



## Medikamentöse Interaktionen : Verstehen und Entscheiden

S. Marty, J. Beney, Zentralinstitut der Walliser Spitäler, Sitten

Wenn wir die Mechanismen verstehen, die den Interaktionen zu Grunde liegen, können Risiken, die mit der medikamentösen Therapie verbunden sind, vermindert werden. Cisapride (Prepulsid®) und Astemizol (Hismanal®) zum Beispiel sind zwei Medikamente unter anderen, die wegen tödlich verlaufener Interaktionen aus dem Handel genommen wurden.

### Pharmakodynamik und Pharmakokinetik: die Klassiker

Grundsätzlich unterscheidet man pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen. **Pharmakodynamische** Interaktionen betreffen die Wirkung auf Organ und Zelle, **pharmakokinetische** die Freisetzung, die Resorption, die Verteilung, den Metabolismus und die Exkretion.

Als Beispiel einer **pharmakodynamischen** Interaktion sei der starke Blutdruckabfall bei der Kombination von Nitropräparaten mit Phosphodiesterasehemmern Typ 5 wie Sildenafil (Viagra®), Vardenafil (Levitra®) und Tadalafil (Cialis®) erwähnt.

Eine **pharmakokinetische** Interaktion tritt bei gleichzeitiger Einnahme von Ciprofloxacin und Calcium oder Magnesium auf, welche beispielsweise in Antazida enthalten sind. Die Komplexbildung vermindert die Bioverfügbarkeit des Antibiotikums um mehr als 60 % [Abb. 1].

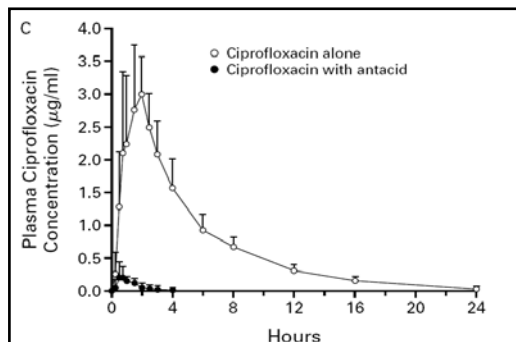


Abb. 1 : Auswirkungen eines Antazidums auf die AUC von Ciprofloxacin [1]

### P-Glykoprotein (P-gp) und andere transmembranäre Transportproteine: neue Hinweise [2, 3]

Mit den erwähnten pharmakokinetischen und -dynamischen Mechanismen liess sich eine Reihe bekannter und klinisch relevanter Interaktionen – auch nach Entdeckung der verschiedenen Cytochrome – nur unvollständig erklären. Die vielfältigen Interaktionen des Digoxins, das kaum metabolisiert und überwiegend unverändert ausgeschieden wird, zählten dazu. Wie man heute weiss, spielen Transporter wie das P-Glykoprotein (P-gp) bei diesen Prozessen eine wichtige Rolle. Transporter dieser Art wurden erstmals im Rahmen der primären oder sekundären Resistenz von Tumorzellen gegenüber Zytostatika beschrieben. Sie beeinflussen unter anderem Resorptions- und Ausscheidungsprozesse. Diese Proteine befinden sich in der Zellmembran und besitzen die Funktion, einen Arzneistoff, der das Zellinnere erreicht hat, in einem gerichteten Transport wieder aus der Zelle herauszubefördern. Das P-gp, als Produkt des Multi-Drug-Resistance-Gens (MDR), kommt nicht nur in Tumoren, sondern in vielen Geweben des Organismus vor (Lunge, Nieren, Darm, Gehirn, Leber usw.). Für den Transport von Arzneistoffen ist dabei vor allem das im Darm exprimierte P-Glykoprotein verantwortlich. Mit Hilfe dieses Transportproteins kommt es zu einer Verminderung der intrazellulären Konzentration verschiedener Arzneistoffe. Fremdstoffe werden entweder nicht oder nur in geringem Umfang im Organismus aufgenommen. Im Dünndarm vorkommendes P-gp kann Substanzen zurück in das Darmlumen transportieren und so deren Bioverfügbarkeit reduzieren. In Analogie zum CYP-System gibt es Inhibitoren, Induktoren und Substrate von P-Glykoprotein. Verapamil zum Beispiel ist ein Inhibitor von P-Glykoprotein und erhöht innerhalb von 2-7 Tagen die Plasmakonzentration von Digoxin, einem Substrat von P-gp, um rund 70%. P-gp ist nur einer der Vertreter der transmembranären

Transporterproteine. Das OATP zum Beispiel (organic transporting polypeptide) spielt eine wichtige Rolle bei der Interaktion Pravastatin – Cyclosporin (AUC von pravastatin ca. 20fach erhöht) [4].

