



Großes Interesse für Arzneimittelinteraktionen

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln sind ein oftmals unterschätztes Problem der modernen Medizin. Die Firma TEVA/ratiopharm hat das hochspannende Thema im Zuge einer Fortbildungsveranstaltungsserie aufgegriffen und mit 175 Teilnehmern in Wien eine großartige Resonanz erzielt. Matthias Bastigkeit, Fachdozent für Pharmakologie, gab einen ausführlichen Überblick zu den wichtigsten Interaktionen und Risikofaktoren.

Mag. Martin Schiller

Die Fortbildungsveranstaltungen „Interaktionen in der Apotheke“ in Wien, Graz und Innsbruck sind Veranstaltungen im Rahmen der großen Imagekampagne „Darum bin ich gerne Apotheker“. Dabei werden zur Aufwertung des Berufsstandes die vielen schönen Seiten des Apothekerberufs aufgezeigt. Apothekerinnen und Apotheker sollen Wertschätzung und Anerkennung für ihre Leistungen erhalten. Gleichzeitig soll in der Bevölkerung ein Bewusstsein geschaffen werden, dass die Apotheke ein wichtiger Teil der Gesundheitsversorgung ist und in der „letzten Instanz“ der Versorgungskette, eine essenzielle Rolle aufweist.

In eigener Sache: Wegen der enorm großen Teilnehmerzahl in Wien musste die Location kurzfristig gewechselt werden. Sollten Ihnen dadurch Unannehmlichkeiten entstanden sein, bitten wir, diese zu entschuldigen!

Unerwünschte Arzneimittelinteraktionen sind häufig, gefährden den Erfolg einer Therapie und können zu gesundheitlichen Risiken führen. In manchen Fällen sind die Folgen dramatisch, wie Matthias Bastigkeit in seinem Vortrag betonte: In Österreich stirbt etwa alle 80 Minuten ein Patient an einer Interaktion. Das Wissen um Interaktionen und die Aufklärung dazu sind daher unabdingbar für eine sichere und erfolgreiche Arzneimitteltherapie. Pharmazeuten spielen dabei eine sehr wichtige Rolle.

Für die Berechnung der Interaktionswahrscheinlichkeit gibt es eine Formel, die wie folgt lautet: $I = (n2 - n)/2$. Das heißt, dass bei Einnahme von sechs Medikamenten 15 Interaktionen möglich sind und bei zehn Medikamenten bereits 45.

Arzneimittelinteraktionen entstehen durch galenische, pharmakokinetische und pharmakodynamische Mechanismen. Ein großes Interaktionspotenzial besteht in folgenden Situationen beziehungsweise unter folgenden Bedingungen:

- große Plasmaproteinbindung (PPB)
- Beeinflussung vieler CYP-P450-Enzyme
- konkurrierende Beeinflussung von Arzneistofftransportern

Informationsquellen zu Arzneimittelinteraktionen

- www.drugs.com – die beste Seite zu diesem Thema
- www.ifap.de – auf dieser Website fehlen jedoch einige Interaktionen
- www.diagnosia.com – dieser Index enthält mehr Interaktionen, ist jedoch ebenfalls nicht vollständig

- lange Plasmahalbwertszeit
- geriatrischer Patient

Gefährliche Kombinationen bei großer PPB

Ein Beispiel hierfür ist die Kombination von Phenprocoumon und Azetylsalicylsäure, da der Wirkstoff Phenprocoumon eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist. Bereits bei 3 mg Phenprocoumon werden 2,7 mg an Plasmaproteine gebunden und nur 0,3 mg sind wirksam. Kommt es zu einer Kombination mit 500 mg Azetylsalicylsäure, welche ebenfalls eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist, geht der gebundene Anteil durch Verdrängung aus der Bindung zurück, und die freie Konzentration erhöht sich.



„Mir hat es sehr gut gefallen. Der Vortragende war super, sehr kompetent und hat die Leute mitgerissen. Inhaltlich war es für mich sehr spannend und es gab einige neue Punkte wie zum Beispiel die Interaktion mit Tonic Water, an die ich in der Beratung nie gedacht habe. Alles in allem die beste Veranstaltung seit langem!“

Mag. pharm. Andreas Berger,
Ameisapotheker, 1140 Wien

Im Fall von Phenprocoumon und ASS beträgt diese Erhöhung 1.000 %. Die Blutungsgefahr – dies betrifft auch innere Blutungen – wird dadurch in klinisch bedeutsamem Maß erhöht.

