Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial der Hypnotika

Holger Petri, Bad Wildungen*

Zur kurzzeitigen Behandlung von Schlafstörungen werden primär verschiedene Benzodiazepine und die beiden Z-Substanzen Zolpidem und Zopiclon verwendet. Von den Benzodiazepinen sind besonders bei den kurzwirksamen Hypnotika klinisch relevante Interaktionen mit Modulatoren des Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyms 3A4 in klinischen Studien beschrieben. Zolpidem und Zopiclon können durch CYP3A4-Induktoren einem Wirkungsverlust unterliegen. Melatonin mit einem abweichenden Wirkungsprofil ist als CYP1A2-Substrat nicht frei von pharmakokinetischen Wechselwirkungsrisiken. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der Benzodiazepin-Hypnotika sowie der Z-Substanzen und Melatonin zu den CYP-Enzymen zusammengefasst.

Psychopharmakotherapie 2020;27:81–4.

Benzodiazepine

Die Auswahl der Benzodiazepine als Hypnotika orientiert sich an der jeweiligen Wirkungsdauer [2, 26].

Kurz- und mittellangwirksame Benzodiazepine

Die beiden Benzodiazepine mit kurzer Wirkungsdauer, *Brotizolam* und *Triazolam*, bergen als CYP3A4-Substrate Interaktionsrisiken. Der starke CYP3A4-Inhibitor Itraconazol (**Abb. 1**) erhöhte in einer Studie mit gesunden Probanden den 24h-AUC(Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)-Wert von Brotizolam um das 2,4-Fache und die Gesamt-AUC um das 5-Fache [24]. Ausgeprägter ist die Erhöhung der Triazolam-Plasmaspiegel durch Abbauhemmung. In einer Untersuchung stiegen die Plasmaspiegel unter Itraconazol- bzw. Ketoconazol-Einnahme um das 27-Fache bzw. 22-Fache [29]. Der Protease-Hemmer Ritonavir reduzierte die Clearance von Triazolam im Vergleich mit der Kontrollgruppe um mehr als 96 % [12]. Deshalb ist Triazolam unter Therapie mit HIV-Protease-Hemmern und den beiden Azolantimykotika kontraindiziert, während andere starke CYP3A4-Hemmer wie Clarithromycin unter vorsichtiger Anwendung eingesetzt werden dürfen [4]. Jedoch sollte bedacht werden, dass diese CYP3A4-Inhibitoren zum Teil ähnlich potente inhibitorische Wirkungen auf CYP3A4-Substrate haben wie Itraconazol und Ketoconazol, beispielsweise Voriconazol [23, 25].

Der starke CYP3A4-Induktor Rifampicin senkte die Bioverfügbarkeit von Brotizolam um 90 % und von Triazolam um 95 % [27, 30]. Somit sollte bei Einnahme von starken CYP3A4-Induktoren auf Benzodiazepine zurückgegriffen werden, deren Metabolismus primär durch direkte Glucuronidierung erfolgt [4]. Zu diesen zählen *Lormetazepam* und *Temazepam* [7, 8]. Beide Arzneimittel sind Hypnotika mit *mittlerer Wirkungsdauer* [26].

Midazolam, das primär als Sedativum eingesetzt wird, kann wegen der sehr kurzen Wirkungsdauer auch bei Einschlafstörungen verordnet werden [5]. Orales Midazolam dient unter anderem in pharmakokinetischen Studien als CYP3A4-Testsubstrat („victim drug“) [5, 23].

Langwirksame Benzodiazepine

Bei den langwirksamen Benzodiazepinen *Flunitrazepam*, *Flurazepam* und *Nitrazepam* sind pharmakokinetische Wechselwirkungsstudien an gesunden Probanden nur schwer durchführbar. Ein Fließgleichgewicht stellt sich nur mit zeitlicher Verzögerung ein, Daten nach Einmalgabe sind nur von beschränkter Aussagekraft.

Der aktive Hauptmetabolit von Flurazepam, N-Desalkylflurazepam, hat eine Halbwertszeit von bis zu 100 Stunden. Über einen Zeitraum von 15 Tagen akkumuliert der Metabolit zu 7,5-mal höheren Plasmakonzentrationen im Vergleich zur Einmalgabe. Mit Hydroxyethyl-flurazepam entsteht ein weiterer aktiver Hauptmetabolit [3]. Da die beiden Metaboliten durch Desalkylierung und Hydroxylierung und damit über typische Phase-I-Reaktionen gebildet werden, ist eine Betei-

*Nachdruck aus Krankenhauspharmazie 2020;41:105–8.

