

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

## Das Interaktionspotenzial der nichtselektiven, nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR)

Holger Petri, Bad Wildungen\*

Die in Deutschland am häufigsten verordneten nichtselektiven, nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) sind Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen. Alle drei Arzneimittel sind Substrate des polymorph exprimierten Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 2C9 (Tab. 1).

*Psychopharmakotherapie 2018;25:155–7.*

### Ibuprofen

Ibuprofen war 2017 in Deutschland das meistverordnete nichtselektive, nichtsteroidale Antiphlogistikum (NSAR) [11]. Es ist ein Racemat, dessen S-Enantiomer (Dexibuprofen) hauptverantwortlich für die pharmakologische Wirkung ist [7]. Der Abbau erfolgt primär über das polymorph exprimierte Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 2C9, während das R-Enantiomer über CYP2C8 verstoffwechselt wird [7]. In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit Probanden erhöhten die beiden CYP2C9-Inhibitoren Fluconazol und Voriconazol (**Abb. 1**) die AUC-(Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)-Werte des S-Enantiomers um das 1,8- bzw. 2-Fache [9]. Somit sollte bei Patienten unter Ibuprofen-Therapie bei Komedikation mit potenten CYP2C9-Hemmern eine Dosisreduktion des NSAR erwogen werden. Eine Empfehlung hierzu findet sich nicht in der Fachinformation [3].

Träger der beiden Allele *CYP2C9\*2* und *\*3* kodieren für Enzyme mit verminderter Enzymaktivität [2]. Etwa 1 bis 3% der Mitteleuropäer sind homozygote Träger dieser Genvarianten und können CYP2C9-Substrate nur in stark reduziertem Umfang verstoffwechseln (Poor metabolizer). Wesentlich häufiger sind heterozygote Allelträger (intermediate metabolizer) (**Tab. 1**). Bei diesen Patienten könnte Ibuprofen in

Kombination mit klinisch relevanten CYP2C9-Hemmern (**Abb. 1**) aufgrund der additiv verminderten Enzymaktivität zu erhöhten S-Ibuprofen-Plasmaspiegeln führen.

Zu einer Plasmaspiegelsenkung kann es bei Anwendung von CYP2C9-Induktoren kommen (**Abb. 1**). Empfehlungen zur Dosiserhöhung finden sich auch hier nicht in der Fachinformation [3]. Der starke CYP2C8-Hemmer Gemfibrozil führte in einer Studie zu einem Anstieg der AUC von R-Ibuprofen um 34%. Interaktionen von Ibuprofen mit CYP2C8-Hemmern sind somit von geringer klinischer Relevanz [13].

### Diclofenac

Die Metabolisierung von Diclofenac ist komplex. Wichtigstes Enzym der Phase-I-Reaktionen ist CYP2C9. Diclofenac wird aber auch direkt über die Uridin-5'-diphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 glucuronidiert [6].

Voriconazol erhöhte in einer Untersuchung die AUC von Diclofenac bei Probanden um 79% und verdoppelte die Plasmaspitzenpiegel [10]. Die Fachinformation rät daher zur Vorsicht bei Kombination mit potenten CYP2C9-Inhibitoren, ohne jedoch eine konkrete Dosisreduktion zu empfehlen [5]. Besondere Vorsicht sollte bei Patienten mit vermindertem CYP2C9-Metabolismus und Komedikation mit CYP2C9-Hemmern gelten.

Der CYP2C9-Induktor Rifampicin senkte nach sechs Tagen Anwendung den AUC-Wert von Diclofenac bei Probanden um durchschnittlich etwa zwei Drittel [12]. Eine Wirkungsabschwächung von Diclofenac bei Anwendung von CYP2C9-Induktoren ist somit möglich.

Der über UGT2B7 gebildete Glucuronidmetabolit wird über CYP2C8 abgebaut. Die *CYP2C8\*4*-Allele kodiert für Enzyme mit verminderter Aktivität. Das Auftreten arzneimittelbedingter Leberschäden wird in Verbindung gebracht mit Patienten, die Trägern dieses Allels sind [6]. Inwiefern sich dies für Interaktionen mit CYP2C8-Hemmern übertragen lässt, bedarf weiterer Untersuchungen.