Im Allgemeinen gilt die Empfehlung, jene Arzneimittel, die eine große Plasmaeiweiß-

bindung haben, zum Beispiel L-Thyroxin, zur Vermeidung von Interaktionen morgens vor dem Frühstück nur mit einem Glas Wasser einzunehmen.

Risikofaktor hohes Lebensalter

Ein hohes Lebensalter ist prinzipiell mit einem großen Interaktionsrisiko verbunden. Es existieren jedoch gute und vielversprechende Projekte, um die pharmakologische Versorgung geriatrischer Patienten zu verbessern. Bastigkeit nannte in seinem Vortrag unter anderem FORTA („fit for the aged“). In der FORTA-Liste ist jedes Arzneimittel klassifiziert nach der Eignung für ältere Patienten. Dazu gibt es verschiedene Evidenzstufen: A steht für eine sehr gute Evidenz, B für eine gute Evidenz, bei C ist die Bewertung zurückhaltend wegen mangelhafter Evidenz, und bei Stufe D sollte ein Arzneimittel bei alten Menschen vermieden werden.¹

Beispiele:

- sehr gute Evidenz: ACE-Hemmer, AT-II-Blocker
- gute Evidenz: Betablocker, Diuretika
- mangelhafte Evidenz: Spironolacton, Monoxidin
- Vermeidung des Einsatzes von Clonidin, Minoxidil, Ebrantil, Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ

Eine in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift veröffentlichte Studie hat gezeigt, dass die Zahl der verordneten Präparate durch Anwendung von FORTA nur leicht sinkt, die Zahl der Arzneimittelinteraktionen jedoch deutlich.¹

Kritisch ist auch die Aufnahme von Arzneistoffen mit blutflusslimitierter Clearance („high extraction drugs“), da es zu einer

Wirkstoffanstieg durch den Konsum von Grapefruitsaft während der Therapie

	Zunahme C _{max}
Simvastatin	1.200 %
Felodipin	430 %
Diazepam	150 %
Saquinavir	100 %
Amiodaron	50 %
Cisaprid	50 %

Kumulation im Alter kommt. Darunter fallen Kalziumantagonisten, Antiarrhythmika, Nitrate, Neuroleptika, Opioide und Trizyklika. Diese Arzneistoffe werden in der CAN-NOT-Liste erfasst (benannt nach den Anfangsbuchstaben der Arzneistoffgruppen).



„Es war einer der kurzweiligsten Fortbildungsabende der letzten Zeit, der aber in kompakter Form viel relevanten Inhalt für unsere tägliche Beratungstätigkeit an der Tara vermittelt hat.“

Mag. pharm. Robert J. Welzel, MBA,
Apotheker zum lachenden Pinguin,
1120 Wien

Beeinflussung von CYP-Enzymen

Die wichtigsten Isoenzyme für den Arzneistoffmetabolismus aus der Cytochrom-P450-Familie sind CYP3A4/5, CYP2D6 und CYP1A/2.

Beispiele für eine Interaktion, die bedingt durch eine CYP-Beeinflussung, sind viele Statine und Makrolide. Die relative Konzentration von Simvastatin wird durch Kombination mit Telithromycin um das über Fünffache gesteigert, im Fall der Kombination von Simvastatinsäure mit Telithromycin beträgt der Faktor sogar 15.

Zu starken CYP-Beeinflussungen kommt es auch durch den Konsum von gelben Früchten mit Ausnahme von Bananen und Mandarinen. Auslöser ist dabei die in den Früchten enthaltene Substanz Naringenin. Besonders gefährlich ist der Verzehr von Grapefruits. Bastigkeit verwies auf die

enorme Steigerung der Bioverfügbarkeit des Cholesterinsenkers Lovastatin durch Grapefruitsaft (siehe Abbildung). Die Konsequenz aus diesen Erkenntnissen: Kein Statin-Patient darf gelben Fruchtsaft oder gelbe Früchte zu sich nehmen.