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

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

ligung von CYP450-Enzymen anzunehmen. In-vitro-Untersuchungen zufolge sind am Metabolismus von Flunitrazepam CYP2C19 und 3A4 beteiligt [15, 18]. Nitrazepam wird über Reduktion und Acetylierung unter Beteiligung von CYP3A4 verstoffwechselt [6, 19]. Erythromycin als CYP3A4-Hemmer erhöhte in einer Studie nach Nitrazepam-Einmalgabe dessen Exposition um 25 % [22].

Z-Substanzen

Zolpidem und *Zopiclon* sind Substrate von CYP3A4. Starke CYP3A4-Inhibitoren haben nur einen begrenzten Einfluss auf die Exposition von Zolpidem [11, 21]. Ketoconazol verursachte in klinischen Studien jedoch mit 83 % eine relevante Erhöhung der Exposition [13]. In dieser Größenordnung erhöhten Itraconazol und Erythromycin in Untersuchungen die Plasmaspiegel von Zopiclon [1, 17]. Dies kann bei verstärkter Sedierung eine Dosisreduktion notwendig machen.

Einen größeren Einfluss hat die Anwendung von Rifampicin auf die Plasmaspiegel der beiden Z-Substanzen. Der Induktor senkte die AUC von Zolpidem um 73 % und von Zopiclon um 82 % [31, 32]. Die Wirksamkeit beider Hypnotika kann beeinträchtigt sein und eine Dosiserhöhung notwendig werden. Ähnliche Effekte sind mit anderen starken CYP3A4-Induktoren (**Abb. 1**) möglich [9, 10]. Allerdings reduzierte Johanniskraut die Zolpidem-Plasmaspiegel lediglich um 30 % [16].

Melatonin

Melatonin hat im Vergleich zu den Benzodiazepinen und den beiden Z-Substanzen keine psychotropen Eigenschaften. Seine Wirkung tritt mit Verzögerung ein [2]. In einer klinischen Studie erhöhte der starke CYP1A2-Inhibitor Fluvoxamin die Melatonin-Plasmaspiegel um das 17-Fache [14]. Die Kombination soll daher gemieden werden [2]. Ein weiterer in der Klinik häufig eingesetzter CYP1A2-Inhibitor ist Ciprofloxacin, der zu erhöhten Melatonin-Plasmaspiegeln führen kann [2]. Polyzyklische Kohlenwasserstoffe im Zigarettenrauch induzieren die Bildung von CYP1A2 [20]. In einer Untersuchung hatten Probanden nach Rauchabstinenz dreifach höhere Plasmaspiegel von exogen zugeführtem Melatonin im Vergleich zur vorherigen Raucherphase [28].

