

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial atypischer Antipsychotika

Holger Petri, Bad Wildungen*

Wirksamkeit und Verträglichkeit einzelner atypischer Antipsychotika sind abhängig vom Metabolismus über Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyme. Auch können die Metaboliten zum klinischen Ansprechen beitragen. Das im engeren Sinn einzige „echte“ Atypikum Clozapin als Goldstandard in der Behandlung therapieresistenter Psychosen weist eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität im Metabolismus auf. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der Substanzen dieser Wirkstoffgruppe zu den CYP-Enzymen dargestellt.

Psychopharmakotherapie 2019;26:96–103.

Amisulprid

Amisulprid wird nur minimal metabolisiert. CYP-bedingte Interaktionen sind nicht zu erwarten [20, 56].

Aripiprazol

Aripiprazol wird über CYP2D6 und CYP3A4 verstoffwechselt. Bei extensiven Metabolisierern von CYP2D6 sind beide Isoenzyme zu gleichen Teilen am Abbau beteiligt. Als pharmakologisch wirksamer Hauptmetabolit entsteht Dehydro-Aripiprazol, dessen Plasmakonzentration etwa 40 % der Muttersubstanz beträgt [63]. Der starke CYP2D6-Inhibitor Chinidin erhöhte bei gesunden Probanden die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) von Aripiprazol um 107 %, während die des Aripiprazol-Metaboliten um 33 % sank. Der starke CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (Abb. 4) mit maximal hemmenden Eigenschaften auf das Isoenzym erhöhte die AUC-Werte von Muttersubstanz und Metaboliten um 63 % und 77 % bei Probanden mit normaler CYP2D6-Stoffwechselleistung. Daraus kann gefolgert werden, dass Dehydro-Aripiprazol primär über CYP3A4 abgebaut wird [15]. Die Expositionssteigerung bei CYP2D6-Poor-Metabolizern in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollte deutlich ausgeprägter sein, da beide Abbauewege des Atypikums blockiert sind. Dies bestätigte sich in einer Studie, bei der der starke CYP3A4-Inhibitor Itraconazol bei intermediären Metabolisierern zu höheren Aripiprazol-Plasmaspiegeln führte verglichen mit extensiven Metabolisierern von CYP2D6-Substraten [35].

Unter Kombination mit starken CYP3A4-Induktoren sanken die Plasmaspiegel von Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol bei Patienten im Schnitt um 60 bis 73 % [15, 50, 63]. Es wird empfohlen, in Kombination mit starken CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren die Aripiprazol-Dosis etwa um die Hälfte zu reduzieren, in Kombination mit starken CYP3A4-Induktoren zu verdoppeln. Nach Absetzen der Modulatoren soll wieder die Dosis wie vor der Begleittherapie gegeben werden [15]. Dabei sind die Auswaschzeiten der Inhibitoren und die Deinduktionszeit bei CYP3A4-Induktoren zu beachten.

Cariprazin

Cariprazin wird hauptsächlich über CYP3A4 abgebaut. Die beiden Hauptmetaboliten Desmethyl-Cariprazin und Didesmethyl-Cariprazin sind ähnlich wie die Muttersubstanz pharmakologisch aktiv. Didesmethyl-Cariprazin hat auch aufgrund der deutlich längeren Halbwertszeit von 14 bis 21 Tagen verglichen mit Cariprazin (2 Tage) 3- bis 6-fach höhere Plasmaspiegel als die Muttersubstanz [6]. Ketoconazol verdoppelte die Plasmaexposition von Gesamt-Cariprazin (Summe aus Cariprazin und seinen aktiven Metaboliten) bei einer gleichzeitigen Anwendung über vier Tage. Da sich das Steady State besonders von Didesmethyl-Cariprazin erst über Monate einstellt, ist von einer deutlich höheren Gesamt-Cariprazin-Exposition auszugehen. Somit ist die Komedikation mit starken wie moderaten CYP3A4-Inhibitoren, aber auch von starken und moderaten CYP3A4-Induktoren, unter einer Cariprazin-Therapie kontraindiziert [17].

Clozapin

Clozapin ist der Goldstandard in der Behandlung therapieresistenter Psychosen [10, 65]. Es ist ein Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite. Für die Wirksamkeit sind ausreichend

*Nachdruck aus Krankenhauspharmazie 2019;40:53–7.

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

hohe Plasmaspiegel notwendig, bei zu hohen Werten drohen Nebenwirkungen wie Krampfanfälle, Delir und Arrhythmien [10, 27]. Dennoch lagen in zwei Untersuchungen bei mehr als zwei Drittel der Patienten die Clozapin-Plasmaspiegel außerhalb des empfohlenen therapeutischen Referenzbereichs [11, 45]. Die dosiskorrigierte 41- bis 45-fache Variabilität der Clozapin-Talspiegel vor dem Hintergrund des engen therapeutischen Index macht ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) dringend empfehlenswert [27, 31, 53]. Clozapin weist einen ausgeprägt komplexen Metabolismus auf. Wichtigstes metabolisierendes Enzym ist CYP1A2, CYP2C19 ist von nachgeordneter Bedeutung [10]. Über N-Demethylierung entsteht der pharmakologisch wirksame Hauptmetabolit N-Desmethylclozapin (Syn. Norclozapin).

