

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial der Thrombozytenaggregationshemmer

Holger Petri, Bad Wildungen*

Als Thrombozytenaggregationshemmer finden Acetylsalicylsäure (ASS) und ADP-Rezeptor-Antagonisten Anwendung. Clopidogrel wird als Prodrug durch Metabolismus über Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyme pharmakologisch aktiv. Ticagrelor ist Substrat von CYP3A4. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der Thrombozytenaggregationshemmer zu den CYP-Enzymen dargestellt.

Psychopharmakotherapie 2020;27:156–60.

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) hemmt über Acetylierung die Cyclooxygenase 1 (COX-1) irreversibel, wodurch der starke Plättchenaktivator Thromboxan A₂ nicht mehr gebildet wird [3]. Metaboliten von ASS in niedriger Dosis wie Salicylsäure und seine Konjugationsprodukte haben keine Bedeutung für die Plättchen-hemmende Wirkung. Relevante CYP-bedingte Interaktionen sind nicht zu erwarten.

ADP-Rezeptor-Antagonisten (P2Y₁₂-Inhibitoren)

Zu den ADP-Rezeptor-Antagonisten zählen die Thienopyridine Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin sowie Ticagrelor und Cangrelor. Die Substanzen blockieren selektiv die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an seine Thrombozytenrezeptoren, den Purinrezeptoren P2Y₁₂. In der Folge unterbleibt die ADP-induzierte Thrombozytenaktivierung [13]. Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin hemmen irreversibel die ADP-Rezeptoren. Sie sind Prodrugs, das heißt, die pharmakologisch aktiven Metaboliten entstehen durch enzymatische Umwandlung [13].

Thienopyridine

Clopidogrel ist der Hauptvertreter der ADP-Rezeptor-Antagonisten [20]. Etwa 15 % der Clopidogrel-Dosis werden über zwei Schritte bioaktiviert (Abb. 1) [13, 17]. Beteiligt sind verschiedene Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyme, wovon dem polymorph exprimierten CYP2C19 eine vorherrschende Rolle zugesprochen wird [7, 11–13, 16]. Zwei Polymorphismen sind besonders relevant. Patienten mit einem Poor-Metabolizer-

Status (homozygote Träger des *2-Allels) bilden geringere Mengen an aktiven Metaboliten. Ultrarapid-Metabolisierer (*1/*17-, *17/*17-Allelträger) haben eine höhere Metabolisierungskapazität und es kommt dadurch zu einer gesteigerten Aktivierung von Clopidogrel [12, 21]. Beides kann zu einem veränderten Ansprechen beitragen. Im einen Fall steigt das Risiko für thrombotische Ereignisse, im anderen das für Blutungen [12]. Der Protonenpumpeninhibitor (PPI) Omeprazol und sein S-Enantiomer Esomeprazol sind CYP2C19-Inhibitoren (Abb. 2). Omeprazol in der Höchstdosis von 80 mg/Tag verminderte die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten um 40 % in der Erhaltungsdosis. Hierdurch sank die Thrombozytenaggregationshemmung um 21 % [7]. Die klinische Bedeutung der Wechselwirkung mit Omeprazol und Esomeprazol ist noch nicht abschließend geklärt. Als alternativer PPI wird Pantoprazol empfohlen. Andere potente CYP2C19-Inhibitoren wie Fluconazol und Fluoxetin sollten ebenfalls vermieden werden [7]. Bei Einnahme von Induktoren kann analog der Empfehlung bei Ultrarapid-Metabolisierern die gemäß Zulassung empfohlene Dosis verordnet werden [21].

Eine Ursache der nicht konsistenten Datenlage ist, dass andere Isoenzyme wie CYP1A2 und CYP3A4 eine relevante Beteiligung an der Bildung des Thiolmetaboliten haben. So hatten rauchende Patienten höhere Metabolitenspiegel als Nichtraucher [14]. Polyzyklische Kohlenwasserstoffe im Zigarettenrauch induzieren die Bildung von CYP1A2 [18].