Literatur

1. Aranko K, Luurila H, Backman JT, et al. The effect of erythromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zopiclone. Br J Clin Pharmacol 1994;38:363–7.
2. Benkert O, Hippius H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 12 Aufl Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2018.
3. Fachinformation Dalmadorm®. Stand: Dezember 2013.
4. Fachinformation Halcion®. Stand: Februar 2019.
5. Fachinformation Midazolam-Ratiopharm® 2 mg/ml orale Lösung Stand: August 2018.
6. Fachinformation Mogadan®. Stand: Januar 2015.
7. Fachinformation Noctamid®. Stand: Juni 2019.
8. Fachinformation Remestan®. Stand: Mai 2018
9. Fachinformation Stilnox®. Stand: März 2019.
10. Fachinformation Ximovan®. Stand: März 2019.
11. Farkas D, Volak LP, Harmatz JS, et al. Short-term clarithromycin administration impairs clearance and enhances pharmacodynamic effects of trazodone but not of zolpidem. Clin Pharmacol Ther 2009;85:644–50.
12. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Differential impairment of triazolam and zolpidem clearance by ritonavir. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;24:129–36.
13. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Kinetic and dynamic interaction study of zolpidem with ketoconazole, itraconazole, and fluconazole. Clin Pharmacol Ther 1998;64:661–71.
14. Härtter S, Grözinger M, Weigmann H, et al. Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration. Clin Pharmacol Ther 2000;6:1–6.
15. Hesse LM, Venkatakrishnan K, von Moltke LL, et al. CYP3A4 is the major CYP isoform mediating the in vitro hydroxylation and demethylation of flunitrazepam. Drug Metab Dispos 2001;29:133–40.
16. Hojo Y, Echizenya M, Ohkubo T, et al. Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects. J Clin Pharm Ther 2011;36:711–5.
17. Jalava KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zopiclone. Eur J Clin Pharmacol 1996;5:331–4.
18. Kilicarslan T, Haining RL, Rettie AE, et al. Flunitrazepam metabolism by cytochrome P450S 2C19 and 3A4. Drug Metab Dispos 2001;29:460–5.
19. Konishi K, Fukami T, Gotoh S, et al. Identification of enzymes responsible for nitrazepam metabolism and toxicity in human. Biochem Pharmacol 2017;140:150–60.
20. Kroon LA, Drug interactions with smoking. AM J Health Syst Pharm 2007;64:1971–21.
21. Luurila H, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:163–6.
22. Luurila H, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Interaction between erythromycin and nitrazepam in healthy volunteers. Pharmacol Toxicol 1995;76:255–8.
23. Olkkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. Clin Pharmacol Ther 1994;55:481–5.
24. Osanai T, Ohkubo T, Yasui N, et al. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single oral dose of brotizolam. Br J Clin Pharmacol 2004;58:476–81.
25. Saari TI, Laine K, Leino K, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. Clin Pharmacol Ther 2006;79:362–70.
26. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, et al. Arzneiverordnungs-Report 2019. Springer Verlag-GmbH Deutschland.
27. Ujiie Y, Fukasawa T, Yasui-Furukori N, et al. Rifampicin markedly decreases plasma concentration and hypnotic effect of brotizolam. Ther Drug Monit 2006;28:299–302.
28. Ursing C, von Bahr C, Brismar K, et al. Influence of cigarette smoking on melatonin levels in man. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:197–201.
29. Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. Clin Pharmacol Ther 1994;56:601–7.
30. Villikka K, Kivistö KT, Backman JT, et al. Triazolam is ineffective in patients taking rifampin. Clin Pharmacol Ther 1997;61:8–14.
31. Villikka K, Kivistö KT, Lamberg TS, et al. Concentrations and effects of zopiclone are greatly reduced by rifampicin. Br J Clin Pharmacol 1997;43:471–4.
32. Villikka K, Kivistö KT, Luurila H, et al. Rifampin reduces plasma concentrations and effects of zolpidem. Clin Pharmacol Ther 1997;62:629–34.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der Hypnotika

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen[I]	Interaktion durch CYP450-Modulatoren	Interaktionsrisiko	Bemerkungen
Brotizolam (Lendormin)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK	
Flunitrazepam (Rohypnol)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK	
Flurazepam (Dalmadorm)	Nicht bekannt	Nicht bekannt	CHECK	Eine Beteiligung von CYP-Enzymen am Metabolismus kann nicht ausgeschlossen werden
Lormetazepam, Temazepam (Noctamid, Remestan)	Nicht relevant	Nicht relevant	✓	Metabolisierung durch direkte Glucuronidierung
Melatonin (Circadin, Slenyto)	Substrat von CYP1A2	CYP1A2-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK	Melatonin entfaltet keine sofortige Wirkung wie Benzodiazepine oder Z-Substanzen[II]
Midazolam, Triazolam (Dormicum, Halcion)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	!	
Nitrazepam (Mogadan)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK	
Zolpidem, Zopiclon (Stilnox, Ximovan)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK	

! Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms unverzichtbar!

CHECK Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms zu empfehlen.

CHECK 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[III]. Eine pharmakologische Bewertung, beispielsweise hinsichtlich Wirksamkeit, Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, bleibt mit Ausnahmen (siehe Spalte „Bemerkungen") unberücksichtigt.

Quellen: I: mediQ-Interaktionsprogramm, Haupt- und relevante Abbauwege (Stand 02/2020); II: Benkert O, et al. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 12. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2018; III: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wil: Infomed-Verlags AG, 2009.

