

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial der Acetylcholinesterase-Hemmer (Antidementiva)

Holger Petri, Bad Wildungen*

Für die Bewertung des pharmakokinetischen Interaktionspotenzials der Acetylcholinesterase-Hemmer (Antidementiva) Donepezil, Galantamin und Rivastigmin ist die Affinität zu den Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzymen 2D6 und 3A4 von maßgeblicher Bedeutung. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der drei Substanzen zu den beiden Cytochrom-P450-Isoenzymen dargestellt.

Psychopharmakotherapie 2015;22:165–8.

Donepezil und Galantamin

Donepezil und Galantamin werden über die Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyme 2D6 und 3A4 verstoffwechselt [12]. Die Metabolite haben nur eine geringe oder keine therapeutische Bedeutung [5, 7]. Die Komedikation mit CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren (**Abb. 1**) hemmt den Abbau der beiden Antidementiva. Die Bioverfügbarkeit von Donepezil in Kombination mit dem starken CYP3A4-Hemmer Ketoconazol steigt um 30% [5, 14]. Der starke CYP2D6 Hemmer Paroxetin erhöht die Exposition von Galantamin um 40%, Ketoconazol um 30% [7]. Da es für Donepezil und Galantamin zwei Abbauege gibt, fällt der Anstieg geringer aus verglichen mit Substanzen, die primär über nur ein CYP-Isoenzym metabolisiert werden [14]. Erhöhte Plasmaspiegel steigern das Risiko cholinergischer Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö [5, 7]. CYP3A4-Induktoren (**Abb. 1**) können die Plasmaspiegel von Donepezil und Galantamin senken und eine Dosiserhöhung notwendig werden lassen.

Bedingt durch genetische Polymorphismen unterscheidet sich die interindividuelle Expression funktionsfähiger CYP2D6-Enzyme. Als Folge kann sich die Eliminationsgeschwindigkeit von CYP2D6-Substraten unterscheiden. Es

werden abhängig von der Metabolisierungsaktivität vier Phänotypen unterschieden [13]:

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

Somit kann der CYP2D6-Polymorphismus Einfluss auf das Ansprechen einer Therapie mit Donepezil und Galantamin haben. Die Daten zur klinischen Relevanz sind hierzu nicht konsistent und erfordern weitere Placebo-kontrollierte Studien [1, 10, 11, 12].

Für CYP3A4 scheint eine genetische Variabilität in der Expression von CYP3A4 eher von geringerer Bedeutung für den CYP3A4-abhängigen Arzneimittelmetabolismus zu sein. Interindividuelle Unterschiede sind hier abhängig von der hepatischen Expression und der enzymatischen Aktivität [16]. Hinzu kommen Nahrungsbestandteile (Grapefruit) oder Arzneistoffe als Modulatoren von CYP3A4 und Entzündungsmediatoren, die die Aktivität ver-

mindern können [16]. Diese Variabilität könnte auch für die beiden CYP3A4-Substrate Donepezil und Galantamin bedeutsam sein.

Eine Heilung der Demenz bei Alzheimer-Krankheit ist nicht möglich. Die Therapie zielt darauf ab, alltagsrelevante Fähigkeiten möglichst lange zu erhalten und die Versorgungssituation von Betroffenen und Angehörigen zu verbessern. Der Beginn der Erkrankung ist meistens nach dem 65 Lebensjahr [4]. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Zahl der Arzneimittel, die ein Patient einnimmt. Genetische CYP2D6-Polymorphismen und gleichzeitig verabreichte Arzneimittel können die Pharmakokinetik der Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil und Galantamin verändern [3, 12]. Die fehlende Nachweismöglichkeit einer mangelnden Wirkung bei einem Individuum unter Berücksichtigung der Empfehlung, Acetylcholinesterase-Hemmer

* *Modifizierter Nachdruck aus Krankenhauspharmazie* 2015;36:263–6.

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

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Antidementiva)

Substanz (Beispiel für Handels- präparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ^I	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik ^{II}
Donepezil (Aricept)	Substrat von CYP2D6	CYP2D6-Inhibitoren		Hohes Risiko für QTc- Zeit-Verlängerung und Torsade-de-pointes- Arrhythmien	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 (Ultraprapid metabolizer; UM), bei Nordafrikanern und Orientalen sind es 10–29%.
	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren			
Galantamin (Reminyl)	Substrat von CYP2D6	CYP2D6-Inhibitoren			
	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren			
Rivastigmin (Exelon)	Nicht relevant	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 04/2015); II: Benkert O, et al. Compendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 9. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2013; III: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wil: Infomed-Verlags AG, 2009.

