

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

## Das Interaktionspotenzial der urologischen Spasmolytika

Holger Petri, Bad Wildungen\*

Für die Bewertung des pharmakokinetischen Interaktionspotenzials der urologischen Spasmolytika ist das Ausmaß der Affinität zu den Cytochrom-P450-Isoenzymen 2D6 (CYP2D6) und 3A4 (CYP3A4) von maßgeblicher Bedeutung. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten von sieben urologischen Spasmolytika zu Cytochrom-P450-Isoenzymen dargestellt.

*Psychopharmakotherapie* 2013;20:179–82.

In der PRISCUS-Liste wird Trosipiumchlorid als mögliche Therapiealternative zu Oxybutynin, Tolterodin und Solifenacin empfohlen, die als potenziell inadäquat bei älteren Patienten betrachtet werden [1]. Im Folgenden sollen die pharmakokinetischen Eigenschaften dieser Substanzen aus der PRISCUS-Liste bezüglich Wechselwirkungen auf CYP-Ebene dargestellt werden.

### Oxybutynin

Oxybutynin ist ein Substrat von CYP3A4 [2]. Darüber hinaus wird in

den AGNP-Leitlinien (AGNP: Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) Oxybutynin als CYP3A4-Induktor aufgeführt [3]. Bei Substraten, die über dieses Enzym abgebaut werden, könnte der Plasmaspiegel fallen und Dosiserhöhungen somit notwendig werden.

### Solifenacin

Solifenacin wird ausschließlich über CYP3A4 metabolisiert. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Hemmern die Höchst-

dosis von Solifenacin auf 5 mg zu begrenzen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Komedikation mit einem starken CYP3A4-Hemmer sogar kontraindiziert [4]. Wie zu verfahren ist, wenn ein CYP3A4-Induktor gleichzeitig mit Solifenacin verordnet wird, ist der zugehörigen Fachinformation nicht zu entnehmen. Eine klinisch relevante Plasmaspiegelsenkung von Solifenacin ist denkbar mit der Gefahr eines Therapieversagens.

### Tolterodin

Der primäre Metabolismus von Tolterodin wird durch das polymorphe Enzym CYP2D6 vermittelt und führt zur Bildung von 5-Hydroxymethyl-Tolterodin (5-HMT) (Abb. 1). Dieser aktive Metabolit ist äquipotent mit der Muttersubstanz. Der Metabolismus bei Personen mit reduzierter CYP2D6 Aktivität (Poor metabolizer; PM) verläuft über

