

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen – kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial niederpotenter Opiode

Für die Bewertung des pharmakokinetischen Interaktionspotenzials der niederpotenten Opiode ist die Affinität zu den Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzymen 2D6 (Codein, Dihydrocodein und Tramadol) und 3A4 (Tilidin) von maßgeblicher Bedeutung. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der vier niederpotenten Opiode zu den beiden Cytochrom-P450-Isoenzymen dargestellt.

Substrate von CYP2D6

Codein

Codein selbst hat keine relevanten schmerzstillenden Eigenschaften (Prodrug). Erst über das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 2D6 entsteht der analgetisch wirksame Metabolit Morphin [3]. Auch ohne Verordnung anderer Substanzen ist das klinische Ansprechen auf Codein individuell verschieden, da dieses Isoenzym polymorph exprimiert wird. Genetisch bedingt variiert die Bildung funktionsfähiger CYP2D6-Enzyme. Es werden abhängig von der Metabolisierungsaktivität vier Phänotypen unterschieden [9].

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

Die klinischen Auswirkungen sind in **Tabelle 2** dargestellt.

Vor dem Hintergrund des Intoxikationsrisikos (Atemstillstand) bei Patienten mit UM-Status hat im August 2013 das Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) die Anwendung bei Kindern eingeschränkt und weitere sicherheitsrelevante Aktualisierungen der Produktinformationen angeordnet [1]. Es sollte bedacht werden, dass sich die Maßnahmen allein auf Codeinhaltige Arzneimittel zur Schmerzbehandlung beziehen. Codein-haltige Arzneimittel zur symptomatischen Therapie von Reizhusten könnten zur Zeit weiterhin Kindern ab 2 Jahren verordnet werden [4]. Daher hat das BfArM diesbezüglich ein neues europäisches Risikobewertungsverfahren angestoßen [2].

Der Fachinformation von Morphin ist zu entnehmen, dass die Komedikation mit Rifampicin zur Abschwächung der Schmerzwirkung führen kann [5]. Daher ist diese Wechselwirkung bei der Anwendung von Codein

als Schmerzmittel ebenfalls zu beachten.

Ähnlich wie bei Patienten mit PM- oder IM-Status wird bei gleichzeitiger Verordnung von CYP2D6-hemmenden Substanzen (**Abb. 1**) die Bildung von Morphin unterdrückt. Folglich besteht die Gefahr des Therapieversagens, und eine Komedikation – vor allem mit starken CYP2D6-Inhibitoren – sollte unterbleiben.

Dihydrocodein

Dihydrocodein (DHC) ist ein semi-synthetisches Derivat von Codein. Über CYP2D6 entsteht mit Dihydromorphin (DHM) ein Metabolit, der eine 100-fach höhere Affinität zu den μ -Opioid-Rezeptoren als DHC hat. Verschiedene Studien haben aber gezeigt, dass DHM nur unwesentlich zum analgetischen Effekt von DHC beiträgt und somit das klinische Ansprechen unabhängig vom CYP2D6-Phänotyp des Patienten ist. Dies ist unter anderem damit begründet, dass die Muttersubstanz DHC im Gegensatz zu Codein schmerzstillend wirksam ist [8]. Somit sind klinisch relevante Interaktionen mit CYP2D6-hemmenden Substanzen nicht zu erwarten.

Tramadol

Der über CYP2D6 aus Tramadol gebildete Metabolit O-Desmethyltramadol trägt hauptsächlich zur Wirksamkeit bei [8]. Deshalb ist bei Patienten mit einem PM- oder IM-Status eine eingeschränkte schmerzstillende Wirkung von Tramadol zu erwarten. Die Komedikation mit CYP2D6-hemmenden Arzneistoffen reduziert die Bildung von O-Desmethyltramadol. Tramadol blockiert die Wiederaufnahme von Serotonin und kann

Tab. 2. CYP2D6-Phänotypen, Auswirkung auf den Codein-Metabolismus und Therapieempfehlungen [nach 3]