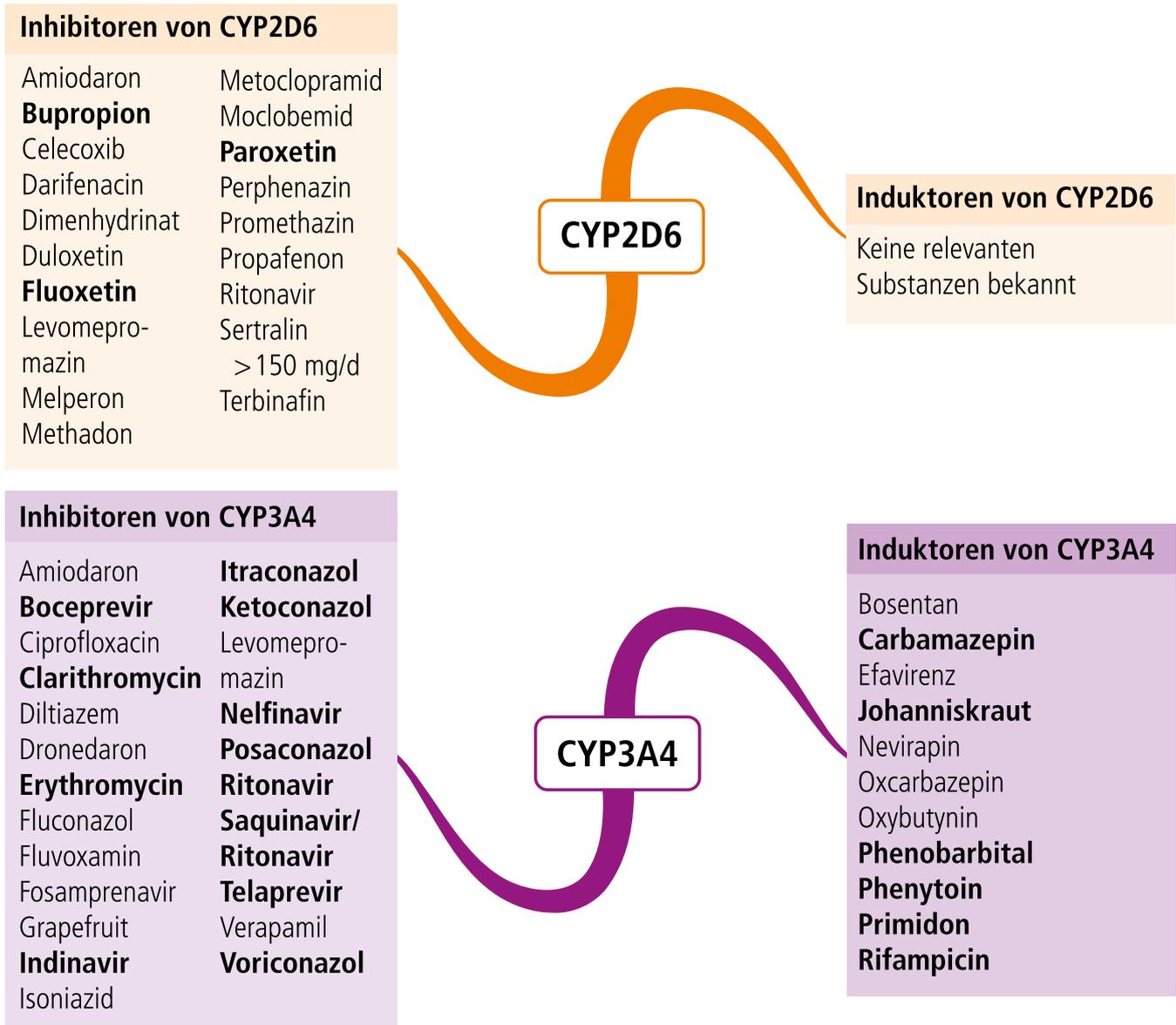


Abb. 1. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 2D6 und 3A4 (Stand: 04/2015) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

bei guter Verträglichkeit fortlaufend zu geben, erfordern eine individualisierte medikamentöse Therapie [3, 12]. Diese sollte zum einen die Bestimmung des CYP2D6-Phänotyps umfassen, zum anderen eine Evaluation der Komedikation auf mögliche Interaktionen mit Donepezil und Galantamin auf Ebene der CYP-Enzyme [3, 12]. Nach der Skala von AZCERT (The Arizona Center for Education and Research on Therapeutics) wird Donepezil mit einem hohen Risiko für eine QTc-Zeit-Verlängerung und Torsade-pointes-Arrhythmien (TdP) klassifiziert [9]. Auch unter Galantamin

besteht das Potenzial einer QT-Verlängerung mit TdP-Risiko [2]. Formal sind Kombinationen mit den beiden Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) Citalopram und Escitalopram kontraindiziert. Eine gleichzeitige Gabe von Arzneistoffen mit einem hohen Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung sollten generell gemieden werden, vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren [8]. Dazu zählen [15]:

