Analyse von CYP450-Wechselwirkungen – kleiner Aufwand, große Wirkung

Betablocker

Holger Petri, Bad Wildungen

Für die Bewertung des pharmakokinetischen Interaktionspotenzials der Betablocker ist das Ausmaß der Affinität zum Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 (CYP2D6) von maßgeblicher Bedeutung, andere Isoenzyme spielen nur eine untergeordnete Rolle bei der Metabolisierung dieser Stoffgruppe. Unabhängig von der gleichzeitigen Gabe möglicher Modulatoren (Abb. 1) sind genetische Polymorphismen von CYP2D6 von hoher klinischer Relevanz und daher bei der Dosisfindung zu beachten. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten sechs verschiedener Betablocker zu Cytochrom-P450-Isoenzymen dargestellt.

Psychopharmakotherapie 2013;20:88–91.

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

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

Gemäß Arzneimittelverordnungs-Report wurden 2011 die Betablocker-Leitsubstanzen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) Bisoprolol mit 677,5 Mio. DDD (Defined daily doses, definierte Tagesdosen) und Metoprolol mit 900,8 Mio. DDD am häufigsten verordnet [2].

Anhand der zwei folgenden Beispiele soll das Risiko für Wechselwirkungen der beiden Betablocker dargestellt werden.

Substrat von CYP2D6

Metoprolol wird ausschließlich über CYP2D6 metabolisiert. Wird bei einem Patienten, der auf eine Therapie mit Metoprolol eingestellt ist, Fluoxetin neu angesetzt, kann unter dieser Kombination die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) des Betablockers um 400 bis 600 % steigen [6]. Ursache dafür ist, dass Fluoxetin ein starker CYP2D6-Hemmer ist. Dadurch wird der Abbau von Metoprolol verzögert, der Plasmaspiegel steigt. Wird die Metoprolol-Dosis nicht reduziert, besteht die Gefahr einer unerwünschten Blutdrucksenkung und Bradykardie. Wenn Fluoxetin abgesetzt, die Dosis von Metoprolol jedoch nicht wieder erhöht wird, besteht das Risiko eines Therapieversagens. Bei einer Substanz wie Fluoxetin mit einer Halbwertszeit von etwa 15 Tagen kommt erschwerend hinzu, dass die Dosisanpassung von Metoprolol aufgrund der langen Auswaschphase des Antidepressivums (etwa 5 Halbwertszeiten) sukzessive vorgenommen werden muss.

Die Kombination von Bisoprolol mit einem CYP2D6-Hemmer birgt kein nennenswertes Interaktionsrisiko und wäre daher in diesem Fall die geeignetere Alternative [3].

In der Migräneprophylaxe gehören die beiden Betablocker Metoprolol und Propranolol zu den Mitteln der ersten Wahl [7]. Die gleichzeitige Gabe von CYP2D6-Hemmern sollte vermieden werden, andernfalls ist eine sorgfältige Überwachung der Therapie angezeigt.

Hemmung von CYP2D6

Metoprolol ist nicht nur Substrat, sondern auch Inhibitor von CYP2D6. Bei gleichzeitiger Einnahme des CYP2D6-Substrats Dextromethorphan mit Metoprolol kann der Plasmaspiegel des Hustenstillers steigen [5], wodurch es vermehrt zu zentralnervösen Nebenwirkungen kommen kann.

Bisoprolol hingegen besitzt keine hemmenden Eigenschaften auf CYP2D6, somit wäre eine Kombination mit Dextromethorphan in pharmakokinetischer Hinsicht unproblematisch [4].

Nachdruck aus Krankenhauspharmazie 2013;34:157–9.

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!

Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen von Betablockern

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen[1]	Interaktion durch CYP450-Modulatoren	Interaktionsrisiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik[2]
Atenolol (Tenormin)	Unbeteiligt	Nicht bekannt	✓		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 (Ultrarapid metabolizer; UM), bei Nordafrikanern und Orientalen sind es 10–29 %.
Bisoprolol (Concor)	Nicht relevant	Nicht relevant	✓	Leitsubstanz der Kassenärztlichen Bundesvereinigung	
Carvedilol (Dilatrend)	▪ Substrat von CYP2D6 und CYP2C9	CYP2D6-Inhibitoren CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK	Nichtselektiver Betablocker	
Metoprolol (Beloc)	▪ Substrat von CYP2D6 ▪ Mittelstarker Inhibitor von CYP2D6	CYP2D6-Inhibitoren	CHECK	Leitsubstanz der Kassenärztlichen Bundesvereinigung	
Nebivolol (Nebilet)	▪ Substrat von CYP2D6	CYP2D6-Inhibitoren	CHECK		
Propranolol (Dociton)	▪ Substrat von CYP1A2 und CYP2D6 ▪ Mittelstarker Inhibitor von CYP2D6	CYP2D6-Inhibitoren CYP1A2-Inhibitoren und -Induktoren	!	Nichtselektiver Betablocker	

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

Quellen: 1. mediQ-Interaktionsprogramm, Haupt- und relevante Abbauwege; 2. Benkert O, et al. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 8. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010; 3. Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wil: Infomed-Verlags AG, 2009.

