

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial der antirheumatischen Basistherapeutika

Holger Petri, Bad Wildungen*

Zu den antirheumatischen Basistherapeutika zählen konventionelle synthetische und biologische krankheitsmodifizierende Arzneimittel (conventional synthetic/biological disease-modifying antirheumatic drugs [csDMARD/bDMARD]). Entzündungsmediatoren unterdrücken die Bildung von Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzymen. Durch entzündungshemmende Wirkungen können somit auch Biologika auf indirektem Weg Einfluss auf den Metabolismus anderer Arzneistoffe haben. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der konventionellen Basisantirheumatika zu den CYP-Enzymen dargestellt.

Psychopharmakotherapie 2017;24:175–8.

Konventionelle Basistherapeutika

Antimalariamittel

Chloroquin und *Hydroxychloroquin* sind primär zur Behandlung von Plasmodien-Infektionen entwickelt worden. Zum Metabolismus von Chloroquin liegen nur Ergebnisse aus In-vitro-Untersuchungen vor. Demzufolge wird Chloroquin primär über CYP2C8 und 3A4 verstoffwechselt [10]. Chloroquin kann potenziell lebensbedrohliche Torsade-de-pointes(TdP)-Arrhythmien auslösen [18]. Leflunomid hemmt über seinen Metaboliten Teriflunomid CYP2C8 (Abb. 1), wodurch die Chloroquin-Plasmaspiegel steigen können. Antiinfektiva wie Clarithromycin, Erythromycin und Fluconazol sind als CYP3A4-Inhibitoren selbst mit einem hohen TdP-Risiko behaftet [18]. Zum Abbau von Hydroxychloroquin über CYP-Isoenzyme existieren keine evidenten Daten. Hydroxychloroquin hemmt den Metabolismus des CYP2D6-Testsubstrats Metoprolol. In einer Untersuchung mit Probanden erhöhte sich die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) des Betablockers um 65% [15]. Somit ist Vorsicht geboten bei Kombinationstherapien mit Substanzen, deren Ab-

bau klinisch relevant von der CYP2D6-Funktionalität abhängt.

Sulfasalazin

Sulfasalazin wird CYP-unabhängig metabolisiert. Es ist Substrat des Effluxtransporters BCRP (Breast Cancer Resistance Protein), neben P-gp (P-Glykoprotein) der wichtigste ABC(ATP-binding-cassette)-Transporter. Durch Blockade von BCRP können die Plasmaspiegel von Sulfasalazin steigen. Ceritinib, Gefitinib und Lapatinib sind beispielsweise Arzneimittel mit BCRP-hemmenden Eigenschaften [14].

Immunsuppressiva/ antineoplastische Mittel

Leflunomid

Leflunomid ist ein Prodrug. Die therapeutische Wirksamkeit beruht auf der Bildung des aktiven Metaboliten Teriflunomid. Für dessen Bildung sind die CYP-Isoenzyme 1A2, 2C19 und 3A4 verantwortlich. Es entstehen zudem toxische Metabolite, die maßgeblich für die Therapieabbruchrate von bis zu 40% verantwortlich sind [9]. Für die Detoxifikation von Leflunomid ist die Funktionalität von CYP1A2 und 2C19 von Bedeutung. Patienten mit einer verminderten Stoffwechselleistung eines

der beiden polymorphen CYP-Enzyme haben ein höheres Risiko, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen. Homo- und heterozygote C-Allel-Träger des *CYP1A2*1F*-Genotyps exprimieren Enzyme mit verminderter Aktivität. Das Absetzrisiko ist hierdurch 2,29- bis 9,7-fach erhöht [9]. Langsame und intermediäre Metabolisierer von CYP2C19 beenden eine Leflunomid-Therapie aufgrund nicht tolerabler Beschwerden im Vergleich zu ultraschnellen Metabolisierern mit 53,3% gegenüber 23,8% deutlich häufiger [17]. Leflunomid ist eine gleichwertig wirksame Methotrexat-Alternative und preisgünstiger als Biologika. Da die Risikofaktoren für eine Unverträglichkeit bekannt sind, kann vor Therapiebeginn eine Genotypisierung/Phänotypisierung angebracht sein. Inhibitoren von CYP1A2 und CYP2C19 erhöhen das Risiko für einen nebenwir-

*Nachdruck aus *Krankenhauspharmazie* 2017;38:350–3.