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

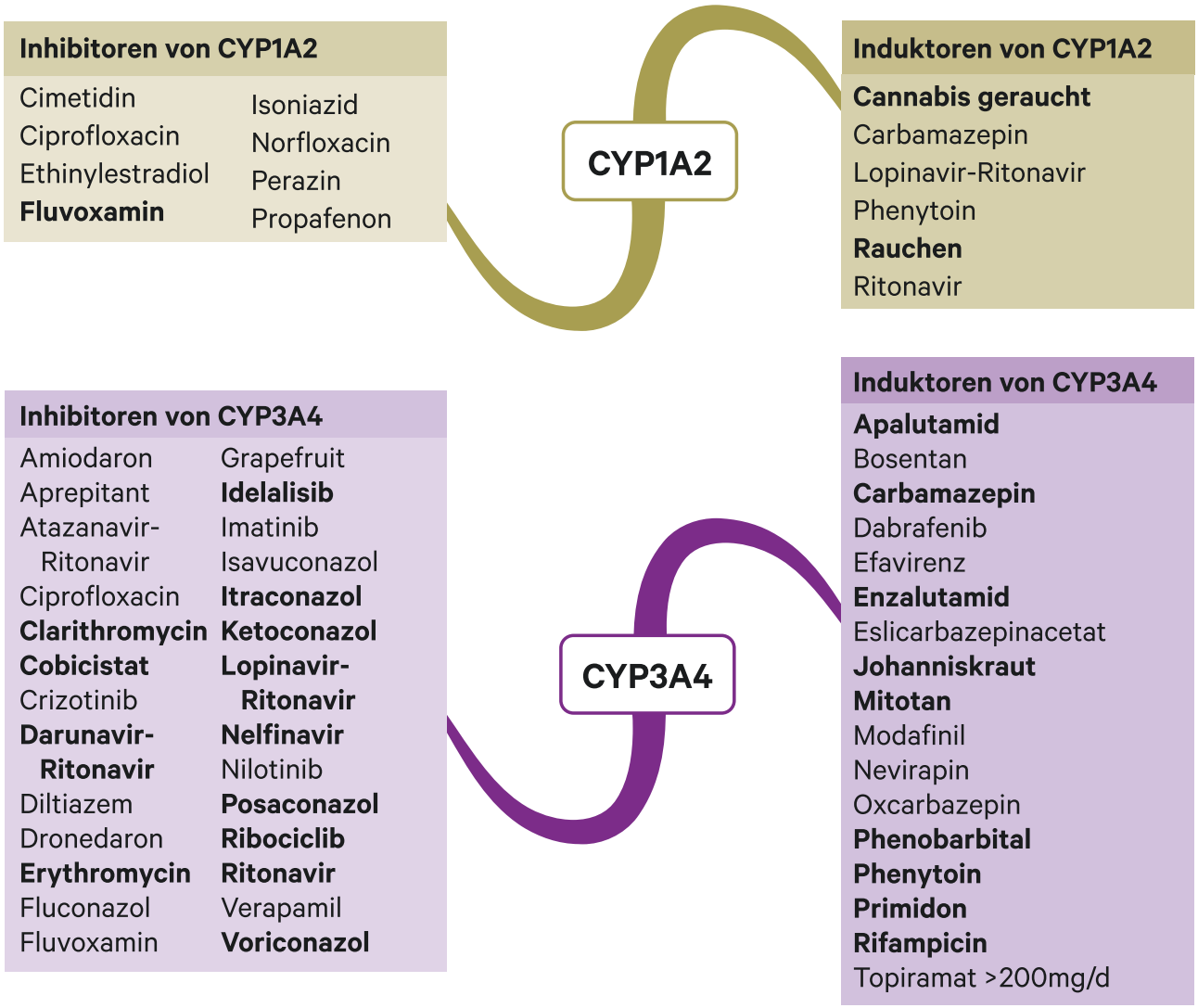

Abb. 1. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 1A2 und 3A4 (Stand 02/2020) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Antipsychotika bei Schizophrenie

Effektstärken vergleichbar, Unterschiede bei den Nebenwirkungen

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Eine Netzwerk-Metaanalyse zu 32 älteren und neueren Antipsychotika für die Behandlung akuter Schizophrenie-Episoden ergab bei der Gesamtsymptomatik bessere Effekte als Placebo mit etwas unterschiedlichen Effektstärken. Größer sind die Differenzen bei den Nebenwirkungen.

Antipsychotika sind Arzneimittel der ersten Wahl in der Schizophrenie-Therapie und entfalten ihre therapeutischen Effekte auf die verschiedenen Positiv- und Negativsymptome mit je nach Substanz etwas unterschiedlicher Beeinflussung von zentralen Neurotransmittersystemen. Dementsprechend unterscheiden sie sich mehr oder weniger stark in ihrer klinischen Wirksamkeit als auch den Nebenwirkungen.

Um die ärztliche Entscheidung für oder gegen ein Antipsychotikum beim individuellen Patienten auf einem möglichst aktuellen Evidenzstand zu erleichtern, erarbeitete ein internationales Expertenteam einen systematischen Review mit Netzwerk-Metaanalyse unter Einbeziehung der beiden neu zugelassenen Antipsychotika Brexpiprazol und Cariprazin sowie von einigen älteren, bisher in Metaanalysen noch nicht berücksichtigten Antipsychotika der ersten Generation.

