

Medikamenteninteraktionen

Eine Medikamenteninteraktion findet dann statt, wenn die Wirkung eines Medikaments durch die gleichzeitige oder parallele Gabe eines anderen Medikaments verstärkt oder geschwächt wird. Patienten, die sechs oder mehr Medikamente einnehmen, haben eine 80%-Chance, eine Medikamenteninteraktion zu erleben und somit möglicherweise eine unerwünschte Arzneimittelwirkung zu riskieren.

Anne B. Taegtmeier

Ältere Patientinnen und Patienten mit mehreren Komorbiditäten haben sowohl eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine Medikamenteninteraktion zu erleben, als auch eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass die Interaktion zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung führt. Solche Patienten haben daher ein höheres Risiko, therapeutische Komplikationen zu erleiden.

Zentrale Bedeutung bei der Unterscheidung pharmakologischer Mechanismen

Es können zwei verschiedene pharmakologische Mechanismen unterschieden werden, welche zu Interaktionen führen. Diese sind pharmakokinetisch (veränderte Medikamentenkonzentrationen) und pharmakodynamisch (veränderter pharmakologischer Effekt). Pharmakokinetische Interaktionen können aufgrund einer veränderten Bioverfügbarkeit oder Elimination («clearance») erfolgen. Eine reduzierte orale Bioverfügbarkeit tritt z. B. bei der gleichzeitigen Verabreichung von polyvalenten Kationen (Kalzium, Magnesium, Aluminium, Eisen) und Quinolone (z. B. Ciprofloxacin), Levothyroxin oder Tetrazyklinen (z. B. Doxycyclin) auf. Die polyvalenten Kationen bilden grosse Chelat-Komplexe mit den negativ geladenen Medikamenten. Diese Komplexe können nicht über den Magen-Darm-Trakt resorbiert werden und die Bioverfügbarkeit des Medikaments fällt drastisch ab.

Medikamente mit einem hohen «First-Pass-Effekt» sind diejenigen mit einer hohen metabolischen Elimination bereits im Darmtrakt oder der Leber. Diese Medikamente haben dadurch ebenfalls eine tiefe orale Bioverfügbarkeit. Durch Veränderung der Transportprotein- oder Verstoffwechsellenzym-Aktivität kann ein anderes Medikament die Bioverfügbarkeit erhöhen oder reduzieren. Des Weiteren entstehen pharmakokinetische Interaktionen sowohl aufgrund reduzierter oder erhöhter metabolischer (hepatisch) oder renaler Elimination (ebenfalls durch Veränderung der Verstoffwechsellenzym- oder Transportprotein-Aktivität verursacht) als auch durch Veränderung der Proteinbindung.

Die «klassischen» Medikamenten-Verstoffwechsellenzyme gehören zu der Zytochrom (CYP)-Familie.

Beispiele sind CYP 3A4, CYP 2D6 und CYP 2C9. «Berühmte» Hemmer dieser Enzyme sind unter anderem gewisse Makrolid-Antibiotika (CYP 3A4-Hemmer, z. B. Clarithromycin [Klacid®]), Azole-Antimykotika (CYP 3A4- und CYP 2C9-Hemmer, z. B. Fluconazol [Diflucan®]), Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir [Norvir®]) und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (CYP 2D6-Hemmer, z. B. Fluoxetin [Fluctine®]). «Berühmte» Induktoren sind Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Johanniskraut. Beispiele für pharmakokinetische Interaktionen sind in Tabelle 1 auf der nächsten Seite aufgelistet.

Pharmakodynamische Interaktionen finden dann statt, wenn Medikamente gleiche oder gegenseitige biologische Wirkungen haben. Ein klassisches Beispiel hierfür ist die additive, potentiell gefährliche Zentralnervensystem-dämpfende Wirkung von Benzodiazepinen in Kombination mit Alkohol. Andere Beispiele sind in der Tabelle 1 ebenfalls aufgelistet.