In einer Untersuchung mit 75 Patienten waren die dosiskorrigierten Clozapin-Plasmaspiegel abhängig von der CYP1A2-Aktivität [31]. Polyzyklische Kohlenwasserstoffe im Zigarettenrauch induzieren die Bildung von CYP1A2. Ohne Komedikation mit dem starken CYP1A2-Inhibitor Fluvoxamin (Abb. 4) hatten rauchende Patienten im Durchschnitt um ein Drittel niedrigere Clozapin-Konzentrationen im Vergleich zu Nichtrauchern. Der Effekt war unabhängig von der Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten [31]. Dies steht in Einklang mit Studien, bei denen die Induktion schon ab sechs bis zwölf Zigaretten am Tag fast ihr Maximum erreichte [14, 26, 27, 41]. Der Genotyp war ohne Einfluss auf die Plasmaspiegel, obwohl das *CYP1A2*1F-Allel* mit einer erhöhten Induzierbarkeit verbunden ist [60].

Wurde gleichzeitig Fluvoxamin eingenommen, hatte der Raucherstatus keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Clozapin-Spiegel. Das SSRI-Antidepressivum boostert die Clozapin-Spiegel und erhöht zudem das Clozapin/Norclozapin-Verhältnis. Dies soll zu einer verbesserten Verträglichkeit führen, besonders bei Patienten, die erst unter hohen Clozapin-Dosen wirksame Spiegel aufbauen [38]. In dieser Studie war die Exposition durchschnittlich um das 3,5-Fache erhöht, jedoch können auch höhere Steigerungen bis zum 5- bis 10-Fachen möglich sein [34]. Es zeigte sich ein Sättigungseffekt der CYP1A2-Hemmung durch Fluvoxamin. Mit 100 mg am Tag ist nahezu ein Maximaleffekt erreicht [31]. Allerdings reichen in der Regel 50 mg Fluvoxamin, um bei der Mehrzahl der Patienten die Clozapin-Plasmaspiegel in den Zielbereich zu erhöhen [42, 54].

Langsame Metabolisierer (Poor Metabolizer) von CYP2C19 hatten 2,3-fach höhere Plasmaspiegel als normale Metabolisierer (Extensive Metabolizer) [31]. Die Übertragbarkeit auf medikamentöse Modulatoren ist durch klinische Studien zu evaluieren. Der in der Klinik häufig verwendete CYP2C19-Hemmer Omeprazol (Abb. 4) kann in einer Tagesdosis von 120 mg bei Nichtrauchern klinisch relevant zu einer CYP1A2-Induktion führen, die homozygote Träger des *CYP1A2*1F-Allels* sind. In der niedrigen Dosis von 40 mg Omeprazol am

Tag ist der Effekt nur noch nachweisbar, wenn ein Poor-Metabolizer-CYP2C19-Status vorliegt und dadurch höhere systemische Plasmaspiegel des CYP2C19-Substrats entstehen [25]. Omeprazol beeinflusst aber nur den Clozapin-Metabolismus, wenn die Patienten nicht rauchen [49]. Gemäß In-vitro-Untersuchungen kann auch CYP3A4 zum Abbau von Clozapin beitragen. In einer Studie hatte der starke CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol keinen Einfluss auf die Clozapin-Exposition [36]. Der Effekt kann aber klinisch relevant werden bei höheren Clozapin-Dosen und niedriger CYP1A2-Aktivität [7, 10]. Der Histamin-H₂-Rezeptorantagonist Cimetidin konnte bei einem rauchenden Patienten die Clozapinspiegel alternativ zu Fluvoxamin, das wegen allergischer Reaktionen abgesetzt werden musste, durch CYP1A2-Hemmung in den therapeutischen Bereich heben [66]. Das Fluorchinolon-Antibiotikum Ciprofloxacin erhöhte bei stabil eingestellten Patienten die Clozapin-Exposition um 29% [55]. Der CYP1A2-hemmende Effekt kann zu potenziell fatalen Folgen führen, wenn gleichzeitig eine Infektion vorliegt [46]. Die Autoren empfehlen daher bei Kombination mit potenten CYP1A2-Hemmern eine Dosisreduktion von Clozapin um zwei Drittel, begleitet von engmaschigem TDM [46].