Methodik und Ergebnisse

In den systematischen Review wurden 402 Placebo-kontrollierte oder Head-to-Head-Studien mit 53 463 erwachsenen Teilnehmern und 32 Antipsychotika in der Therapie von akuten Symptomen einer Schizophrenie oder vergleichbaren Erkrankungen einbezogen. Ausgeschlossen waren unter anderem Studien mit Patienten in einem ersten psychotischen Schub oder Patienten mit überwiegender Negativ- und/oder Depressionssymptomatik.

Primäres Zielkriterium war die *Veränderung der Gesamtsymptomatik*, gemessen anhand von standardisierten Messskalen wie der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) oder der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Die Unterschiede wurden als standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) mit 95%-Glaubwürdigkeitsintervall (95%-CrI) angegeben.

Die Effektgrößenschätzungen ergaben insgesamt bessere Ergebnisse für alle Antipsychotika im Vergleich zu Placebo, wenngleich bei sechs Substanzen in nicht signifikantem Ausmaß. Die standardisierten Mittelwertdifferenzen lagen zwischen –0,89 (95%-CrI –1,08 bis –0,71) für Clozapin und –0,03 (95%-CrI –0,59 bis 0,52) für Levomepromazin. Der Vergleich zwischen den Antipsychotika zeigte für Clozapin, Amisulprid, Zotepin, Olanzapin und Risperidon eine signifikant stärkere Besserung der Gesamtsymptomatik als mit vielen anderen Substanzen; für die weiteren paarweisen Vergleiche ergaben sich meistens nur geringe Unterschiede.

Weitere Analysen ergaben im Vergleich zu Placebo

- bei der Veränderung der *Positivsymptomatik* SMD zwischen –0,69 (95%-CrI –0,86 bis –0,52) für Amisulpirid und –0,17 (95%-CrI –0,31 bis –0,04) für Brexpiprazol
- bei der Veränderung der *Negativsymptomatik* SMD zwischen –0,62 (–0,84 bis –0,39) für Clozapin und –0,10 (–0,45 bis 0,25) für Flupentixol und
- bei der Veränderung der *Depressionssymptomatik* SMD zwischen –0,90 (–1,36 bis –0,44) für Sulpirid und +0,04 (–0,39 bis 0,47) für Flupentixol.

Die Ergebnisse blieben weitgehend konstant nach Adjustierung auf mögliche Effekt-beeinflussende Faktoren oder in Sensitivitätsanalysen, das statistische Vertrauen in die Effektschätzer war allerdings oftmals sehr niedrig.

Das relative Risiko (RR) für einen *Studienabbruch aus irgendeinem Grund* im Vergleich zu Placebo lag zwischen 0,52 (95%-CrI 0,12 bis 0,95) bei Clopenthixol und 1,15 (0,36 bis 1,47) bei Pimozid.

Weitere Sicherheitsanalysen ergaben im Vergleich zu Placebo

- ein RR für *Sedierung* zwischen 0,92 (0,17 bis 2,03) bei Pimozid und 10,20 (4,72 bis 29,41) bei Zuclopenthixol,
- ein RR für den notwendigen *Einsatz eines Antiparkinson-Medikaments* zwischen 0,46 (0,19 bis 0,88) bei Clozapin und 6,14 (4,81 bis 6,55) bei Pimozid,
- eine *Gewichtszunahme* zwischen 0,16 kg (–0,73 bis 0,40) bei Ziprasidon und 3,21 kg (2,10 bis 4,32) bei Zotepin,
- eine Veränderung des *Prolactin-Spiegels* zwischen –77,05 ng/ml (–120,23 bis –33,54) bei Clozapin und +48,51 ng/ml (43,52 bis 53,51) bei Paliperidon und
- eine Veränderung der *QTc-Zeit* zwischen –2,21 ms (–4,54 bis 0,15) bei Lurasidon und 23,90 ms (20,56 bis 27,33) bei Sertindol.

Diskussion und Fazit der Autoren

In der wohl bisher größten Netzwerkanalyse auf dem Gebiet der Schizophrenie-Therapie mit insgesamt 32 älteren und neueren Antipsychotika ergaben sich durchgehend überlegene Effekte auf die Gesamtsymptomatik im Vergleich zu Placebo. Die besten Ergebnisse generierte Clozapin, wenngleich die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Antipsychotika insgesamt nicht substanziell waren. Wahrscheinlich

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de