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 konventioneller Basisantirheumatika (csDMARD)

| Substanz* (Beispiel für Handelspräparat) | CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ¹ | Interaktion durch CYP450- Modulatoren | Inter- aktions- risiko | Bemerkungen | Pharmakogenetik ^{II} |
|--|---|---|------------------------------|---|--|
| Azathioprin (Imurek) | Nicht bekannt | Nicht bekannt | | | CYP2C19: Etwa 2–5% der Mitteleuropäer sind langsame Metabolisierer (Poor metabolizer; PM), bei Asiaten sind es 10–25%. Etwa 20% der Mitteleuropäer und Afroamerikaner sind heterozygote oder homozygote Träger des CYP2C19*17-Allels und dadurch schnelle oder ultraschnelle Metabolisierer (Ultrarapid metabolizer, UM). CYP1A2: siehe Bemerkungen Leflunomid |
| Chloroquin (Resochin) | Substrat von CYP2C8 Substrat von CYP3A4 Mittelstarker Inhibitor von CYP2D6 | CYP2C8-Inhibitoren und -Induktoren CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren | | Hohes Risiko für Torsade-de-pointes-Arrhythmien | |
| Ciclosporin (Sandimmun) | Substrat von CYP3A4 | CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren | | Potenter Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp) und OATP1B1 | |
| Hydroxychloroquin (Quensyl) | Mittelstarker Inhibitor von CYP2D6 | Nicht bekannt | | | |
| Leflunomid (Arava) | Substrat von CYP1A2 Substrat von CYP2C19 Mittelstarker Inhibitor von CYP2C8 | CYP1A2-Inhibitoren und -Induktoren CYP2C19-Inhibitoren und -Induktoren | | Wirksamer Metabolit ist Teriflunomid. Homo- und heterozygote C-Allel-Träger des CYP1A2*1F-Genotyps haben ein erhöhtes Risiko für toxische Nebenwirkungen | |
| Methotrexat (Lantare) | Nicht bekannt | Nicht bekannt | | Pharmakokinetik abhängig von verschiedenen Arzneimittel-Transportern | |
| Sulfasalazin (Azulfidine RA) | Nicht bekannt | Nicht bekannt | | Substrat von BCRP | |

*Cyclophosphamid (Endoxan) ist ein Prodrug. Der Metabolismus ist abhängig von CYP2B6 und CYP3A4. Modulatoren dieser beiden Enzyme können Wirksamkeit und Verträglichkeit beeinträchtigen. Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramm unverzichtbar.

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 vereinzelt 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 6/2017); II: Benkert O, et al. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 10. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2014; III: Masche U, et al. Zytocrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wi: Infomed-Verlags AG, 2009.