Nach Rauchstopp soll zur Vermeidung toxischer Spiegel TDM-begleitet die Clozapin-Dosis um 25–40%, sukzessive um 10% täglich, über mehrere Tage gesenkt werden [1, 13, 62]. Jedoch sollte beachtet werden, dass bei Komedikation mit Fluvoxamin subtherapeutische Plasmaspiegel möglich sein können. In einem Fallbericht werden trotz niedriger Clozapin-Dosis von 75 mg am Tag und einer ausreichend hohen Fluvoxamin-Dosis im Zuge einer Bronchitis und Rauchabstinenz supratherapeutische Clozapin-Plasmaspiegel mit entsprechend klinischer Symptomatik gemessen [60]. Nach einer Dosisreduktion um lediglich 12,5 mg und antibiotischer Therapie sanken die Clozapin-Spiegel auf etwa ein Drittel. Dies verdeutlicht die in Einzelfällen hohe inter- und intraindividuelle Variabilität des Clozapin-Metabolismus. Infektionen und/oder Inflammationen, klinisch messbar an erhöhten Werten des C-reaktiven Proteins (CRP), können zu einer Downregulierung von CYP1A2 führen [10, 27, 28, 37, 39]. Immunmodulatoren wie Interleukin 6 (IL-6) sind hierfür verantwortlich [10]. Dieser Effekt kann sich verstärken, wenn gleichzeitig der Rauchkonsum eingestellt wird [61]. Trotz hoher Serumspiegel müssen die Patienten aber nicht immer klinisch auffällig werden. Bei Infektionen und Inflammationen kann ein Vielfaches des Akut-Phase-Proteins Alpha-1-acid Glycoprotein (AGP) gebildet werden, das Clozapin zu 95% bindet und somit einen Puffer vor zu hohen Konzentrationen ungebundenen und damit pharmakologisch aktiven Clozapins darstellt [10, 12]. Aufgrund der zahlreichen Faktoren, die Einfluss auf die Exposition von Clozapin haben, wie Infektionen, Entzündungen, exzessiver Kaffeekonsum, Rauchen und die Komedikation besonders von CYP1A2-Modulatoren (Abb. 4), ergibt sich die

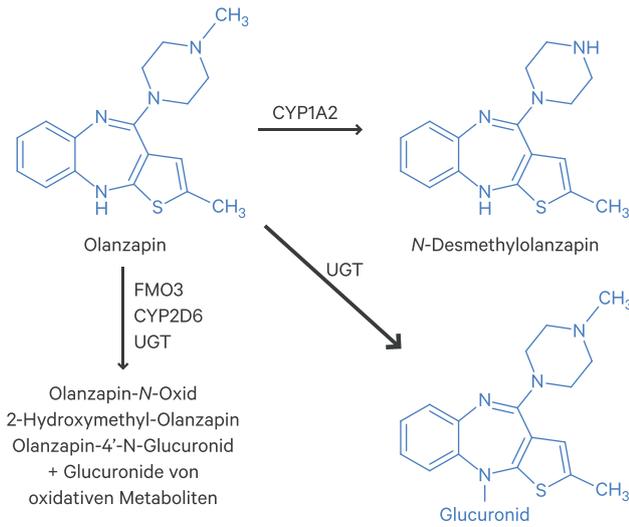


Abb. 1. Olanzapin-Metabolismus [nach 8]

Notwendigkeit eines TDM [7, 10, 28, 45, 64]. Phänotypisch kann mit einem Koffeintest die CYP1A2-Aktivität abgeschätzt werden [53]. Hieraus können Hinweise für die Eindosierung und der zu erwartenden Erhaltungsdosis abgeleitet werden [14].

Olanzapin

Olanzapin wird über verschiedene enzymatische Phase-I- und Phase-II-Reaktionen abgebaut, wobei die N-Glucuronidierung den größten Anteil hat (Abb. 1) [8, 33]. Die Verstoffwechslung über CYP1A2 ist nachgeordnet [8]. Die Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Fluvoxamin als starker CYP1A2-Hemmer in einer Dosis von 100 mg am Tag erhöhte in einer Studie mit Patienten die AUC-Werte von Olanzapin um 12 bis 119% [30]. In einer anderen Studie stiegen die AUC-Werte um 33 bis 55% [9]. Carbamazepin und Zigarettenrauchen beschleunigen den Abbau des Atypikums. In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden sank unter Carbamazepin der AUC-Wert um 33%. Raucher hatten eine um 23,3% höhere Clearance im Vergleich zu Nichtrauchern [8]. Dies wird als klinisch nicht bedeutsam bewertet. Eine initial höhere Olanzapin-Dosis bei Rauchern und die Komedikation mit CYP1A2-Induktoren wird nicht empfohlen, kann aber nach Bestimmung der Plasmaspiegel im Einzelfall notwendig werden [22].

Quetiapin

Quetiapin wird hauptsächlich über CYP3A4 verstoffwechselt (Abb. 2a). Von den Metaboliten trägt N-Desalkylquetiapin (Syn. Norquetiapin) als Hauptabbauprodukt zur klinischen Wirksamkeit bei. Norquetiapin hemmt im Gegensatz zu seiner Muttersubstanz die Noradrenalin-Wiederaufnahme und wirkt partialagonistisch auf den Serotonin 5-HT_{1A}-Rezeptor. Hierdurch erklären sich antidepressive und anxiolytische Wirkungen des Metaboliten [2, 40, 52]. Die Plasmaspiegel von Nor-

quetiapin können bei psychiatrischen Patienten im Steady State höher sein als die von Quetiapin [5]. In der überarbeiteten Leitlinie TDM in der Neuropsychopharmakologie wird dem Rechnung getragen, indem im Gegensatz zur älteren Version nun ein therapeutischer Referenzbereich auch für den Metaboliten empfohlen wird [27, 29].