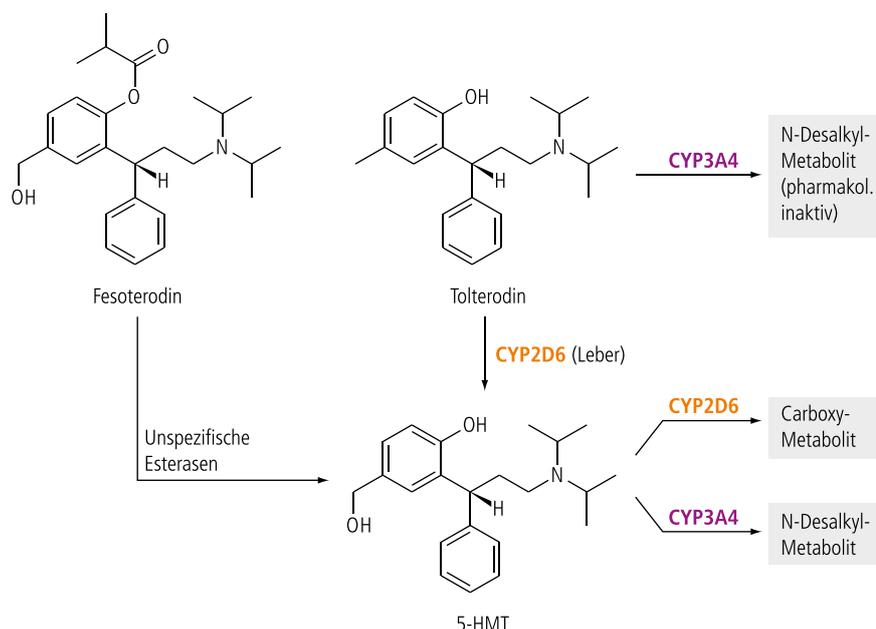


Abb. 1. Metabolismus von Tolterodin und Fesoterodin, 5-HMT = 5-Hydroxymethyl-Tolterodin

\* Nachdruck aus *Krankenhauspharmazie* 2013;34:367–70.

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 von urologischen Spasmolytika

Substanz (Beispiel für Handels- präparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen <sup>1</sup>	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Interaktions- risiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik <sup>II</sup>
Darifenacin (Emselex)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Substrat von CYP2D6</li> <li>Substrat von CYP3A4</li> <li>Mittelstarker Inhibitor von CYP2D6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren</li> <li>CYP2D6-Inhibitoren</li> </ul>			CYP2D6: 7–10% der Mitteleuropäer und Afroamerikaner sind langsame Metabolisierer (Poor metabolizer; PM), bei Asiaten sind es 1–2%. 1–10% der Mitteleuropäer sind ultraschnelle Metabolisierer (Ultra-rapid metabolizer; UM), bei Nordafrikanern und Orientalen sind es 10–29%.
Fesoterodin (Toviaz)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Substrat von CYP2D6</li> <li>Substrat von CYP3A4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren</li> <li>CYP2D6-Inhibitoren</li> </ul>			
Oxybutynin (Dridase)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Substrat von CYP3A4</li> <li>Induktor von CYP3A4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren</li> </ul>		Einstufung Induktor von CYP3A4 gemäß AGNP-Konsensus-Leitlinien <sup>III</sup>	
Propiverin (Mictonorm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Substrat von CYP3A4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren</li> </ul>			
Solifenacin (Vesikur)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Substrat von CYP3A4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren</li> </ul>			
Tolterodin (Detrusitol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Substrat von CYP2D6</li> <li>Substrat von CYP3A4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CYP3A4--inhibitoren und -Induktoren</li> </ul>			
Trospiumchlorid (Spasmex)	Nicht relevant	Nicht bekannt		Empfohlene Substanz der PRISCUS-Liste	

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. (Mittel der Wahl). Es gibt dennoch 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>IV</sup>. Eine pharmakologische Bewertung, beispielsweise hinsichtlich Wirksamkeit, Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, bleibt mit Ausnahmen (siehe Spalte „Bemerkungen“) unberücksichtigt. WWW: Wechselwirkungen, Fi: Fachinformation.

Quellen:

I: medIQ-Interaktionsprogramm. Haupt- und relevante Abbauwege (Stand 6/2013); II: Benkert O, et al. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 8. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010; III: Hiemke et al. AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011, Psychopharmakotherapie 2012;19:91–122; IV: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wll: infomed-Verlags AG, 2009.