### Zeitlicher Verlauf von Interaktionen

Allgemein gilt, dass der Effekt von Induktoren (Cytochrome oder P-gp) innerhalb von 2 Wochen eintritt und innerhalb der gleichen Frist nach Absetzen des Induktors wieder verschwindet. Inhibitoren entfalten ihre Wirkung schneller, besonders bei hohen Konzentrationen. Wird ein Inhibitor abgesetzt, reagiert das Enzym nach dessen vollständiger Elimination (innerhalb von 4-5 Halbwertszeiten) wieder normal.

### Erkennen von Risikosituationen

Da es praktisch unmöglich ist, sämtliche Interaktionen im Kopf zu behalten, ist besondere Wachsamkeit in Risikosituationen die bessere Alternative. Bei Polymedikation, hohem Alter, AIDS, Nieren- und Leberinsuffizienz ist u.a. besondere Vorsicht geboten. **Antiarhythmika, Antiepileptika, Antikoagulantien, Statine, Triazol-Antimykotika und HIV-Medikamente zählen ebenso wie Betablocker und Triptane zu den Medikamentengruppen** mit hohem Interaktionspotential. Innerhalb der einzelnen Wirkstoffklassen sind jedoch die von Substanz zu Substanz unterschiedlichen Potentiale zu berücksichtigen.

### Datenbanken und Nachschlagwerke

Es existieren viele Datenbanken und Nachschlagwerke zu der behandelten Thematik. Datenbanken entsprechen den heutigen Bedürfnissen und können in elektronische Verschreibungsprozesse integriert werden. Es muss jedoch auf folgende Probleme hingewiesen werden:

Es werden Interaktionen angezeigt, deren klinische Bedeutung unklar oder unbekannt ist.

Innerhalb der Wirkstoffklassen wird kaum differenziert. Literaturangaben sind unvollständig oder fehlen. Zur Validierung werden keine Hinweise gegeben.

Lexi-Interact ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)) und die Interaktionsdatenbank von Pharmavista ([www.pharmavista.net](http://www.pharmavista.net)) sind zwei Instrumente, die von der Apotheke im ZIWS regelmässig konsultiert werden, und u.a. den Vorteil haben, dass sie die Interaktionen nach ihrer klinischen Relevanz einteilen. Hilfreich im Sinne eines Werkzeuges für die Erklärung einer Interaktion ist auch die Tabelle *Interactions médicamenteuses et Cytochromes 450* ([www.pharmacoclin.ch](http://www.pharmacoclin.ch)), die regelmässig ergänzt und aktualisiert wird.

Für die Praxis: (Revue Prescrire, supplément interactions médicamenteuses 2008) [5]

Wirkungen, erwünschte und unerwünschte, können durch Interaktionen verstärkt oder abgeschwächt werden. Bei Beginn und beim Absetzen eines Medikamentes ist Vorsicht geboten. Risikoreiche Kombinationen sind nach Möglichkeit zu vermeiden oder es ist deren klinischen Konsequenzen Rechnung zu tragen. Nicht alle Patienten reagieren identisch auf Therapieänderungen; die Dauer des Risikos ist unterschiedlich, abhängig unter anderem vom Mechanismus der Interaktion und der Halbwertszeit der Medikamente. Schliesslich sollen die Patienten darüber informiert werden, wenn ihnen Medikamente mit hohem Interaktionspotenzial verschrieben werden. Der informierte Patient ist ein Garant für die Therapiesicherheit.

### Referenzen

- [1] Piscitelli SC, et al. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med. 2001; 344 : 984-96.
- [2] Kämmerer W. Klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen von und mit Zytostatika, Arzneimitteltherapie, 2008; 2 : 51-61.
- [3] Marchetti S, et al. Clinical Relevance of Drug-Drug and Herb-Drug Interactions Mediated by the ABC Transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). The Oncologist, 2007; 12 : 927-41.
- [4] Holtzmann CW, et al. Role of P-glycoprotein in Statin Drug Interactions, Pharmacotherapy, 2006; 11 : 1602-7.
- [5] Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses comprendre et décider, Le Guide 2008. Prescrire, 2007 n° 290 (supplément).

### Ansprechpartner

Dr Stefan Marty, PD  
Dr. Johnny Beney

stefan.marty@ichv.ch  
johnny.beney@ichv.ch