Medikamenteninteraktion erkennen

Damit die möglichen Konsequenzen einer Medikamenteninteraktion in der klinischen Praxis verhindert, reduziert oder optimal überwacht werden können, kann es für den behandelnden Arzt hilfreich sein, interagierende Medikamente als «Täter» und «Opfer» zu beurteilen (Tab. 1). Allerdings ist zu be-

Praktische Tipps

1. Die Erhebung einer kompletten Medikamenten-Anamnese ist sehr wichtig. Neben rezeptpflichtigen Medikamenten sind eben auch die «over the counter»-Medikamente zu berücksichtigen, weil diese auch zu Interaktionen mit schwerwiegenden Konsequenzen führen können (z. B. Johanniskraut-Präparate, Kalzium-Präparate).
2. Mit der Anzahl eingenommener Medikamente steigt die Wahrscheinlichkeit für eine Interaktion. Es sollten daher so wenig Medikamente so kurz wie möglich eingesetzt werden.
3. Medikament-Effekte und – Konzentrationen sollten überwacht werden.
4. Bei der Verordnung eines neuen Medikaments sollte auf mögliche Interaktionen mit der bestehenden Dauermedikation geprüft werden. Hier können elektronische Hilfsmittel («Interaktionschecks») und klinische Pharmakologen behilflich sein.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Anne B. Taegtmeier,
MRCP(UK), PhD
Klinische Pharmakologie und
Toxikologie
Universitätsspital Basel
Hebelstrasse 2
CH-4031 Basel
anne.taegtmeier[at]usb.ch

Tabelle 1

Wichtige Medikamenteninteraktionen: eine persönliche Auswahl. Für Interaktionen mit den neuen oralen Antikoagulantien («NOACs») verweist die Autorin auf Haschke M. Neue orale Antikoagulantien aus klinisch pharmakologischer Sicht. Ther Umsch. 2012;69:657–60.

Medikament 1	Medikament 2	Effekt	Mechanismus
Phenprocoumon (Marcoumar®)	Nichtsteroidale Antirheumatika	↑ INR, gastrointestinale Blutungen	Verdrängung von Phenprocoumon aus seiner Proteinbindung, gastrointestinale Läsionen, Thrombozyten-Hemmung
Orale Antikoagulantien (OAK)	Thrombozytenaggregationshemmer	↑ Blutungen	Pharmakodynamische Interaktion
Phenprocoumon (Marcoumar®)	CYP 3A4-Hemmer (Clarithromycin, Fluconazol, Voriconazol, Proteasehemmer) CYP 3A4-Induktoren (Phenytol, Carbamazepin, Rifampicin)	↑ INR ↓ INR	↓ Stoffwechselung ↑ Stoffwechselung
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Monoaminoxidase-Hemmer Tramadol (Tramal®)	↑ Serotonin-Toxizität	↑ Serotonin-Konzentration Synapse
Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin [Sandimmun®] und Tacrolimus [Prograf®])	CYP 3A4-Hemmer CYP 3A4-Induktoren	↑ Toxizität ↓ Wirkung	↓ Stoffwechselung ↑ Stoffwechselung
Nitrate	PDE-Hemmer (Sildenafil [Viagra®])	Hypotonie	Hemmung cGMP-Abbau → Relaxation glatte Muskulatur
Lithium	Nichtsteroidale Antirheumatika	Lithiumintoxikation	↓ Filtration und ↑ Rückresorption
Digoxin	P-Glykoprotein-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Clarithromycin)	↑ Digoxin-Effekt	Hemmung Effluxpumpe → erhöhte Digoxinaufnahme
Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren / Angiotensin-2-Rezeptor-Blocker	Kalium-Supplemente Kaliumsparende Diuretika	Hyperkaliämie	Pharmakodynamischer additiver Effekt
Atorvastatin, Simvastatin	CYP 3A4-Hemmer, z. B. Clarithromycin	↑ Myopathie-Risiko	↓ Statin-Aufnahme in die Leber
5-Fluorouracil (5-FU), Flucytosin, Capecitabine	Brivudin (Brivex®)	↑ 5-FU Toxizität	Hemmung Dehydrodihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)
OAK, Thyroxin, Mycophenolat, Oestrogen, Vitamine ADEK	Colestyramin	↓ Wirkung	Hemmung Resorption, Unterbrechung enterohepatischer Kreislauf (Coumarine, Mycophenolat mofetil)
Tetrazykline, Chinolone, Levothyroxin, Levodopa, Mycophenolat	Kationen (Ca, Mg, Al, Fe)	↓ Absorption	Komplexbildung
Methadon	Andere Arzneistoffe mit QT-Verlängerung	Torsade de pointes	Additive QT-Verlängerung (pharmakodynamischer Effekt)
Methotrexat	Nichtsteroidale Antirheumatika	Myelotoxizität	↓ Methotrexat glomeruläre Filtration
Tizanidin (Sirdalud®)	Ciprofloxacin	Blutdruckabfall, Schläfrigkeit	↓ Stoffwechselung von Tizanidin
Azathioprin (Imurek®)	Allopurinol (Zyloric®)	Myelotoxizität	Erhöhte Bildung von toxischen Metaboliten durch Xanthinoxidase-Hemmung