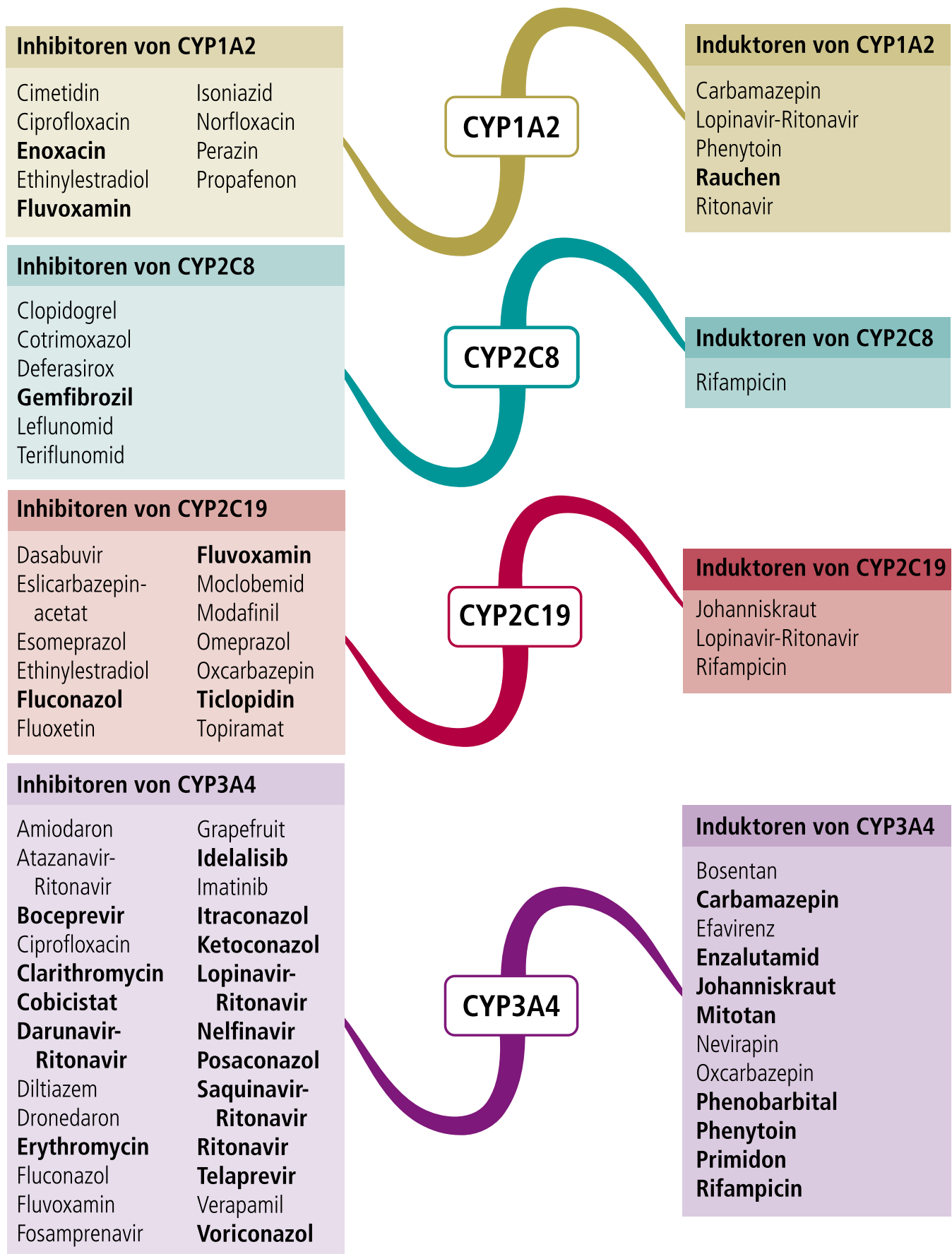


Abb. 1. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C8, 2C19 und 3A4 (Stand: 6/2017) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

kungsbedingten Therapieabbruch und sollten gemieden werden.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist ein Prodrug. Das Zytostatikum wird über verschiedene CYP-Enzyme zu aktiven und toxischen Metaboliten verstoffwechselt. CYP2B6 hat den größten Anteil bei der Bioaktivierung, CYP3A4 an der Detoxifikation. Modulatoren dieser beiden Isoenzyme können somit Einfluss haben auf Wirksamkeit und Verträglichkeit [2].

Ciclosporin

Das Immunsuppressivum Ciclosporin wird primär über CYP3A4 abgebaut. Induktoren wie Rifampicin beschleunigen den intestinalen und hepatischen Metabolismus von Ciclosporin. Als Folge müssen die Ciclosporin-Dosen bis auf das 3- bis 5-Fache erhöht werden. CYP3A4-hemmende Antiinfektiva wie Clarithromycin, Itraconazol und Voriconazol können die Ciclosporin-Exposition mehr als verdoppeln, Telaprevir erhöht die AUC um das 4,6-Fache [6].

Zu weiteren pharmakokinetischen Interaktionen kommt es durch Inhibition des Effluxtransporters P-gp und des Influxtransporters OATP1B1 (Organic anion-transporting polypeptide 1B1). Vorsicht ist geboten bei Kombination mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Arzneimitteltransporter sind und eine geringe therapeutische Breite haben. Beispielsweise ist Ciclosporin unter Anwendung des Nicht-Vitamin-K-Antagonisten Dabigatranetexilat, einem P-gp-Substrat, kontraindiziert [4]. OATP1B1 ist ein hepatischer Influxtransporter, über den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren in die Leberzelle aufgenommen werden, woran sich die metabolischen Stoffwechselprozesse anschließen. Ciclosporin ist unter einer Simvastatin-Therapie kontraindiziert, Atorvastatin soll nicht höher als 10 mg pro Tag dosiert werden [7, 8].