Phänotyp	Morphin-Bildung	Empfehlungen für die Therapie
Langsame Metabolisierer	Stark reduziert	Auf alternative Opiode ausweichen, deren Metabolismus nicht von CYP2D6 abhängt
Intermediäre Metabolisierer	Reduziert	Wie empfohlen dosieren, bei insuffizientem Ansprechen auf alternative Opiode ausweichen, deren Metabolismus nicht von CYP2D6 abhängt
Extensive Metabolisierer	Normal	Wie empfohlen dosieren
Ultraschnelle Metabolisierer	Erhöht	Wegen Intoxikationsrisiko auf Codein verzichten; alternative Opiode verwenden, deren Metabolismus nicht von CYP2D6 abhängt

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

unter alleiniger Gabe oder in Kombination mit anderen serotonergen Medikamenten ein Serotonin-Syndrom induzieren [6, 10]. Insbesondere bei Komedikation mit den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) Fluoxetin und Paroxetin, beide starke CYP2D6-Hemmer, besteht die Gefahr, dass infolge des Versagens der Schmerztherapie die Dosis von Tramadol erhöht wird. Damit steigt das Risiko dieser dosisabhängigen unerwünschten Arzneimittelwirkung.

Tabelle 1 enthält Angaben zur Häufigkeit von genetischen Polymorphismen, auch unter Berücksichtigung ethnischer Gruppen.

Substrat von CYP3A4

Tilidin

Auch bei Tilidin handelt es sich um ein Prodrug. In zwei aufeinander folgenden Phase-I-Reaktionen (sequenti- al metabolism) entsteht zunächst der analgetisch wirksame Metabolit Nortilidin, der zum pharmakologischen

unwirksamen Bisnortilidin weiter abgebaut wird [7]. Beide Reaktions- schritte werden von CYP3A4 kataly- siert.

In einer Untersuchung führte die Kombination mit dem starken CYP- 3A4-Hemmer Ritonavir (Abb. 1) zu veränderten pharmakokinetischen Parametern wie erhöhten AUC-Wer- ten (Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve) von Nortilidin [7]. Die dadurch bedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren je- doch von moderater und vorüberge- hender Natur. Tilidin besitzt weder serotonerge Eigenschaften noch senkt es die Krampfschwelle. Durch vorsichtiges Aufdosieren bei Kome- dikation mit starken CYP3A4-Hem- mern sind schwerwiegende Interakti- onen auf Ebene der Cytochrom-P450- Isoenzyme nicht zu erwarten.

Literatur

1. BfArM. Codein: Anwendungsbeschränkung bei der Schmerzbehandlung von Kindern, 22. August 2013. <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/>
2. BfArM. Codein: Start eines europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Art. 31 Richtlinie 2001/83/EC, 11. April 2014. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/RV-codein.html;jsessionid=033E6AD25BFC471E167785197907A2CA.1_cid332 (Zugriff am 15.04.2014).
3. Crews KR et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for codein therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. doi:10.1038/clpt.2011.287.
4. Fachinformation Codeinsaft-CT 5mg/5ml. Stand: November 2013
5. Fachinformation MST Mundipharma®. Stand: Oktober 2013.
6. Fachinformation Tramal®. Stand: August 2013.
7. Grün B et al. Contribution of CYP2C19 and CYP3A4 to the formation of the active nortilidine from the prodrug tilidine. Br J Clin Pharmacol 2012;74: 854–63.
8. Leppert W. CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. Pharmacology 2011;87:274–85.
9. Reinecke K, Böhm R, Haen E, Cascorbi I, et al. Arzneimittel und CYP2D6. Dtsch Apo Ztg 2012;47:60–6.
10. Wenzel-Seifert K, Haen, E. Kann ein Serotonin-Syndrom auch unter alleiniger Gabe von Tramadol auftreten? Med Monatsschr Pharm 2013;36:346–7.