In zwei klinischen Studien wurden die Veränderungen der AUC-Werte durch starke CYP3A4-Modulatoren untersucht. Der starke CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol erhöhte die Exposition von Quetiapin bei gesunden Probanden um 522%. Der starke CYP3A4-Induktor Carbamazepin senkte sie um 87% [24]. Nickl-Jockschat et al. berichten über drei Patienten, bei denen trotz hoher Quetiapin-Dosen in Kombination mit Carbamazepin keine Quetiapin-Spiegel gemessen werden konnten [51]. Demzufolge sind CYP3A4-Inhibitoren unter einer Quetiapin-Therapie kontraindiziert [19]. CYP3A4-Induktoren sollten nur unter besonderer Nutzen-Risiko-Abwägungen eingesetzt werden, flankiert von engmaschigem TDM [19, 51]. Hier ist zu beachten, dass sowohl die Muttersubstanz- als auch Metabolit-Plasmakonzentrationen betrachtet werden sollten. Supratherapeutische Plasmaspiegel von Norquetiapin bergen das Risiko für ein Switch-Risiko bei Patienten mit bipolaren Erkrankungen aufgrund seiner noradrenergen Wirkkomponente [57]. Der metabolische Abbau von Norquetiapin erfolgt nach In-vitro-Daten über die beiden CYP-Isoenzyme 2D6 und 3A4 [4]. CYP2D6 wird polymorph exprimiert. Patienten mit einem Poor- und Intermediate-Metabolizer-Status hatten 33% bzw. 22% höhere Plasmaspiegel bezogen auf die Dosis im Vergleich zu Extensive Metabolizern [3]. In einer ähnlichen Größenordnung sollten auch starke CYP2D6-Inhibitoren den Abbau des Quetiapin-Metaboliten hemmen.

In einer Studie wurde die interindividuelle Variabilität von Quetiapin und Norquetiapin bei psychiatrischen Patienten untersucht. Von diesen nahmen drei Patienten CYP3A4-Induktoren ein. Erwartungsgemäß sank die Quetiapin-Exposition um 87%, die des hierdurch vermehrt gebildeten Metaboliten jedoch nur um 11%, was darauf hindeutet, dass auch Norquetiapin primär über CYP3A4 abgebaut wird (Abb. 2b)

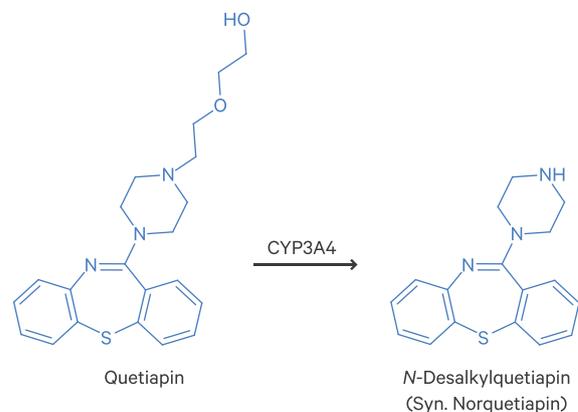


Abb. 2a. Quetiapin-Metabolismus zu N-Desalkylquetiapin [nach 5]

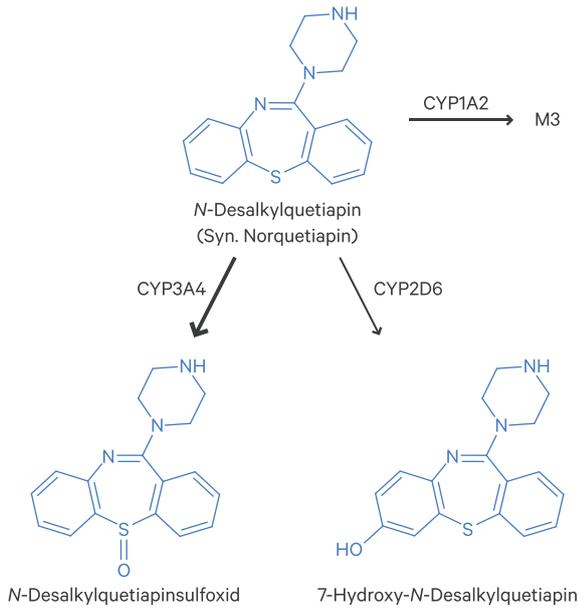


Abb. 2b. Metabolismus von N-Desalkylquetiapin [nach 4]

[5]. In klinischen Studien ist zu testen, wie sich eine TDM-gesteuerte Dosisescalation von Quetiapin bei Kombination mit CYP3A4-Induktoren auf die Norquetiapin-Plasmaspiegel auswirkt. Zudem ist klinisch zu evaluieren, ob auch für Quetiapin ein therapeutischer Referenzbereich aus der Summe Muttersubstanz und Hauptmetabolit definiert werden sollte.

