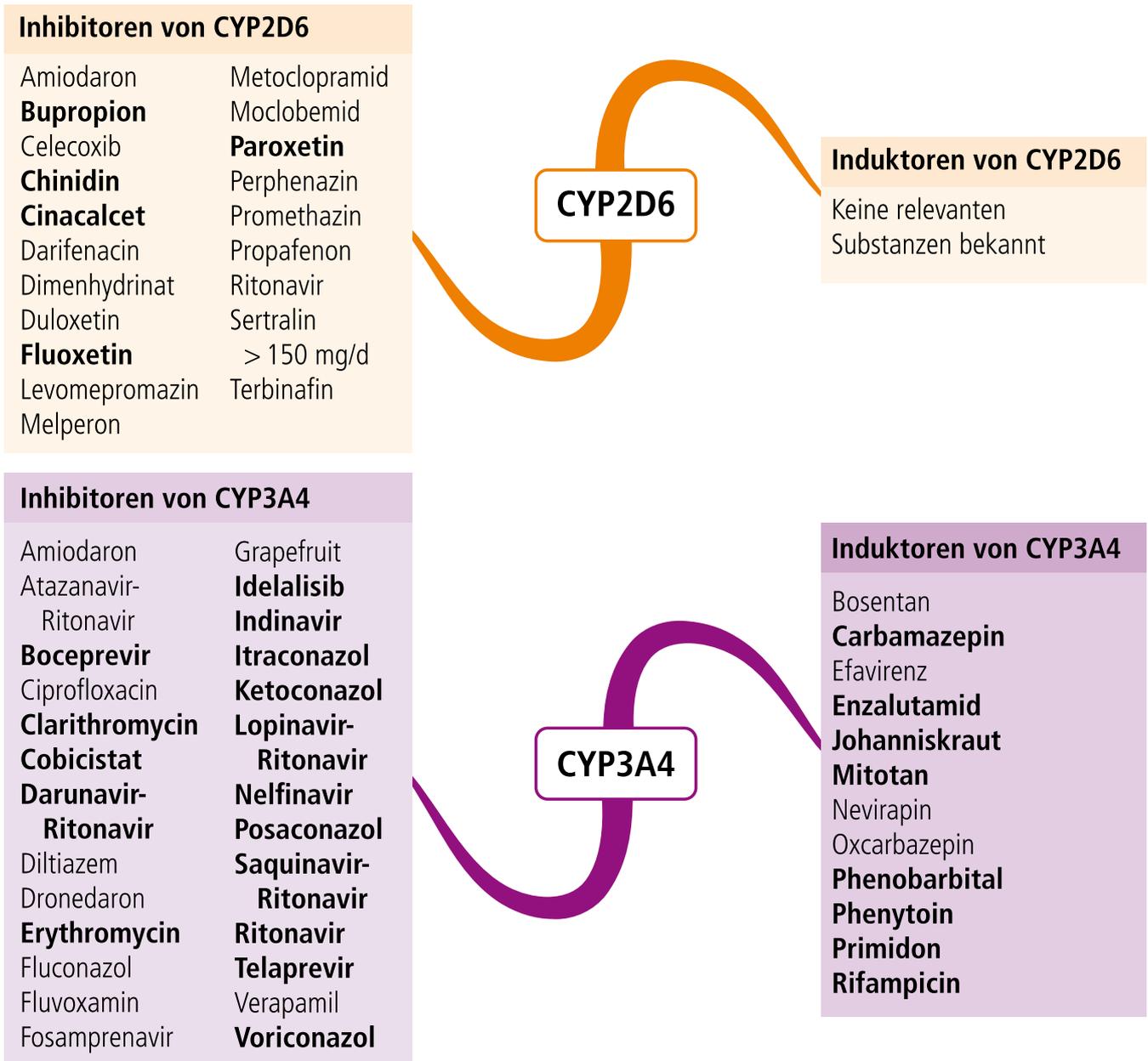


Abb. 1. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 2D6 und 3A4 (Stand: 2/2017) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

Tamoxifentherapie wurden zur Behandlung von Hitzewallungen daher über Jahre SSRI-Antidepressiva wie Paroxetin verordnet. Paroxetin hemmt irreversibel CYP2D6 und konsekutiv wird die Bildung von Endoxifen aus Tamoxifen stark reduziert. Gemäß einer kanadischen Kohortenstudie führte die gleichzeitige Verabreichung von Tamoxifen mit Paroxetin zu einer Erhöhung der Brustkrebssterblichkeit [8]. Als Konsequenz dieser „silent drug-drug interaction“ wurde die Tamoxifen-

Fachinformation überarbeitet [2]. Tamoxifen soll möglichst nicht mehr mit starken CYP2D6-Hemmern (Abb. 1) kombiniert werden. CYP2D6 wird polymorph exprimiert. Es werden abhängig von der Metabolisierungsaktivität vier Phänotypen unterschieden [11]:

- Langsame Metabolisierer (Poor Metabolizer; PM) → stark reduzierter Stoffwechsel
- Intermediäre Metabolisierer (Intermediate Metabolizer; IM) → reduzierter Stoffwechsel

- Extensive Metabolisierer (Extensive Metabolizer; EM) → normaler Stoffwechsel
- Ultraschnelle Metabolisierer (Ultrarapid Metabolizer; UM) → beschleunigter Stoffwechsel