CYP3A4 hat gemäß In-vitro-Untersuchungen besonders am zweiten Schritt des Metabolismus einen großen Anteil [17, 26]. Dies bestätigte sich durch In-vivo-Untersuchungen. So senkte der CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol den Wert der 24h-AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) des aktiven Metaboliten in der 75-mg-Erhaltungsdosis um 29 % [10].

*Nachdruck aus Krankenhauspharmazie 2020;4:192–6.

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

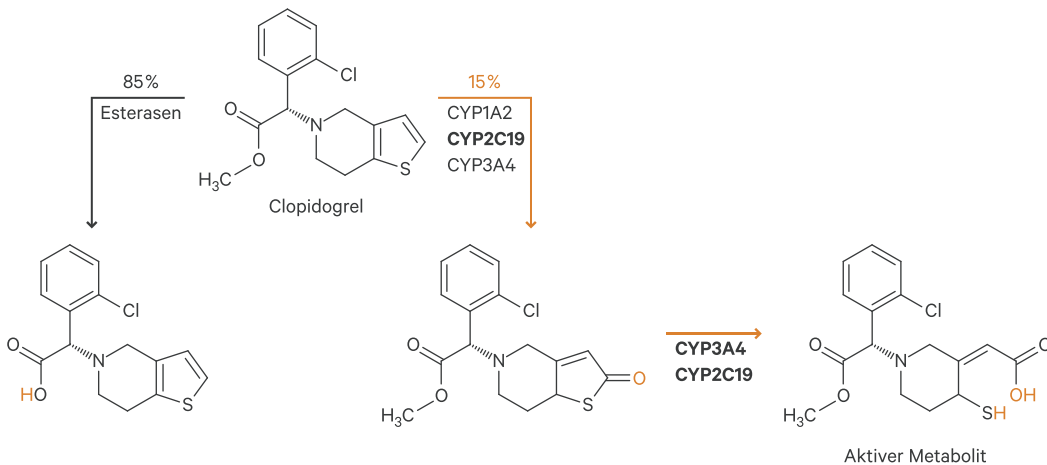


Abb. 1. Metabolismus von Clopidogrel (mod. nach [13] und <https://www.pharmgkb.org/> [Stand: 04/2020])

Cobicistat und Ritonavir sind als starke CYP3A4-Hemmer pharmakokinetische Wirkverstärker (Booster) antiretroviraler Arzneimittel [19]. Ritonavir reduzierte in einer Studie mit zwölf gesunden Probanden den AUC_{0-4h} -Wert um die Hälfte [15]. HIV-Patienten hatten in einer anderen Untersuchung knapp 70 % niedrigere Metabolitspiegel als die Vergleichsgruppe [19]. Es wird von der gleichzeitigen Anwendung von Clopidogrel mit geboosterten antiretroviralen Therapien (ART) abgeraten [7].

Clopidogrel hemmt CYP2B6 [22]. Wechselwirkungen mit CYP2B6-Substraten wie Cyclophosphamid, Efavirenz und Selegilin sind daher möglich.

Ein Glucuronidmetabolit von Clopidogrel zeigte in einer Studie mit gesunden Probanden ein CYP2C8-hemmendes Potenzial. Die Plasmaspiegel des CYP2C8-Testsubstrats Repaglinid stiegen bei der 300-mg-Dosis um das 5-Fache und bei der 75-mg-Dosis um das 4-Fache [25]. Somit gilt sowohl besondere Vorsicht bei der Kombination von Clopidogrel mit Repaglinid als auch mit anderen CYP2C8-Substraten wie Dasabuvir und Paclitaxel [7, 15].

Prasugrel wird über CYP3A4 und 2B6 zum aktiven Metaboliten verstoffwechselt [5]. Während Ketoconazol die Metabolitexposition nicht veränderte, reduzierten Ritonavir/Cobicistat-geboosterte ART die Metabolitbildung um die Hälfte. Dies war jedoch ohne Einfluss auf die Thrombozytenaggregationshemmung, sodass Prasugrel hier eine Alternative zu Clopidogrel darstellt [1, 5, 10, 19].