### Naproxen

In-vitro-Daten weisen auf einen CYP1A2- und CYP2C9-abhängigen Abbau von Naproxen hin [8]. In einer klinischen Studie hatte der verlangsamte Stoffwechsel heterozygoter Träger


*\*Nachdruck aus Krankenhauspharmazie 2018;39:193–5.*


*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 nichtselektiven, nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR)

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen <sup>1</sup>	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik <sup>11</sup>
Diclofenac (Voltaren)	Substrat von CYP2C9	CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK	Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beachten.	Etwas 1-3% der Mitteleuropäer sind homozygote Träger der beiden Mutationen CYP2C9*2 und *3 mit stark verminderter Enzymaktivität (Poor metabolizer, PM). Wesentlich häufiger sind mit etwa 35% intermediäre Metabolisierer.
Ibuprofen (Ibuprofen Generika)	Substrat von CYP2C9	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK		
Naproxen (Naproxen Generika)	Substrat von CYP2C9	CYP2C9-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 vermittelt<sup>11</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 4/2018); 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: Informa-Verlags AG, 2009.

des *CYP2C9*\*3-Genotyps keine Auswirkungen auf die Plasmaspiegel von Naproxen verglichen mit Trägern des Wildtyp-Allels [1]. Aufgrund fehlender klinischer Studien ist die Bedeutung CYP-bedingter Arzneimittelinteraktionen schwer abschätzbar. Es kann angenommen werden, dass das Risiko als niedrig einzustufen ist. Der Anteil von Phase-I-Metaboliten nach parenteraler Anwendung von Naproxen liegt bei unter 30%, zu etwa 70% wird das NSAR unverändert oder als Glucuronid renal ausgeschieden [4].

**Literatur**

- Bae JW, Kim JH, Choi CI, et al. Effect of CYP2C9\*3 allele on the pharmacokinetics of naproxen in Korean subjects. Arch Pharm Res 2009;32:269–73.
- Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. Clin Pharmacol Ther 2014;96:542–8.
- Fachinformation Ibuhexal®. Stand: August 2015.
- Fachinformation Naproxen Hexal®. Stand: August 2015.
- Fachinformation Voltaren®. Stand: August 2016.
- Lazarska KE, Dekker SJ, Vermeulen NPE, et al. Effect of UGT2B7\*2 and CYP2C8\*4 polymorphisms on diclofenac metabolism. Toxicol Lett 2018;284:70–8.
- Mazaleuskaya LL, Theken KN, Gong, Li, et al. PharmGKB summary: ibuprofen pathways. Pharmacogenet Genomics 2015;25:96–106.
- Miners JO, Coulter, S, tukey RH, et al. Cytochromes P450, 1A2, and 2C9 are responsible for the human hepatic O-demethylation of R- and S-naproxen. Biochem Pharmacol 1996;51:1003–8.
- Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K, et al. Effects of the antifungals voriconazole and flucanazole on the pharmacokinetics of S-(+)- and R-(-)-ibuprofen. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1967–72.
- Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of diclofenac. Fundam Clin Pharmacol 2007;21:651–6.
- Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J. Arzneiverordnungs-Report 2017. Springer-Verlag GmbH, Germany 2017.
- Surya K, Rao MNVS, Chakrapani T, et al. Rifampicin pretreatment reduces bioavailability of diclofenac sodium. Indian J Pharmacol 1995;27:183–5.
- Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, et al. Stereoselective interaction between the CYP2C8 inhibitor gemfibrozil and racemic ibuprofen. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:463–9.

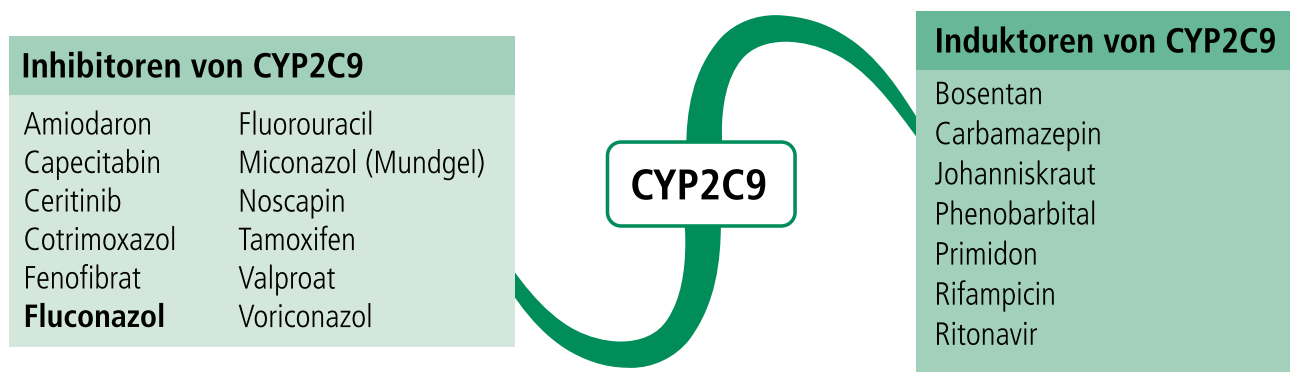


Abb. 1. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 2C9 (Stand 4/2018) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