Risperidon/Paliperidon

Risperidon wird hauptsächlich über CYP2D6 verstoffwechselt und mit 9-Hydroxyrisperidon (Syn. Paliperidon) wird ein pharmakologisch gleichwertiger Metabolit gebildet (Abb. 3). Gemäß Konsensus-Leitlinien für TDM in der Neuropsychopharmakotherapie ist der therapeutische Referenzbereich für Risperidon aus dem Summenspiegel Muttersubstanz und

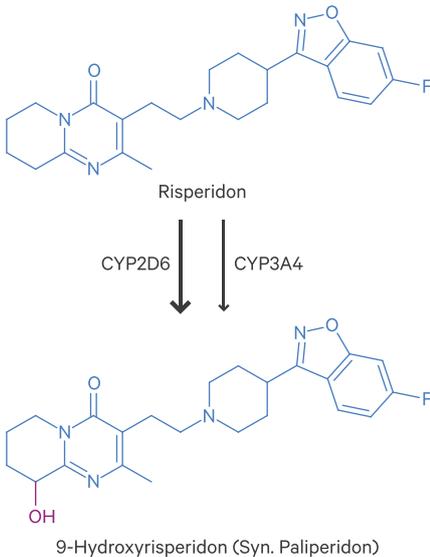


Abb. 3. Metabolismus von Risperidon

9-Hydroxyrisperidon definiert [27]. In einer klinischen Studie erhöhte der starke CYP2D6-Hemmer Paroxetin in einer Dosierung von 10 mg bis 40 mg zwar die Bioverfügbarkeit von Risperidon 3,7-fach bis 9,7fach, jedoch war nur unter der Höchstdosis die therapeutische Fraktion signifikant um das 1,8-Fache erhöht [58]. An der Bildung von 9-Hydroxyrisperidon ist auch CYP3A4 beteiligt [23]. Der starke CYP3A4-Inhibitor Itraconazol erhöhte in einer Studie mit Schizophreniepatienten die AUC von Risperidon bei CYP2D6 Extensive und Poor Metabolizern um 69 % bzw. 75 %. Der Summenspiegel der aktiven Fraktion stieg um 71 % bzw. 73 % [32]. Ketoconazol erhöhte bei gesunden Probanden die AUC von Risperidon nach einmaliger Einnahme um 66 %, während die von 9-Hydroxyrisperidon um 48 % sank. In Summe sanken die Spiegel um mehr als ein Drittel [44]. Für die klinische Einschätzung ist jedoch eine klinische Studie notwendig, in der Ketoconazol bei Probanden im Risperidon-Steady-State getestet wird. In einer anderen Untersuchung waren die AUC-Werte von Risperidon unter einer Rifampicin-Einnahme, sowohl CYP3A4- als auch P-Glykoprotein-Induktor, um durchschnittlich 72 % niedriger. Angaben über die AUC-Änderungen von 9-Hydroxyrisperidon sind nicht genannt [43]. Die Summenspiegel der aktiven Fraktion lagen in einer Untersuchung bei Patienten unter Carbamazepin-Kombinationstherapie 74 % bzw. 70 % niedriger im Vergleich zu den Patienten mit einer Valproinsäure-Kombination und der Kontrollgruppe [59]. Somit empfehlen sich Spiegelmessungen, wenn Risperidon mit starken CYP3A4-Modulatoren kombiniert wird (Abb. 4) [18]. Metabolische Interaktionen von Paliperidon sind nicht wahrscheinlich [16].

Ziprasidon

Ziprasidon wird zu zwei Drittel durch enzymatische Reduktion über die Aldehydoxidase abgebaut und zu einem Drittel über CYP3A4 [21]. Ketoconazol erhöhte bei gesunden Probanden die AUC um 33 %, Carbamazepin führte zu einer 36%igen Reduktion der Ziprasidon-Exposition [47, 48]. Metabolische Interaktionen durch CYP3A4-Inhibitoren sind klinisch nicht relevant, CYP3A4-Induktoren könnten im Einzelfall relevant sein [21].

Literatur

1. Al-Jaffar H. What are the clinically significant drug interactions with cigarette smoking? Specialist pharmacy service. Stand November 2017.
2. Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, et al. Effect of quetiapine and norquetiapine on anxiety and depression in major psychoses using a pharmacokinetic approach: a prospective observational study. Clin Drug Investig 2012;32:213–9.
3. Bakken GV, Molden E, Hermann M. Impact of genetic variability in CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on serum concentrations of quetiapine and N-desalkylquetiapine in psychiatric patients. Ther Drug Monit 2015;37:256–61.
4. Bakken GV, Molden E, Knutsen K, et al. Metabolism of the active metabolite of quetiapine, N-desalkylquetiapine in vitro. Drug Metab Dispos 2012;40:1778–84.
5. Bakken GV, Rudberg I, Molden E, et al. Pharmacokinetic variability of quetiapine and the active metabolite N-desalkylquetiapine in psychiatric patients. Ther Drug Monit 2011;33:222–6.

