

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial der H₂-Rezeptorenblocker

Holger Petri, Bad Wildungen*

Von den in Deutschland verfügbaren drei Histamin-2(H₂)-Rezeptorenblockern wird allein Ranitidin noch in nennenswerter Menge verordnet. Cimetidin als ältester Vertreter dieser Stoffgruppe inhibiert verschiedene Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyme und hat damit, verglichen mit Famotidin und Ranitidin, ein risikoreicheres Wechselwirkungspotenzial. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der drei Substanzen zu den Cytochrom-P450-Isoenzymen dargestellt.

Psychopharmakotherapie 2015;22:214–5.

Ranitidin

Im Arzneiverordnungsreport 2014 sind nur noch Verordnungen von Ranitidin aufgeführt. Cimetidin und Famotidin sind nicht mehr vertreten [9]. Ranitidin wird nicht über die Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme verstoffwechselt, sondern über *Flavin-abhängige Monoxygenasen (FMO)*. Wie CYP-Enzyme katalysieren FMO-Enzyme oxidative Reaktionen im Phase-I-Metabolismus von Fremdstoffen. Über das polymorphe Isoenzym FMO3 wird Ranitidin in der Leber metabolisiert [6]. Menschen mit einer Trimethylaminurie haben einen Mangel an FMO3-Enzymen. Sie können Trimethylamin aus der Nahrung nicht oder nur unzureichend über FMO3 zu geruchlosem Trimethylamin-N-Oxid abbauen. Das nach Fisch riechende, flüchtige Trimethylamin wird über die Atemluft, den Schweiß und Urin abgesondert und erzeugt so bei den Betroffenen einen hohen Leidensdruck (Fish-Odor-Syndrom). Ranitidin, das auch zur Phänotypisierung weniger ausgeprägter FMO3-Polymorphismen dient, wird bei diesen Patienten verzögert abgebaut [6]. Die klinische Relevanz ist aber unklar, da Ranitidin größtenteils unverändert über die Nieren ausgeschieden wird [3].

Cimetidin

Cimetidin als erster Vertreter der Wirkstoffklasse der H₂-Rezeptorenblocker

ist aufgrund spezifischer Störeffekte und seines Interaktionspotenzials ungünstiger als andere H₂-Rezeptorenblocker [4]. Cimetidin wirkt antagonistisch am Androgenrezeptor, sodass es bei Männern zu Gynäkomastie und Impotenz kommen kann [4].

Cimetidin ist Inhibitor der CYP-Isoenzyme 1A2, 2D6 und 3A4, wodurch zahlreiche Interaktionen möglich sind. Zudem reduziert Cimetidin als Inhibitor des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) die aktive Ausscheidung von Arzneistoffen über die Niere. Es ist daher kontraindiziert bei einer Therapie mit *Fampridin*, das durch glomeruläre Filtration und aktiven Transport durch OCT2 zu 90% über die Nieren eliminiert wird [1].

Cimetidin-Clozapin-Kombination

Unter antipsychotischer Behandlung mit Clozapin wird ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) dringend empfohlen [5]. Bei „subtherapeutischen“ Plasmakonzentrationen ist in der Akutbehandlung die Ansprechrate mit Placebo vergleichbar, unter chronischer Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall. Bei „supratherapeutischen“ Plasmakonzentrationen besteht ein erhöhtes Risiko für eine Unverträglichkeit oder Vergiftung [5]. Clozapin wird primär über CYP1A2 metabolisiert [12]. Genetische Varianten von *CYP1A2*, Geschlecht, Rauchen sowie Interaktionen mit Arzneimitteln und Nahrungsmitteln können Einfluss auf den Clozapin-Me-



tabolismus haben [7, 8]. Nicht immer werden bei der zugelassenen Maximaldosis von 900 mg/Tag Clozapin die angestrebten Plasmaspiegel von mindestens 0,35 mg/l erreicht. Zum Boostern der Clozapin-Spiegel wird der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluvoxamin eingesetzt. Fluvoxamin ist ein starker CYP1A2-Inhibitor. Die Clozapin-Plasmaspiegel können um das Zwei- bis Zehnfache steigen. Die Patienten sind aufgrund der Intoxikationsgefahr unter engmaschigem TDM zu überwachen [8, 11]. Cimetidin hat verglichen mit Fluvoxamin eine geringere CYP1A2-inhibierende Potenz [11, 12]. Es kann als Alternative in Erwägung gezogen werden, wenn die Komedikation von Clozapin mit Fluvoxamin nicht möglich ist oder nicht vertragen wird. In einem Fallbericht wird beschrieben, wie mit einer Cimetidin-Dosis von 800 mg am Tag der Clozapin-Plasmaspiegel in den therapeutischen Referenzbereich angehoben werden konnte. Der Patient nahm mit 900 mg Clozapin am Tag weiter die

* *Nachdruck aus Krankenhauspharmazie* 2015;36:394–5.