Rifampicin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Prasugrel [5, 9]. Der Effekt von CYP3A4-Induktoren auf die Bildung des aktiven Metaboliten kann als klinisch nicht relevant angesehen werden [5].

Der Mechanismus der Bioaktivierung von Ticlopidin sowie die beteiligten Enzyme sind nicht vollständig geklärt [13]. Es kann aber angenommen werden, dass CYP-Enzyme eine Rolle spielen könnten [2]. Ticlopidin ist ein starker CYP2B6-Inhibitor [8].

Direkt wirkende P2Y₁₂-Inhibitoren

Ticagrelor und Cangrelor (i. v.) sind direkte und reversible Inhibitoren der Thrombozytenaggregation [13].

Ticagrelor ist ein Substrat von CYP3A4. Der Hauptmetabolit ist ebenso thrombozytenaggregationshemmend wie die Muttersubstanz und macht etwa 30 bis 40 % der Plasmakonzentration von Ticagrelor aus [4]. In einer Arbeit wurde der Einfluss von Ketoconazol und des mittelstarken CYP3A4-Inhibitors Diltiazem auf die AUC-Werte von Muttersubstanz und aktiven Metaboliten untersucht. Ketoconazol erhöhte die Exposition von Ticagrelor um das 7,3-Fache und senkte die des Metaboliten um 56 %. Diltiazem steigerte den AUC-Wert um das 2,7-Fache, die Konzentration des Metaboliten blieb unverändert [23]. Starke CYP3A4-Hemmer sind folglich unter einer Ticagrelor-Therapie kontraindiziert. Der Einfluss durch Diltiazem wird bei den meisten Patienten als nicht klinisch relevant betrachtet und andere mittelstarke CYP3A4-Hemmer (Abb. 2) können zusammen mit Ticagrelor verordnet werden [4].

Rifampicin reduzierte den AUC-Wert einer Ticagrelor-Einzeldosis um 86 % und den des Metaboliten um 46 % [24]. Starke CYP3A4-Induktoren sollten nicht mit Ticagrelor kombiniert werden [4].

Der Cangrelor-Metabolismus ist CYP-unabhängig und CYP-Isoenzyme werden von therapeutischen Cangrelor-Konzentrationen oder seinen wesentlichen Metaboliten nicht gehemmt [6].

Literatur

1. Ancrenaz V, et al. Pharmacokinetic interaction between prasugrel and ritonavir in healthy volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013;112:132-7.
2. Dalvie DK, O'Connell TN. Characterization of novel dihydrothienopyridinium and thienopyridinium metabolites of ticlopidine in vitro: role of peroxidases, cytochromes p450, and monoamine oxidases. *Drug Metab Dispos* 2004;32:49-57.
3. Fachinformation Aspirin® N 100 mg. Stand: März 2017.
4. Fachinformation Brilique®. Stand: September 2019.
5. Fachinformation Efiect®. Stand: Dezember 2019.

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

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ^I	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik ^{II}
Acetylsalicylsäure (Aspirin N 100 mg)	Nicht relevant	Nicht relevant			
Cangrelor (Kengrexal)	Nicht relevant	Nicht relevant			
Clopidogrel (Plavix)	Substrat von CYP1A2	CYP1A2-Inhibitoren		Induktoren können zu einer verstärkten Hemmung der Plättchen-Aggregation führen, die aber keine Dosisanpassung notwendig erscheinen lassen.	CYP2C19: 2–5% der Mitteleuropäer und Afrikaner sind Poor metabolizer; PM. Bei Asiaten sind es zwischen 12% und 23%. CYP2C19*17 ist eine Genvariante mit verstärkter enzymatischer Aktivität, die bei knapp 20% der Mitteleuropäer vorkommt. Homozygote Träger sind Ultrarapid metabolizer; UM.
	Substrat von CYP2C19	CYP2C19-Inhibitoren			
	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren			
Prasugrel (Effient)	Mittelstarker Inhibitor von CYP2B6	CYP2B6-Inhibitoren		Induktoren können zu einer verstärkten Hemmung der Plättchen-Aggregation führen, die aber keine Dosisanpassung notwendig erscheinen lassen.	
	Mittelstarker Inhibitor von CYP2C8	CYP3A4-Inhibitoren			
Ticagrelor (Brilique)	Substrat von CYP2B6	CYP2B6-Inhibitoren		Starke CYP3A4-Inhibitoren sind kontraindiziert.	
	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren			
Ticlopidin (Tiklyd)	Starker Inhibitor von CYP2B6	Nicht relevant			