6. Caccia S, Invernizzi RW, Nobili A, et al. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:319–28.
7. Cadeddu G, Deidda A, Stochino ME, et al. Clozapine toxicity due to a multiple drug interaction: a case report. 2015;9:77.
8. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR et al. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:177–93.
9. Chiu CC, Lane HY, Huang MC, et al. Dose-dependent alternations in the pharmacokinetics of olanzapine during coadministration of fluvoxamine in patients with schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1385–90.
10. Clark SR, Warren NS, Kim G, et al. Elevated clozapine levels associated with infection: A systematic review. *Schizophr Res* 2018;192:50–6.
11. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, et al. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993–2007. *Ther Drug Monit* 2010;32:438–47.
12. Espnes KA, Heimdal KO, Spigset O. A puzzling case of increased serum clozapine levels in a patient with inflammation and infection. *Ther Drug Monit* 2012;34:489–92.
13. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P4501A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76:178–84.
14. Faber MS, Jetter A, Fuhr U. Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;97:125–34.
15. Fachinformation Abilify®. Stand: August 2018.
16. Fachinformation Invega®. Stand: September 2018.
17. Fachinformation Reagila®. Stand: Dezember 2017.
18. Fachinformation Risperdal®. Stand: Mai 2015.
19. Fachinformation Seroquel®. Stand: August 2018.
20. Fachinformation Solian®. Stand: August 2018.
21. Fachinformation Zeldox®. Stand: November 2016.
22. Fachinformation Zyprexa®. Stand: Februar 2017.
23. Fang J, Bourin M, Baker GB. Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P4502D6 and 3A4. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999;359:147–51.
24. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, et al. Effects of cytochrome P4503A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:58–69.
25. Han XM, Ouyang DS, Chen XP, et al. Inducibility of CYP1A2 by omeprazole in vivo related to the genetic polymorphism of CYP1A2. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:540–3.
26. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, et al. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62:1049–53.
27. Hefner G, Laux, G, Baumann P, et al. Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie: Update 2017. *Psychopharmakotherapie* 2018;25:92–140.
28. Hefner, G, Shams ME, Unterecker S, et al. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology* 2016;233:1695–705.
29. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. *Psychopharmakotherapie* 2012;19:91–122.
30. Hiemke C, Peled A, Jabarin M, et al. Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia: pharmacokinetic interactions and clinical effects. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:502–6.
31. Jaquenoud Sirot E, Knezevic B, Morena GP, et al. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:319–26.
32. Jung SM, Kim KA, Cho HK, et al. Cytochrome P4503A inhibitor itraconazole affects plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:520–8.
33. Kassahun K, Mattiuz E, Nyhart E Jr, et al. Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. *Drug Metab Dispos* 1997;25:81–93.
34. Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6:69–71.
35. Kubo M, Koue T, Inaba A, et al. Influence of itraconazole co-administration and CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of the new antipsychotic Arripiprazole. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20:55–64.
36. Lane HY, Chiu CC, Kazmi Y, et al. Lack of CYP3A4 inhibition by grapefruit juice and ketoconazole upon clozapine administration in vivo. *Drug Metabol Drug Interact* 2001;18:263–78.
37. Lee LH, White RF, Barr AM, et al. Elevated clozapine plasma concentration secondary to a urinary tract infection: proposed mechanisms. *J Psychiatry Neurosci* 2016;41:4.
38. Légaré N, Grégoire CA, De Benedictis L, et al. Increasing the clozapine: norclozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. *Med Hypotheses* 2013;80:689–91.
39. Leung JG, Nelson S, Takala CR, et al. Infection and inflammation leading to clozapine toxicity and intensive care: a case series. *Ann Pharmacother* 2014;48:801–5.
40. López-Muñoz F, Alamo C. Active metabolites as antidepressant drugs: the role of norquetiapine in the mechanism of action of quetiapine in the treatment of mood disorders. *Front Psychiatry* 2013;4:102.
41. Lowe EJ, Ackman ML. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother* 2010;44:727–32.
42. Lu ML, Lane HY, Chen KP, et al. Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry.* 2000;61:594–9.
43. Mahatthanatrakul W, Nontaput T, Ritditid W, et al. Rifampin, a cytochrome P4503A inducer, decreases plasma concentrations of antipsychotic risperidone in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:161–7.
44. Mahatthanatrakul W, Sriwiriyan S, Ritditid W, et al. Effect of cytochrome P4503A4 inhibitor ketoconazole on risperidone pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:221–5.
45. Mayerova M, Ustohal L, Jarkovsky J, et al. Influence of dose, gender, and cigarette smoking on clozapine plasma concentrations. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1535–43.
46. Meyer JM, Proctor G, Cummings MA, et al. Ciprofloxacin and clozapine: a potentially fatal but underappreciated interaction. *Case Reports in Psychiatry* 2016 <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5606098>.
47. Miceli JJ, Anziano RJ, Robarge L, et al. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:65S–70S.
48. Miceli JJ, Smith M, Robarge L, et al. The effects of ketoconazole on ziprasidone pharmacokinetics—a placebo-controlled crossover study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:71S–76S.
49. Mookhoek EJ, Loonen AJ. Retrospective evaluation of the effect of omeprazole on clozapine metabolism. *Pharm World Sci* 2004;26:180–2.
50. Nakamura A, Mihara K, Nagai G, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between carbamazepine and aripiprazole in patients with schizophrenia. *Ther Drug Monitor* 2009;31:575–8.
51. Nickl-Jockschat T, Paulzen M, Schneider F, et al. Drug interaction can lead to undetectable serum concentrations of quetiapine in the presence of carbamazepine. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:55.
52. Ostad HE, Wagner S, Fric M, et al. Quetiapine and norquetiapine serum concentrations and clinical effects in depressed patients under augmentation therapy with quetiapine. *Ther Drug Monit* 2013;35:539–45.
53. Ozdemir V, Kalow W, Posner P, et al. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite steady-state concentration in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:398–407.
54. Papetti F, Morel-Pingault V, Buisse V, et al. Clozapine-resistant schizophrenia related to an increased metabolism and benefit of fluvoxamine: four case reports. *Encephale.* 2007;33:811–8.
55. Raaska K, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylclozapine: a study in patients with schizophrenia. *Eur J Clin Pharm* 2000;56:585–9.
56. Rosenzweig P, Canal M, Patat A, et al. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:1–13.
57. Rovera C, Esposito CM, Ciappolino V, et al. Quetiapine-Induced Hypomania and its Association with Quetiapine/Norquetiapine Plasma Concentrations: A Case Series of Bipolar Type 2 Patients. *Drug Saf Cas Rep* 017;4:13.
58. Saito M, Yasui-Furukori N, Nakagami T, et al. Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidone in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:527–32.
59. Spina E, Avenoso A, Facciola G, et al. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit* 2000;22:481–5.
60. Stephan PL, Baltensperger I, Etzensberger M, et al. Clozapin und Rauchstop: Tabakrauch, nicht Nikotin induziert CYP1A2. *Schweiz Med Forum* 2006;6:229–31.
61. ten Bokum EM, van de Oever HL, Radstake DW, et al. Clozapine intoxication due to cessation of smoking and infection. *Neth J Med* 2015;73:345–7.
62. Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open.* 2014;4:e004216.
63. Waade RB, Christensen H, Rudberg I, et al. Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Ther Drug Monit* 2009;31:233–8.
64. Wagner S, Varet-Legros MG, Fabre C, et al. Confounding factors for variation of clozapine plasma levels: drug interactions with proton pump inhibitor or infectious etiologies? *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:533–4.
65. Warner S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC Psychiatry* 2014;14:102.
66. Watras M, Taylor D. A therapeutic interaction between cimetidine and clozapine: case study and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3:294–97.