**PPT – Bücherforum**

**Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug Monitoring**

*Diagnostische Bausteine für die individualisierte Therapie*

Von Hanns-Georg Klein und Ekkehard Haen (Hrsg.). Walter de Gruyter, GmbH, Berlin 2017. 488 Seiten, 73 farbige Abbildungen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 129,95 Euro. ISBN 978-3-11-035286-3. E-Book 129,95 Euro. ISBN 978-3-11-035290-0.

Die Zunahme unserer Kenntnisse über die Pharmakogenetik und ihren Einfluss auf eine evidenzbasierte, individualisierte Pharmakotherapie hat die Grundlagen der Arzneimitteltherapie innerhalb weniger Jahre erheblich erweitert und immer stärker beeinflusst. Auch das therapeutische Drug-Monitoring (TDM) hat zu dieser Entwicklung beigetragen und die Bildung neuer Forschungsfelder ausgelöst. Das vorliegende Buch begleitet diesen Fortschritt, indem es Grundlagen und praxisbezogene Aspekte der Pharmakogenetik und des therapeutischen Drug-Monitorings behandelt. Von ausgewiesenen Experten wird in vier Kapiteln der aktuelle Kenntnisstand ausführlich dargestellt. Dieses Buch sei insbe-

sondere all jenen empfohlen, die sich als Mediziner, Pharmakologen, Pharmazeuten oder Analytiker einen umfassenden Überblick verschaffen möchten. Beginnend mit der Geschichte der Pharmakologie werden sehr ausführlich Grundlagen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, einschließlich Interaktionen bis hin zur Pharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter, sowie der Stellenwert des TDM in der Geriatrie behandelt. Eine zentrale Stellung nimmt dabei die Darstellung von Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung ein. An Beispielen aus der Praxis erörtern die Autoren die Bedeutung des TDM und der genetischen Ausstattung des einzelnen Individuums bis hin zur personalisierten Medizin. Sie zeigen die Möglichkeiten der Genotyp-orientierten Arzneimitteltherapie sowie Einsatzgebiete von relevanten Arzneistoffen auf. Die Ausführungen werden mit neuesten Forschungsergebnissen und Studien belegt. Die hohe Praxistauglichkeit des Buches wird durch eine große Anzahl von Tabellen unterstützt. Die Pharmakogenetik untersucht den Einfluss individueller genetischer Merkmale auf Wirkung und unerwünschte Wirkung von Arzneimitteln. Das Buch macht auf die Potenziale für eine verbesserte Phar-

makotherapie aufmerksam und stellt praxisrelevante, wichtige Entwicklungen und Erkenntnisse der Forschung dar. Ärzten werden Möglichkeiten aufgezeigt, anhand der Untersuchung genetischer Dispositionen die Arzneimittelwirksamkeit zu optimieren und unerwünschte Wirkungen und Interaktionen zu minimieren. Das Buch vermittelt mit direktem Praxisbezug viel Wissenswertes. Neben den historischen Grundlagen, der Theorie und Praxis des TDM liegt der Schwerpunkt auf der individuell angepassten Arzneimitteltherapie. Im Fokus steht die Optimierung durch Einbeziehung der genetischen Voraussetzungen, um der großen Varianz unter den Patienten wirksam zu begegnen. Bei besonderen genetischen Dispositionen, Arzneistoffen mit enger therapeutischer Breite und bei Polymedikation wird eine individuell angepasste Therapie gefordert. Das Buch ist inhaltlich umfassend und strukturiert. Durch Bündelung der Quellen und einen separaten Teil mit den Tabellen als Nachschlagewerk hätte man es übersichtlicher gestalten können. Insgesamt ein wichtiger Beitrag, um die Pharmakotherapie effektiver und sicherer gestalten zu können.  
*Dr. Bernd Schoppek und Volker Lemsch, Haar*