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen von Betablockern (Stand: 1/2013)

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

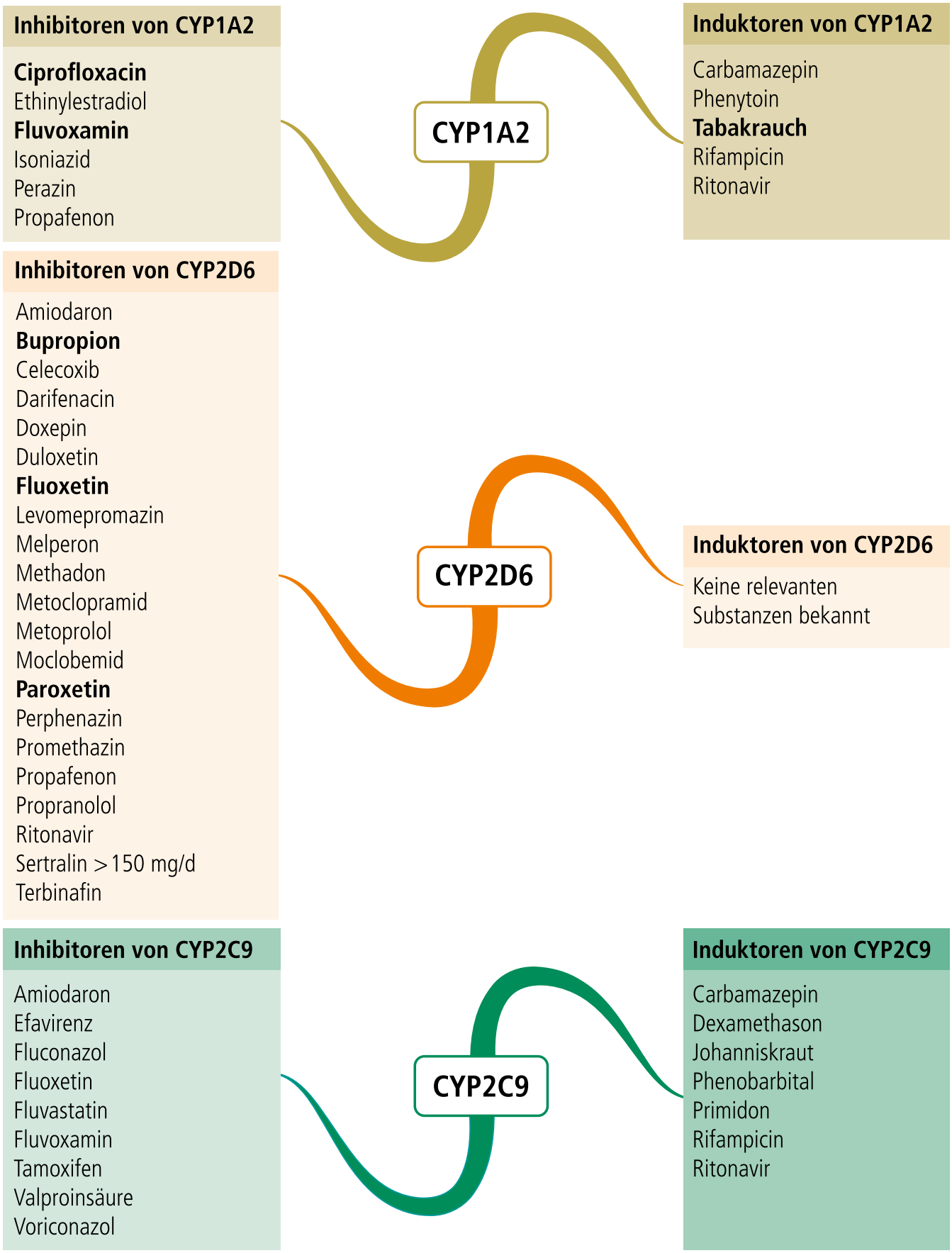

Abb. 1. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf einzelne CYP450-Isoenzyme (Stand: 02/2013) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

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

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

Pharmakogenetik

Bedingt durch genetisch determinierte Allelvarianten variiert die Expression funktionsfähiger CYP2D6-Enzyme. Als Folge kann sich die Eliminationsgeschwindigkeit von CYP2D6-Substraten bis zu einem Faktor 100 unterscheiden. Es werden je nach Aktivität vier Typen von Metabolisierern unterschieden [1]:

- Langsame Metabolisierer (Poor metabolizer; PM) → stark reduzierter Stoffwechsel
- Intermediäre Metabolisierer (Intermediate metabolizer; IM) → reduzierter Stoffwechsel
- Extensive Metabolisierer (Extensive metabolizer; EM → normaler Stoffwechsel
- Ultraschneller Metabolisierer (Ultrarapid metabolizer; UM) → beschleunigter Stoffwechsel

Dies bedeutet, dass bei Substraten, die in klinisch relevantem Maß über CYP2D6 metabolisiert werden, das Ansprechen unter Standarddosis unabhängig von der Gabe weiterer Medikamente interindividuell verschieden ist. Bei Patienten mit UM-Status kann der Therapieerfolg ausbleiben, bei Patienten mit PM-Status ist die Verträglichkeit reduziert. **Tabelle 1** enthält Angaben zur Häufigkeit von genetischen Polymorphismen, auch unter Berücksichtigung ethnischer Gruppen.