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

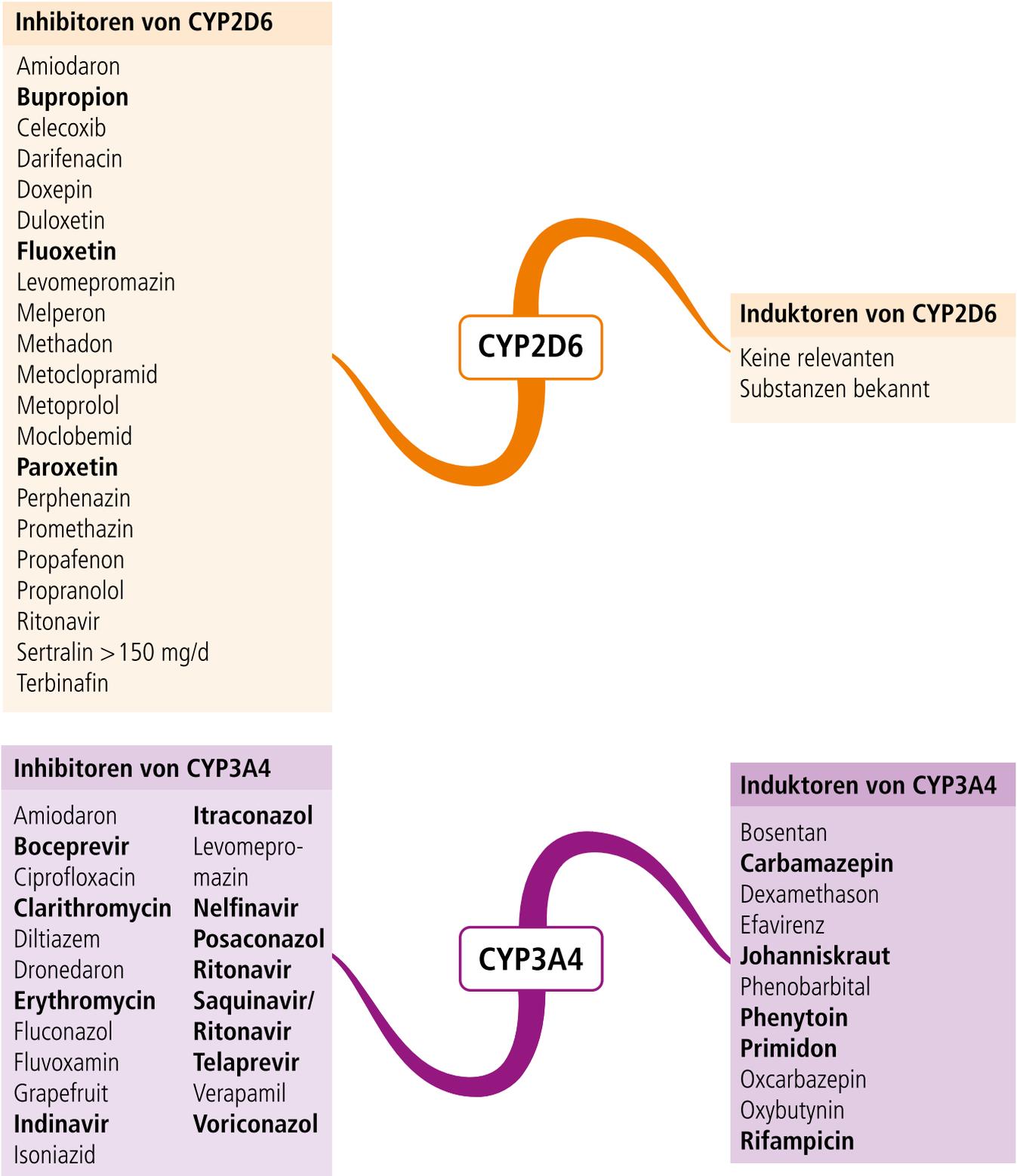


Abb. 2. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf einzelne CYP450-Isoenzyme (Stand: 05/2013) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

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

CYP3A4 zu N-dealkyliertem Tolterodin, das zur klinischen Wirkung nicht beiträgt [5].