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der atypischen Antipsychotika

Substanz* (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ¹	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik ¹¹
Amisulprid (Solian)	Nicht relevant	Nicht relevant			CYP2C19: 2–5% der Mitteleuropäer und Afroamerikaner 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).
Aripiprazol (Abilify)	Substrat von CYP2D6 Substrat von CYP3A4	CYP2D6-Inhibitoren CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		Wirksamer Hauptmetabolit ist Dehydro-Aripiprazol, dessen Plasmakonzentration etwa 40% der Muttersubstanz beträgt.	CYP2D6: 5–10% der Mitteleuropäer und Afroamerikaner sind Poor Metabolizer (PM), bei Asiaten sind es 1–2%. 1–5% der Mitteleuropäer sind Ultrarapid Metabolizer (UM), bei Nordafrikanern und Orientalen sind es 10–29%.
Cariprazin (Reagila)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		Mittelstarke und starke CYP3A4-Modulatoren sind kontraindiziert.	
Clozapin (Leponex)	Substrat von CYP1A2 Substrat von CYP2C19	CYP1A2-Inhibitoren und -Induktoren CYP2C19-Inhibitoren und -Induktoren		Abbau wesentlich abhängig von CYP1A2-Aktivität. Therapeutisches Drug-Monitoring ist dringend empfehlenswert. Substrat von P-Glykoprotein. Cave: Infektionen/Entzündungen und Rauchstopp.	
Olanzapin (Zyprexa)	Substrat von CYP1A2	CYP1A2-Inhibitoren und -Induktoren		Vermehrter Abbau durch N-Glucuronidierung.	
Paliperidon (Invega)	Nicht relevant	Nicht relevant		Wirksamer Hauptmetabolit von Risperidon, Syn. 9-Hydroxyrisperidon. Substrat von P-Glykoprotein.	
Quetiapin (Seroquel)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		Wirksamer Hauptmetabolit ist Norquetiapin mit noradrenerger Wirkkomponente.	
Risperidon (Risperdal)	Substrat von CYP2D6 Substrat von CYP3A4	CYP2D6-Inhibitoren CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		Wirksamer Hauptmetabolit ist 9-Hydroxyrisperidon (Syn. Paliperidon). Substrat von P-Glykoprotein.	