Bei der Einstufung der Betablocker in eine bestimmte Risikoklasse wurde auch deren Selektivität berücksichtigt, denn nichtselektive Betablocker besitzen ein höheres diabetogenes sowie respiratorisches Risikopotenzial.

Literatur

1. Reinecke K, Böhm R, Haen E, Cascorbi I, et al. Arzneimittel und CYP2D6. Dtsch Apo Ztg 2012;47:60–6.
2. Schwabe U, Paffrath D. Arzneimittelverordnungs-Report 2012. Springer Verlag 2012.
3. Suchresultat Kombination Bisoprolol und Fluoxetin, mediQ, vom 21.1.2013.
4. Suchresultat Kombination Dextromethorphan und Bisoprolol, mediQ, vom 21.1.2013.
5. Suchresultat Kombination Dextromethorphan und Metoprolol, mediQ, vom 21.1.2013.
6. Suchresultat Kombination Metoprolol und Fluoxetin, mediQ vom 21.1.2013.
7. Therapie der Migräne, Leitlinie Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Stand September 2012.

der Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

art, Download von: www.ppt-online.de

PPT – *Bücherforum*

Arzneimitteltherapie

Wirksamkeit – Sicherheit – Praktische Anwendung

Von Gerd A. Kullak-Ublick, Timo Siepmann und Wilhelm Kirch (Hrsg.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2012. 424 Seiten, 14 Abbildungen, 10 Tabellen. Kartoniert. 59,99 Euro.

Das Buch „Arzneimitteltherapie: Wirksamkeit – Sicherheit – Praktische Anwendung“ hat zwar Kitteltaschenformat, ist jedoch mit über 400 Seiten für den praktischen Einsatz am Krankenbett zu umfassend.

Im allgemeinen Teil werden Grundlagen von Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Genetik und Interaktionen vermittelt, darüber hinaus gibt es einen großen Abschnitt über Arzneimittelsicherheit und einige Seiten zur Pharmakoökonomie. Dieser allgemeine Teil ist sehr gelungen, er umfasst in kompakter Form die wesentlichen Inhalte zu den entsprechenden Themen. Dabei wird auch auf Abbildungen zurückgegriffen. Bei diesem inhaltlich eher anspruchsvollen Thema ist keine Lektüre im Urlaub oder bei Ablenkung möglich. Die Inhalte werden in dichter Form vermittelt, was volle Konzentration und die Bereitschaft zur Einarbeitung in ein abstraktes, aber wichtiges Wissensgebiet erfordert.

Im speziellen Teil wird zunächst das therapeutische Vorgehen zu einzelnen Themen, beispielsweise der Herzinsuffizienz oder der Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit, umrissen und anschaulich dargestellt. Dies ist eine deutliche Stärke des Buchs, das eine Verbindung aus Nachschlagewerk und Lehrbuch herzustellen versucht. Mit Abbildungen gehen die Autoren in diesem Teil eher sparsam um.

In den folgenden Monographien werden zunächst kurz die einzelnen Wirkstoffgruppen aufgeführt, dann wenige Substanzen davon vorgestellt. Dabei nehmen Elimination, Metabolisierung, Wechselwirkungen und geeignete Kombinationen einen relevanten Teil ein. Sie sind griffig und gut zusammengestellt, es gelingt ein Kompromiss zwischen den ausführlichen Inhalten der Fachinformationen und dem oft zu kompakten Eintrag (z. B. in der Roten Liste). Dafür muss naturgemäß eine Auswahl getroffen werden, um den Umfang des Buchs zu begrenzen.

Im Teil zur Psychopharmakotherapie führt dies allerdings dazu, dass im lediglich vier Seiten umfassenden Anteil über die Antipsychotika nur zwei Substanzen (Haloperidol und Olanzapin) genauer erläutert werden. Dabei ist im Buch eine klare Schwerpunktsetzung innerhalb der medizinischen Fachbereiche zu erkennen. Von den rund 320 Seiten im speziellen Teil sind etwa 70 % internistischen Themen gewidmet.

Möglicherweise ist die „Arzneimitteltherapie“ von Kullak-Ublick, Siepmann und Kirch für internistisch tätige Kollegen eine wertvolle Bereicherung des klinischen Alltags, für neurologisch oder psychiatrisch tätige Ärzte sind die 60 Euro nur dann gut angelegt, wenn ein wesentliches Interesse am gelungenen allgemeinen Teil besteht.

Dr. med. Dominik Dabbert, Bremen