- Lebensalter über 65 Jahre
- Weibliches Geschlecht – aufgrund einer längeren QTc-Zeit haben Frauen ein doppelt so hohes Risiko für TdP
- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

- Genetische Disposition (Long-QT-Syndrom)
- Bradykardien
- AV-Blockierungen 2. und 3. Grades
- Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Hohe Plasmakonzentrationen aufgrund von Überdosierung
- Hemmung des Metabolismus durch die Begleitmedikation oder Nieren- und Leberinsuffizienz

Rivastigmin
Der dritte zur Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassene Acetylcholinesterase-Hemmer Rivastigmin

min wird nur zu einem sehr geringen Anteil CYP-abhängig metabolisiert. Der Hauptabbauweg erfolgt über eine Cholinesterase-abhängige Hydrolyse [6]. Ansprechen und Verträglichkeit von Rivastigmin sind daher unabhängig von CYP-abhängigen Interaktionen und CYP2D6-Polymorphismen.

Literatur

1. Albani D, et al. Replication study to confirm the role of CYP2D6 polymorphism rs 1080985 on donepezil efficacy in Alzheimer's disease patients. J Alzheimers Dis 2012;30(4):745–9.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Aus der UAW-Datenbank: QT-Verlängerung unter Galantamin. Dtsch Artzbl 2015;112:742–3.
3. Campbell NL, et al. Characterization of hepatic enzyme activity in older adults with dementia: potential impact on personali-

- zing pharmacotherapy. Clin Interv Aging 2015;10:267–75.
4. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie „Demenzen“, November 2009, abgelaufen.
5. Fachinformation Aricept®. Stand: Juli 2013.
6. Fachinformation Exelon®. Stand: April 2013.
7. Fachinformation Reminyl®. Stand: Juni 2013.
8. Hiemke C, Eckermann G. Kombinations-therapie/Polypharmazie: Interaktionen von Psychopharmaka. Psychopharmakotherapie 2014;21:269–279.
9. <http://crediblemeds.org/healthcare-providers/drug-list> (Zugriff am 07.04.2015).
10. Klimkowicz-Mrowiec A, et al. Influence of rs1080985 single nucleotide polymorphism of the CYP2D6 gene on response to treatment with donepezil in patients with Alzheimer's disease. Neuropsychiatr Dis Treat 2013;9:2029–33.
11. Lui M, et al. Influence of the rs1080985 single nucleotide polymorphism of the CYP2D6 gene and APOE polymorphism on the res-

- ponse to donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease in China. Dement Geriatr Cogn dis Extra 2014;4:450–6.
12. Noetzi M, Eap CB. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs in the treatment of Alzheimer's disease. Clin Pharmacokinet 2013;52:225–41.
13. Reinecke K, et al. Arzneimittel und CYP2D6. Dtsch Apo Ztg 2012;47:60–6.
14. Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LT. Concurrent administration of donepezil HCL and ketoconazole: assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses. Br J Clin Pharmacol 1998;46 Suppl 1:30–4.
15. Wenzel-Seifert K, et al. Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von Psychopharmaka. Pathophysiologie und Risikominimierung. Psychopharmakotherapie 2013;20:148–57.
16. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacology and Therapeutics 2013;138:103–41.

Beilagenhinweis:

Diese Ausgabe enthält die Beilagen PPT extra Nr. 87 und PPT extra Nr. 88 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Laux (federführend), Institut für Psychologische Medizin (IPM), Oberwallnerweg 7, 83527 Haag i. OB München

Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München

Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt/M.

Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Prof. Dr. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung), Dr. Stefan Fischer, Solvejg Langer, Rika Rausch und Dr. Tanja Saubele

Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283 E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290 www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich), Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252

Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek,

Reiderstraße 34, 42566 Solingen Tel. (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 22 vom 1.10.2014

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390 E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 122,- zzgl. Versandkosten (Inland € 23,20; Ausland € 39,-), Einzelheft € 25,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. – Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Senden Sie deshalb bei Umzug bitte eine Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag

haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2015 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2014

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg Str. 722, 70329 Stuttgart

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

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