merken, dass diese Aufteilung situationsbedingt und nicht medikamentenbedingt ist. Einige Medikamente sind in einer Kombination «Opfer», jedoch in einer anderen Kombination «Täter». Die gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin und Johanniskraut zum Beispiel führt zu einem gefährlichen Ciclosporinkonzentrationsabfall und Ciclosporin ist in der Situation als «Opfer» zu erkennen. Die gleichzeitige

Tabelle 2

Problematische Arzneistoffgruppen als «Täter» und «Opfer» klassifiziert.

«Täter»	«Opfer»
Rifampicin, Johanniskraut	Orale Antikoagulantien
Azole-Antimykotika	Orale Antidiabetika
Makrolid-Antibiotika	Statine
Nichtsteroidale Antirheumatika	Antiepileptika*
Polyvalente Kationen	Immunsuppressiva*

* je nach Situation, können auch «Täter» sein

Verabreichung von Ciclosporin und Simvastatin jedoch führt zu einer Simvastatin-Konzentrationserhöhung (durch Ciclosporin-bedingte Hemmung des Statintransportes in die Leber), welche in Folge zu einer Muskelttoxizität führen kann. In dieser Situation spielt Ciclosporin die «Täter»-Rolle. Im klinischen Alltag ist auch wichtig zu erkennen, dass Medikamenteninteraktionen vor allem für Medikamente mit tiefem therapeutischen Index von Relevanz sind. Beispiele hierfür sind unter anderem Marcoumar (Phenprocoumon®), Digoxin, das bereits erwähnte Ciclosporin (Sandimmun®) und Lithium (Quilonorm®).

Um unterscheiden zu können zwischen Interaktionen, welche keine Konsequenzen haben, und Interaktionen, welche zu schwerwiegenden Folgen führen können, braucht es ein Verständnis von Pharmakologie und Medizin. Heutzutage stehen auch elektronische Hilfsmittel («Interaktionschecks») zur Verfügung. Die Ergebnisse können aber voluminös und nicht immer klinisch relevant sein und sind daher im klinischen Alltag nicht völlig umsetzbar [1, 2].

Literatur

- 1 Taegtmeyer et al. Clinical usefulness of electronic drug-drug interaction checking in the care of cardiovascular surgery inpatients. *Cardiology* 2012;123:219–22
- 2 Beeler PE et al. Use of an on-demand drug-drug interaction checker by prescribers and consultants: a retrospective analysis in a Swiss teaching hospital. *Drug Saf.* 2013;36:427–34.

4. SGIM Great Update 2014 in Interlaken – nachhaltige Fortbildung in inspirierender Umgebung
Für das diesjährige Great Update lädt die Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin am 25. und 26. September zum vierten Mal wiederum ins Kongresszentrum Kursaal nach Interlaken ein. Zahlreiche, hochkarätige Referentinnen und Referenten bieten ein spannendes und praxisnahes Programm, unter anderem die Autorin dieses Artikels zum Thema «Medikamenteninteraktionen». Ein hoher Anteil der Teilnehmenden stammt aus der Suisse Romande. Zusätzliche Informationen finden Sie unter www.imk.ch/greatupdate2014