In der Regel ist der CYP2D6-Status des Patienten nicht bekannt. Der Hersteller rät von der gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Hemmern ab [5]. Sollte nämlich gemäß Fachinformation bei einem langsamen CYP2D6-Metabolisierer auch der alternative Metabolisierungsweg blockiert werden, bergen erhöhte Tolterodin-Konzentrationen das Risiko einer Überdosierung. Leider finden sich wie bei Solifenacin in der Fachinformation keine Angaben über die Auswirkungen von CYP3A4-Induktoren auf die Plasmaspiegel von Tolterodin. Zu dieser Fragestellung gibt es jedoch wichtige Hinweise in der Fachinformation von Fesoterodin. Dieses Spasmolytikum ist ein Ester-Prodrug und wird enzymatisch zum aktiven Metaboliten 5-HMT hydrolysiert (Abb. 1). Der weitere Abbau erfolgt über die

Isoenzyme CYP2D6 und CYP3A4 [6, 7]. Die gleichzeitige Gabe von Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor (Abb. 2), senkt die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) des aktiven Metaboliten um ungefähr 75% und das führt zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln [7]. Da sowohl Tolterodin als auch 5-HMT Substrate von CYP3A4 sind, sollte die gleichzeitige Anwendung von Tolterodin mit CYP3A4-Induktoren in Analogie der Herstellerangabe zu Fesoterodin unterbleiben.

#### Trospiumchlorid

Trospiumchlorid ist im Gegensatz zu den genannten urologischen Spasmolytika eine quartäre Ammoniumverbindung und überwindet nicht nennenswert die Blut-Hirn-Schranke. Zentralnervöse Nebenwirkungen sind daher unwahrscheinlich, wodurch der besondere Stellenwert in der PRISCUS-Liste

erklärbar ist. Aufgrund seiner Struktur werden auch keine stoffwechselbedingten Wechselwirkungen erwartet [8].

#### Literatur

1. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. PRISCUS-Liste. Stand 01.02.2011.
2. Fachinformation Dridase<sup>®</sup>, Stand September 2010.
3. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, et al. AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. Psychopharmakotherapie 2012;19:91–122.
4. Fachinformation Vesikur<sup>®</sup>, Stand Januar 2013.
5. Fachinformation Detrusitol<sup>®</sup>, Stand Februar 2010.
6. Malhotra B, Gandelman K, Sachse R, Wood N, et al. The design and development of fesoterodine as a prodrug of 5-hydroxymethyl tolterodine (5-HMT), the active metabolite of tolterodine. Curr Med Chem 2009;16:4481–9.
7. Fachinformation Toviaz<sup>®</sup>, Stand Oktober 2012.
8. Fachinformation Spasmex<sup>®</sup>, Stand Oktober 2012.

## Termine

**18. bis 21. September 2013**

**Dresden**

**86. DGN-Jahreskongress 2013**

Information:

<http://www.dgnkongress.org>

**18. bis 21. September 2013**

**Bonn**

**Deutscher Suchtkongress 2013**

Information:

<http://www.deutschersuchtkongress.de>

**18. bis 21. September 2013**

**München**

**28. Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)**

Information:

<http://kongress2013.agnp.de/index.htm>

**21. bis 26. September 2013**

**Wien (Österreich)**

**WCN 2013**

**XXI World Congress of Neurology**

Information:

<http://www.wcn-neurology.com>

**26. bis 28. September 2013**

**Berlin**

**4th European Conference on Schizophrenia Research**

Information:

<http://www.schizophrenianet.eu>

**5. bis 9. Oktober 2013**

**Barcelona (Spain)**

**26th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)**

Information: <http://www.ecnp.eu>

**17. bis 19. Oktober 2013**

**Wiesbaden**

**21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.**

Information:

<http://www.dgsm-kongress.de>

## Kongresse · Symposien · Workshops

**27. bis 30. Oktober 2013**

**Wien (Österreich)**

**World Psychiatric Association International Congress 2013**

Information:

<http://www.wpaic2013.org>

**27. bis 30. November 2013**

**Berlin**

**DGPPN-Kongress 2013**

Information:

<http://www.dgppn.de>

**6. Dezember 2013**

**Bonn**

**9. GESENT Kongress Gesellschaft für experimentelle und klinische Neurotherapeutika**

Information:

<http://www.gesent.de>

Diese und weitere Veranstaltungstermine auch unter <http://www.ppt-online.de>