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^{III}. 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 04/2020); II: Benkert O, et al. Compendium der Psychiatrien 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.

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

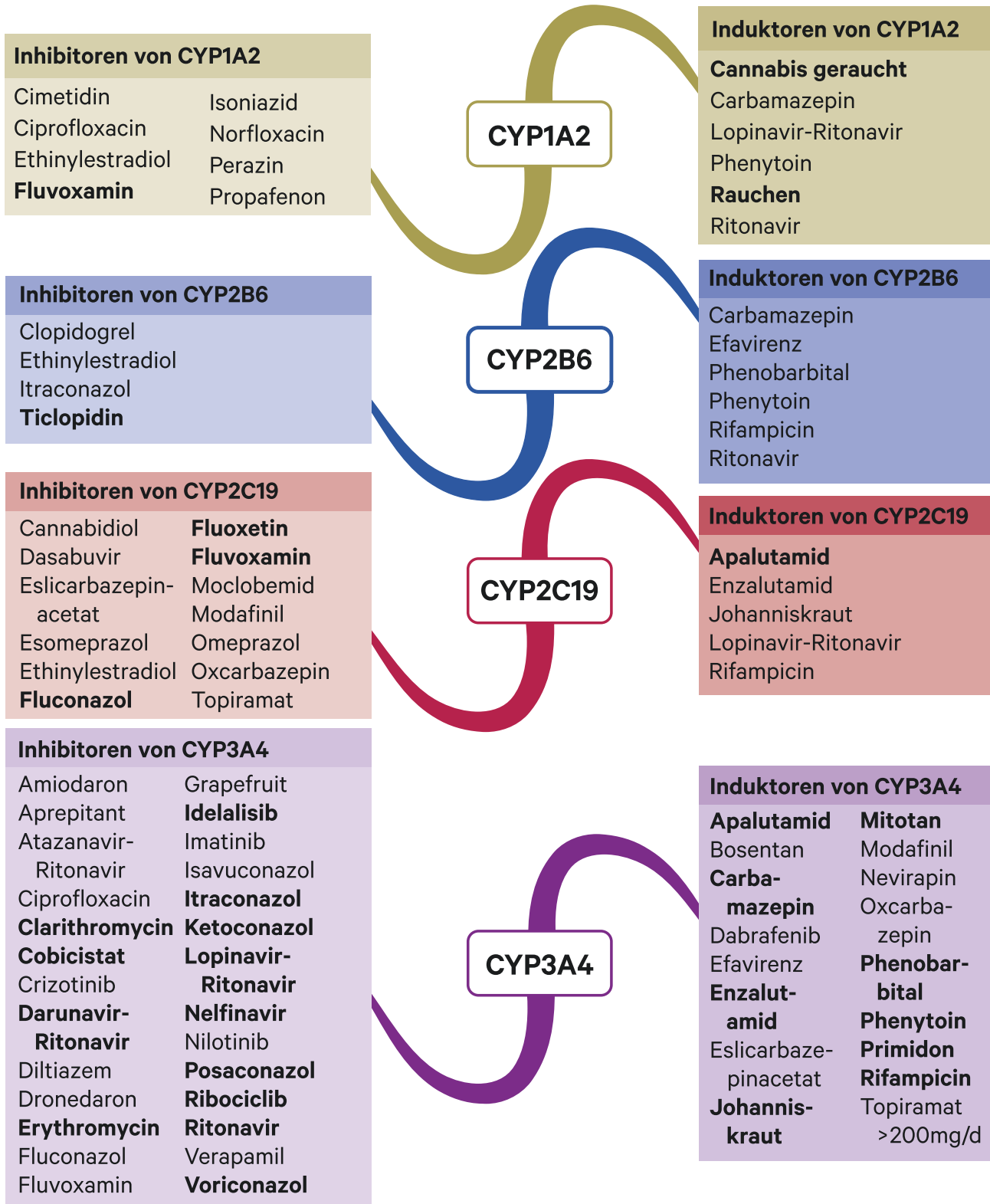


Abb. 2. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C19 und 3A4 (Stand 04/2020) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

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

6. Fachinformation Kengrexal®. Stand: September 2016.
7. Fachinformation Plavix®. Stand: November 2019.
8. Fachinformation Tiklyd®. Stand: Oktober 2016.
9. Farid NA, et al. Effect of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in healthy male subjects. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1821–9.
10. Farid NA, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:735–41.
11. García-Lagunar MH, et al. Genotyping of six clopidogrel-metabolizing enzyme polymorphisms has a minor role in the assessment of platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol* 2017;17:303–12.
12. Gebhard DF. Genetische Determinanten der Clopidogrel-Response-Untersuchungen zu CYP2C19*2 und CYP2C19*17. Dissertation Technische Universität München 2017.
13. Geisslinger G, et al. Mutschler Arzneimittelwirkungen, 11. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2019.
14. Gurbel PA, et al. Clopidogrel efficacy and cigarette smoking status. *JAMA* 2012;307:2495–6.
15. Itkonen MK, et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:219–28.
16. Karąźniewicz-Łada M, et al. Impact of genetic variants of selected cytochrome P450 isoenzymes on pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in patients co-treated with atorvastatin or rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:419–30.
17. Kazui M, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010;38:92–9.
18. Kroon LA, Drug interactions with smoking. *AM J Health Syst Pharm* 2007;64:1971–21.