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 H₂-Rezeptorenblocker

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ¹	Interaktion durch CYP450-Modulatoren	Interaktionsrisiko	Bemerkungen
Cimetidin (Tagamet)	Mittelstarker Inhibitor von CYP1A2 Mittelstarker Inhibitor von CYP2D6 Mittelstarker Inhibitor von CYP3A4	Nicht bekannt		Inhibitor von Organic cation transporter 2 (OCT2)
Famotidin (Pepdul)	Nicht bekannt	Nicht bekannt		
Ranitidin (Zantac)	Nicht relevant	Nicht relevant		Substrat von Flavin-abhängiger Monoxygenase 3 (FMO3)



Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms unverzichtbar!



Es gibt mehrere klinisch bedeutsame Interaktionen. Die Anwendung eines Interaktionsprogramms ist ratsam.



Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms zu empfehlen.



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 vermittelt¹. Eine pharmakologische Bewertung, beispielsweise hinsichtlich Wirksamkeit, Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, bleibt mit Ausnahmen (siehe Spalte „Bemerkungen“) unberücksichtigt.

Quellen:

1: medIQ-Interaktionsprogramm, Haupt- und relevante Abbauewege (Stand 06/2015); II: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage. Wil: Informed-Verlags AG, 2009.

Höchstdosis ein und sein klinischer Zustand besserte sich nach kurzer Zeit. Der H₂-Blocker steigerte den Clozapin-Spiegel durchschnittlich um das 1,9-Fache [12]. Der CYP1A2-hemmende Effekt von Cimetidin ist dosisabhängig. Die Erhöhung der Cimetidin-Tagesdosis von 800 mg auf 1200 mg verursachte bei einem Patienten unter 900 mg Clozapin am Tag eine Intoxikation [10]. In der Fachinformation von Clozapin gelten pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Cimetidin als unwahrscheinlich [2]. Der H₂-Blocker wird nur als CYP3A4-Hemmer betrachtet. CYP3A4 ist für den Stoffwechsel des Neuroleptikums von nachgeordneter Bedeutung [12].

Famotidin

Famotidin interagiert nicht mit CYP-Enzymen (Tab. 1).

Literatur

1. Fachinformation Famopyra[®]. Stand: Juli 2014.
2. Fachinformation Leponex[®]. Stand: Oktober 2014.
3. Fachinformation Ranitidin-ratiopharm[®]. Stand: Juli 2014.
4. Freissmuth M, et al. Pharmakologie und Toxikologie. Heidelberg: Springer Verlag 2012.
5. Hiemke C, et al. AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. Psychopharmakotherapie 2012;19:91–122.
6. Hisamuddin IM, Yang VW. Genetic polymorphisms of human flavin-containing monooxygenase 3: implications for drug metabolism and clinical perspectives. Pharmacogenomics 2007;8:635–43.
7. Kämmerer W. Porträt eines Enzyms – 1A2. Arzneimitteltherapie 2011;29:269–73.
8. Légaré N, et al. Increasing the clozapine: nor-clozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. Med Hypotheses 2013;80:689–91.
9. Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2014. Heidelberg: Springer Verlag, 2014.
10. Syzmanski S, et al. A case report of cimetidine-induced clozapine toxicity. J Clin Psychiatry 1991;52:21–2.
11. Szegedi A, Angheliescu I, Wiesner J, et al. Addition of low-dose fluvoxamine to low-dose clozapine monotherapy in schizophrenia: drug monitoring and tolerability data from a prospective clinical trial. Pharmacopsychiatry 1999;32:148–53.
12. Watras M, Taylor D. A therapeutic interaction between cimetidine and clozapine: case study and review of the literature. Ther Adv Psychopharmacol 2013;3:294–7.