Frauen mit einem IM- und PM-Status haben bis zu 60% und 74% niedrigere Endoxifen-Konzentrationen verglichen mit Frauen mit einem EM-Phänotyp [1]. Eine spiegelgesteuerte Eskalation der Tamoxifen-Dosis auf bis zu 120 mg pro Tag konnte bei Patientinnen mit ei-

nem PM- oder IM-Phänotyp die Endoxifen-Konzentration in einen klinisch wirksamen Bereich erhöhen, ohne dass es zu mehr Nebenwirkungen kam [4]. Inwiefern sich die Studienergebnisse auch auf Patientinnen übertragen lassen, die gleichzeitig starke CYP2D6-Hemmer einnehmen, ist nicht bekannt und bedarf weiterer Untersuchungen. Unter der Annahme, durch Induktion von CYP3A4 besonders bei CYP2D6-defizienten Patientinnen die Endoxifen-Spiegel zu boostern, wurde Tamoxifen mit dem CYP3A4-Induktor Rifampicin kombiniert. Anders als erwartet, sank die Endoxifen-Exposition um 28 bis 85%. Analog zu Rifampicin fällt die Endoxifen-Konzentration durch den CYP3A4-Induktor Phenytoin um 83%. Somit sollten starke CYP3A4-Induktoren in Kombination mit Tamoxifen gemieden werden [1]. Mechanistisch wird die Plasmaspiegelabsenkung erklärt zum einen durch eine erhöhte Clearance von Tamoxifen und seiner Metaboliten durch die CYP3A4-Induktion, zum anderen durch eine beschleunigte Endoxifen-Ausscheidung aufgrund einer gesteigerten Bildung des Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp) und von Phase-II-Enzymen wie UGT [6]. Dazu passt, dass homozygote wie heterozygote Trägerinnen der *CYP3A4\*22-Allele* erhöhte Endoxifen-Plasmaspiegel aufweisen. Das Allel *CYP3A4\*22* kodiert für Enzyme mit verminderter Aktivität. Ob potente CYP3A4-Hemmer auch zu

erhöhten Endoxifen-Werten führen, ist nicht bekannt.

Wirkung und Verträglichkeit einer Tamoxifen-Therapie sind maßgeblich abhängig von der Endoxifen-Konzentration. Neben individuellen pharmakogenetischen Besonderheiten führen zum Teil nicht ausreichend untersuchte Arzneimittelinteraktionen neben Alter, Body Mass Index (BMI) und saisonalen Einflüssen zu inter- und intraindividuell unterschiedlichem Behandlungserfolg. Vor diesem Hintergrund sollte besonders bei prämenopausalen Frauen, bei denen Aromatasehemmer keine Alternative darstellen, zur Sicherung der Therapie ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) von Endoxifen erwogen werden. Entsprechend den Warnhinweisen zur Kombination von Tamoxifen mit CYP2D6-Inhibitoren wäre es wünschenswert, wenn die Fachinformationen auch von der gleichzeitigen Anwendung von CYP3A4-Induktoren abraten würden.

#### Literatur

1. Binkhorst L, Mathijssen RH, Jager A, et al. Individualization of tamoxifen therapy: much more than just CYP2D6 genotyping. *Cancer Treat Rev* 2015;41:289–99.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Tamoxifen: Wechselwirkungen mit CYP2D6-Inhibitoren. Bescheid vom 14.11.2012.
3. Desta Z, Kreutz Y, Nguyen AT, et al. Plasma letrozole concentrations in postmenopausal women with breast cancer are associated with CYP2A6 genetic variants, body mass index, and age. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:693–700.
4. Dezentje VO, Opdam FL, Gelderblom H, et al. CYP2D6 genotype- and endoxifen-guided tamoxifen dose escalation increases endoxifen serum concentrations without increasing side effects. *Breast Cancer Res Treat* 2015;53:583–90.
5. Fachinformation Aromasin®. Stand: Juni 2016.
6. Henderson SL, Teft WA, Kim RB. Profound reduction in tamoxifen active metabolite endoxifen in a breast cancer patient treated with rifampin prior to initiation of an anti-TNF $\alpha$  biologic for ulcerative colitis: a case report. *BMC Cancer* DOI 10.1186/s12885-016-2342-x.
7. Kamdem LK, Liu Y, Stearns V, et al. In vitro and in vivo oxidative metabolism and glucuronidation of anastrozole. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:854–69.
8. Pantke E, Hillen K. Erhöhte Brustkrebssterblichkeit nach gleichzeitiger Anwendung von Tamoxifen und SSRI. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 2010;2:3–6.
9. PharmGKB. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan (PMDA) label information for letrozole and CYP2A6. <https://www.pharmgkb.org/label/PA166160717> (Zugriff am 08.02.2017).
10. Prescribing information Aromasin. Stand: Mai 2014/11.
11. Reinecke K, Böhm R, Haen E, et al. Arzneimittel und CYP2D6. *Dtsch Apo Ztg* 2012;47:60–6.
12. Tanii H, Shitara Y, Horie T. Population pharmacokinetic analysis of letrozole in Japanese postmenopausal women. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:1017–25.
13. Williams JM, Gandhi KK, Benowitz NL. Carbamazepine but not valproate induces CYP2A6 activity in smokers with mental illness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2582–9.