19. Marsousi N, et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2018;57:1347–54.
20. Schwabe U, et al. Arzneiverordnungs-Report 2019. Heidelberg: Springer Verlag, 2019.
21. Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:317–23.
22. Shinde DD, et al. Different effects of clopidogrel and clarithromycin on the enantioselective pharmacokinetics of sibutramine and its active metabolites in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2013;53:550–8.
23. Teng R, Butler K. Effect of the CYP3A inhibitors, diltiazem and ketoconazole, on ticagrelor pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Drug Assess* 2013;15:30–9.
24. Teng R, et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:877–83.
25. Tornio A, et al. Glucuronidation converts Clopidogrel to a strong time-dependent inhibitor of CYP2C8: A Phase II Metabolite as a perpetrator of drug-drug interactions. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:498–507.
26. Zhu Y, Zhou J. Identification of the significant involvement and mechanistic role of CYP3A4/5 in clopidogrel bioactivation. *ACS Med Chem Lett* 2012;3:844–9.

Termine Kongresse | Symposien | Workshops

19. bis 20. Juni 2020

Berlin

AGNP-Psychopharmakologie-Tage

Information: www.agnp.de

6. bis 9. September 2020

Freiburg

55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V.

Information: www.epilepsie-tagung.de/

8. bis 10. Oktober 2020

Mühlheim a. d. Ruhr

11. Kongress der Deutschen Alzheimer Gesellschaft

Information:

www.alzheimer-kongress.de/home.html

29. bis 31. Oktober 2020

Essen

28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Information: www.dgsm-kongress.de

4. bis 7. November 2020

Berlin

93. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Information: www.dgn.org

25. bis 28. November 2020

Berlin

DGPPN-Kongress 2020

Information: www.dgppn.de/

30. April bis 2. Mai 2021

Berlin

Berlin Brain Summit

Information:

www.berlin-brain-summit.de

Diese und weitere Veranstaltungstermine auch unter www.ppt-online.de