Azathioprin

Azathioprin ist ein Prodrug von 6-Mercaptopurin (6-MP) [3]. Das polymorphe

Enzym Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) ist mitverantwortlich für die Entgiftung von Thiopurinwirkstoffen. 10% der kaukasischen Population sind heterozygote Träger eines funktionsdefizienten Enzyms. Aminosalicylsäurederivate wie Sulfasalazin blockieren TPMT. Dadurch kann das Risiko für myelotoxische Nebenwirkungen besonders bei diesen Patienten aufgrund einer zusätzlichen Abbauhemmung erhöht sein [11, 16].

Methotrexat

Methotrexat unterliegt keiner CYP-abhängigen Metabolisierung. Die Pharmakokinetik von Methotrexat im Niedrigdosisbereich ist primär abhängig von Efflux- und Influxtransportern [12]. Hierdurch sind zahlreiche Interaktionen möglich.

Biologika

Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen kann sich die Pharmakokinetik von Arzneistoffen verändern [1, 13]. Grund hierfür ist unter anderem eine Zytokin-vermittelte Unterdrückung der CYP-Bildung. In-vitro-Studien mit kultivierten menschlichen Hepatozyten zeigten, dass Interleukin(IL)-6 einen Rückgang der CYP1A2, 2C9-, 2C19- und 3A4-Enzymexpression bewirkte. Der IL-6-Hemmer *Tocilizumab* normalisiert die Bildung dieser Enzyme [5]. So beeinflussen Biologika indirekt die Pharmakokinetik der Komedikamente. Bei Einleitung einer Therapie mit Biologika sollte dies berücksichtigt werden besonders bei Patienten, die Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite einnehmen. Die gleichen Vorsichtsmaßnahmen sollten generell bei konventionellen und auch bei der neuen Generation von Basisantirheumatika, den Januskinase-Inhibitoren, gelten.

Literatur

1. Christensen H, Hermann, M. Immunological responses as a source to variability in drug metabolism and transport. *Front Pharmacol* 2012;3:8. doi: 10.3389/fphar.2012.00008.
2. De Jonge ME, Huitema AD, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of

cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1135-64.

3. Fachinformation Imurek®. Stand: Dezember 2013.
4. Fachinformation Pradaxa®. Stand: Februar 2017.
5. Fachinformation Roactemra®. Stand: Juli 2016
6. Fachinformation Sandimmun®. Stand: Juli 2015.
7. Fachinformation Sortis®. Stand: November 2016.
8. Fachinformation Zocor®. Stand: Juni 2015.
9. Hopkins AM, Wiese MD, Proudman SM, et al. Genetic polymorphism of CYP1A2 but not total or free teriflunomide concentrations is associated with leflunomide cessation in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:113-23.
10. Kim KA, Park JY, Lee JS, et al. Cytochrome P4502C8 und CYP3A4/5 are involved in chloroquine metabolism in human liver microsomes. *Arch Pharm Res* 2003;26:631-7.
11. Lennard L. Clinical implications of thiopurine methyltransferase-optimization of drug dosage and potential drug interactions. *Ther Drug Moni* 1998;20:527-31.
12. Mikkelsen TS, Thorn CF, Yang JJ, et al. PharmGKB summary:methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:679-86.
13. Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:434-8.
14. Petri, H. Pharmakokinetik von Onkologika. *Dtsch Arztebl* 2017;114:26-8 <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=186148> (Zugriff am 30.05.2017).
15. Somer M, Kallio J, Pesonen U, et al. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:549-54.
16. Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:456-9.
17. Wiese MD, Schabl M, O'Doherty C, et al. Polymorphisms in cytochrome P4502C19 enzyme and cessation of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R163.
18. www.crediblemeds.org (Zugriff am 03.05.2017).