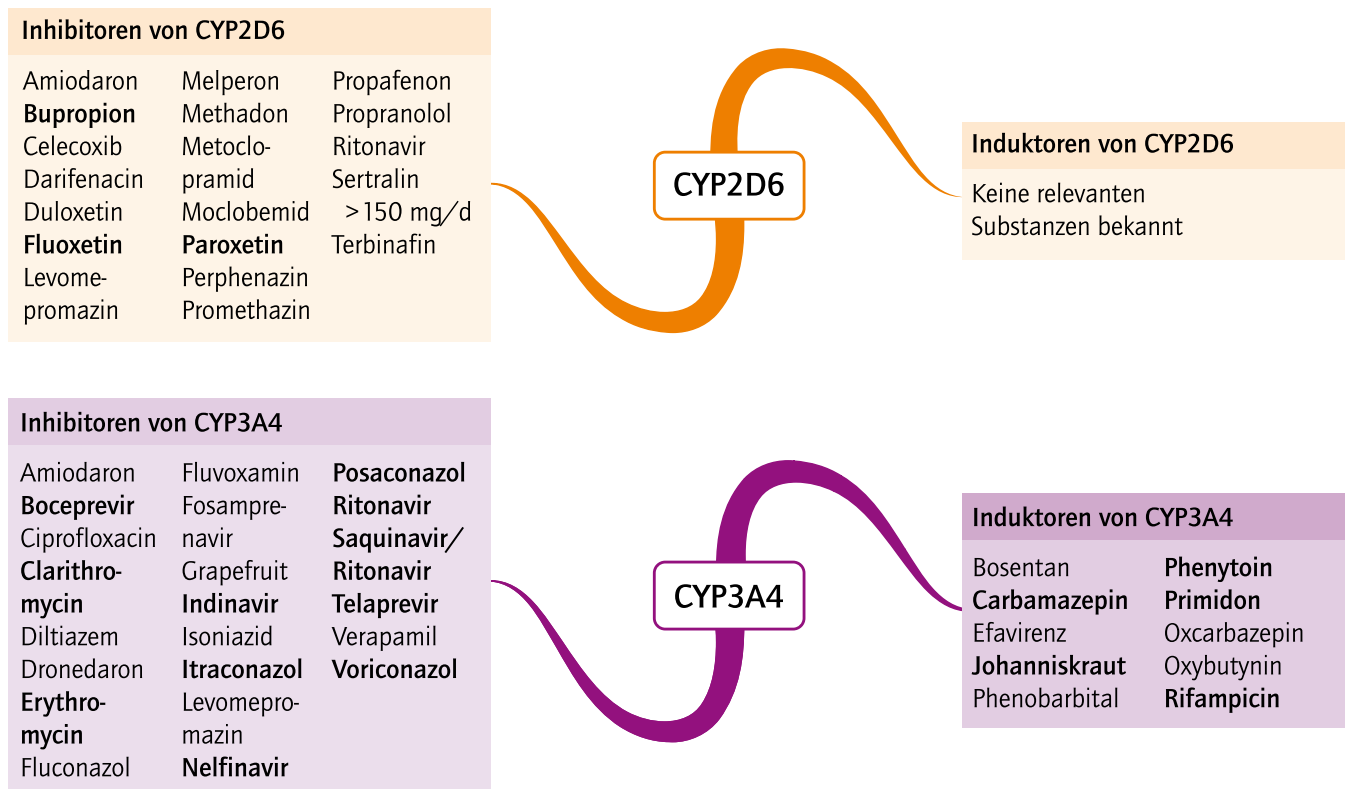


Abb. 1. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 2D6 und 3A4 (Stand: 04/2014) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen niederpotenter Opioide

Substanz* (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ¹	Interaktion durch CYP450-Modulatoren	Interaktionsrisiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik ^{II}
Codein (Codeinum phosphoricum)	<ul style="list-style-type: none"> Substrat von CYP2D6 	CYP2D6-Inhibitoren	CHECK	Meist in Kombinationspräparaten mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Paracetamol	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 (Ultrarapid metabolizer; UM), bei Nordafrikanern und Orientalen sind es 10–29%.
Dihydrocodein (DHC mundipharma)	Nicht relevant	Nicht relevant			
Tilidin (Valoron)	<ul style="list-style-type: none"> Substrat von CYP3A4 	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	CHECK		
Tramadol (Tramal)	<ul style="list-style-type: none"> Substrat von CYP2D6 	CYP2D6-Inhibitoren	CHECK	Hemmt die Wiederaufnahme von Serotonin und kann das Risiko für Krampfanfälle erhöhen.	

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 4/2014); II: Benkert O, et al. Kompendium 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.