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der atypischen Antipsychotika (Fortsetzung)

Substanz* (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ^I	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik ^{II}
Ziprasidon (Zeldox)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Induktoren	CHECK	Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren nicht klinisch relevant. Bioverfügbarkeit mit Mahlzeit von mindestens 500kcal deutlich höher ^{III} .	

*Sertindol: Abbau über CYP2D6 und 3A4. Starke CYP3A4-Inhibitoren sind kontraindiziert. Ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, daher in der Routinebehandlung verzichtbar^{II}.



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^{II}. 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 02/2019); II: Benkert O, et al. Compendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 12. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2019; III: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wil: Informa-Verlags AG, 2009.

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

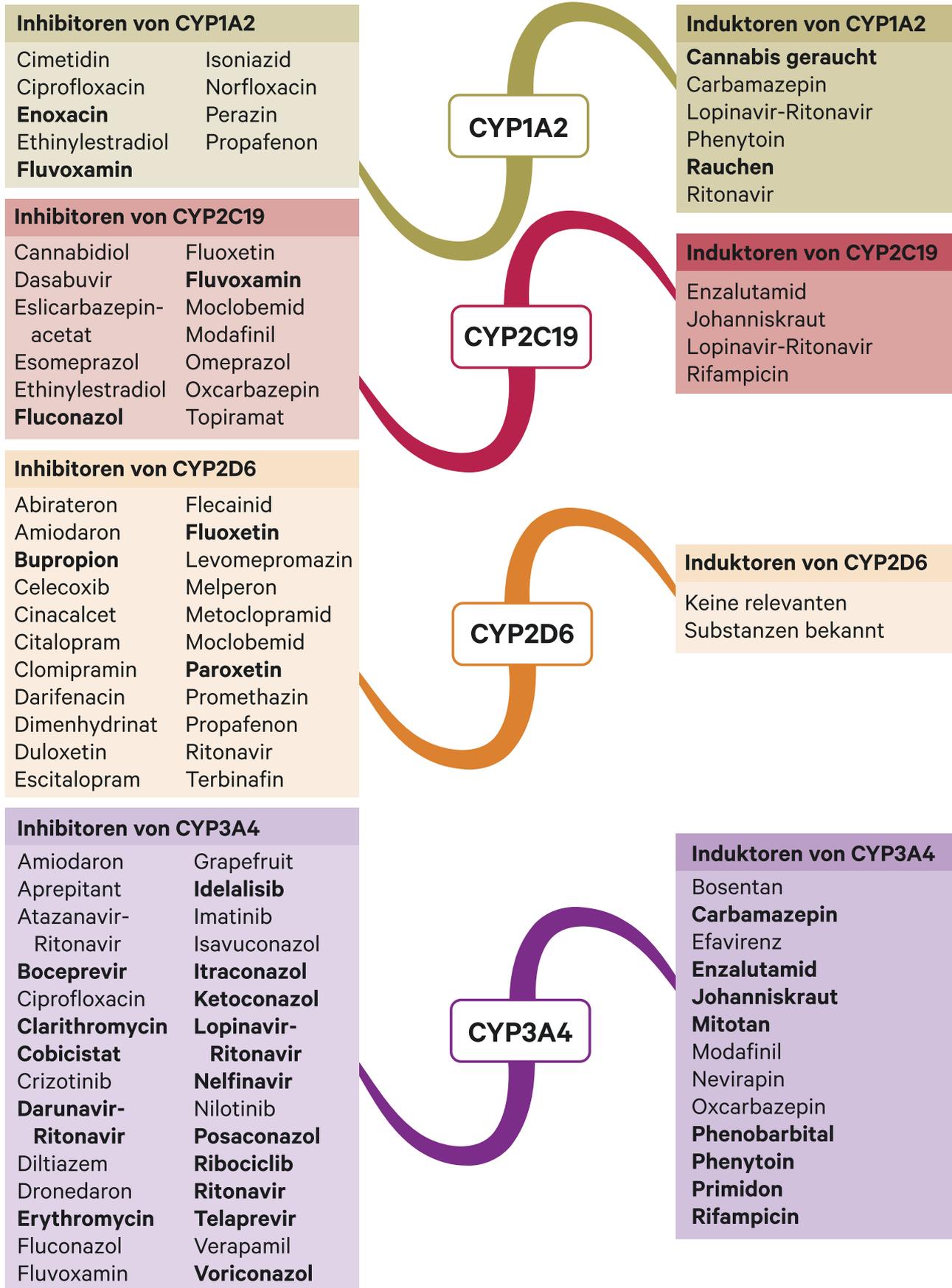


Abb. 4. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C19, 2D6 und 3A4 (Stand 2/2019) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]