Eine Interaktion zeigt sich auch beim Konsum von Obstsaften und Fexofenadin. Die Bioverfügbarkeit des Antihistaminikums wird durch Grapefruitsaft, Orangensaft und Apfelsaft reduziert.² Umgekehrt ist die Wirkung von Orangensaft und Grapefruitsaft bei Einnahme von Ciclosporin: Der Wirkstoffspiegel steigt hierbei um bis zu 300 %. In einer Studie wurde das Furanocoumarin 6,7'-Dihydroxybergamottin aus den Säften als Auslöser identifiziert. Es inhibiert CYP3A4.³

Johanniskraut führt zu einer Reihe von Interaktionen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Kontrazeptiva steigt das Risiko für Blutungen. Der Effekt von Ciclosporin wird deutlich gemindert. Die Bioverfügbarkeit von Midazolam sinkt um 40 %. Im Fall der Kombination mit Sertralin und Paroxetin kann es zum serotonergen Syndrom kommen.⁴

Ebenfalls eine gefährliche Kombination ist jene von Dextromethorphan (DXM) und Tonicwater, bedingt durch den Inhaltsstoff Chinin im Erfrischungsgetränk, einem P-Glykoprotein-Inhibitor (PGP-Inhibitor). Die Kombination führt zu einer extremen Steigerung der AUC („area under curve“) – sie beträgt + 600 %. Auch bei Einnahme von NOAK sollte keinesfalls Tonicwater getrunken werden, da es zu einem beträchtlichen Anstieg von AUC kommt (Apixaban: + 30 %, Dabigatan: + 50 %, Edoxaban + 80 %). Die Kombination von Chinin mit Loperamid ist ebenfalls gefährlich, da es zu einem Anstieg der Loperamidkonzentration im Gehirn kommt.

Eine weitere Substanz, bei deren Einnahme es zu kritischen Interaktionen kommen kann, ist Allopurinol. Bei gleichzeitiger Behandlung mit ACE-Hemmern erhöht sich das Risiko für immunologische Reaktionen wie Leukopenie und Stevens-Johnson-Syndrom.⁵ Daher gilt: Kein Allopurinol mit ACE-Hemmern einnehmen. ▶

Weitere ausgewählte Interaktionen

- Metoclopramid beschleunigt die Magenpassage, daher wirken alle Pharmaka stärker, die im Dünndarm resorbiert werden. Wechselwirkungen bestehen unter anderem mit trizyklischen Antidepressiva, MAO-Hemmern, Sympathomimetika, Cimetidin, Paracetamol, Digoxin, Neuroleptika, Tetrazyklinen, Ciclosporin und Lithium.
- Clarithromycin darf nicht mit Quetiapin kombiniert werden. Der Spiegel des Neuroleptikums wird durch das Makrolid deutlich erhöht.
- Die Einnahme von Betablockern ist kontraindiziert bei Asthma. Diese verhindern die bronchienerweiternde Wirkung von Beta-Sympathomimetika, dies kann bis zur kompletten Aufhebung der Wirkung führen.
- Der selektive Betablocker Metoprolol hemmt CYP2D6; wird der Hustenstiller Dextromethorphan eingenommen, können zentralnervöse Nebenwirkungen, wie Schwindel, Dysphorie oder Müdigkeit, verstärkt auftreten.

auch jene von Kalzium, Vitamin B₁₂ und Zink ist bei Einnahme dieser Arzneimittel vermindert.



„Ich bin extrem über die Anzahl der Teilnehmer überrascht, mehr als 175 Apotheker und PKAs. Dass der Geschäftsführer von TEVA/ratiopharm in Österreich, Herr Mag. Elgar Schnegg der Veranstaltung in Wien beiwohnte, zeigt auch die Wertschätzung für die Veranstaltung“

Univ. Doz. pharm. Matthias Bastigkeit, Lehrbeauftragter für Pharmakologie

- Dosierung von 5 mg einnehmen
 - Magnesium sollte in Form von Magnesiumoxid zugeführt werden. Auch der reichliche Konsum von magnesiumreichem Mineralwasser ist empfehlenswert.
 - subkutane Zufuhr von Vitamin B₁₂
- Bei Einnahme von Statinen kommt es bereits nach zwei Wochen zu einem Mangel an Coenzym Q₁₀. Dies ist auch der Grund für Muskelschmerzen. Auch ein Mangel an Selen und Vitamin D ist möglich. Die drei genannten Substanzen sollten daher bei Statineinnahme jedenfalls supplementiert werden.

Die Firma TEVA/ratiopharm ist sehr froh über das große Interesse, das die Fortbildungsveranstaltungen dieses Jahr hervorgerufen haben. Auch im kommenden Jahr sind wieder interessante Fortbildungsreihen mit spannenden Themen geplant.

Arzneimittel und Nährstoffmängel

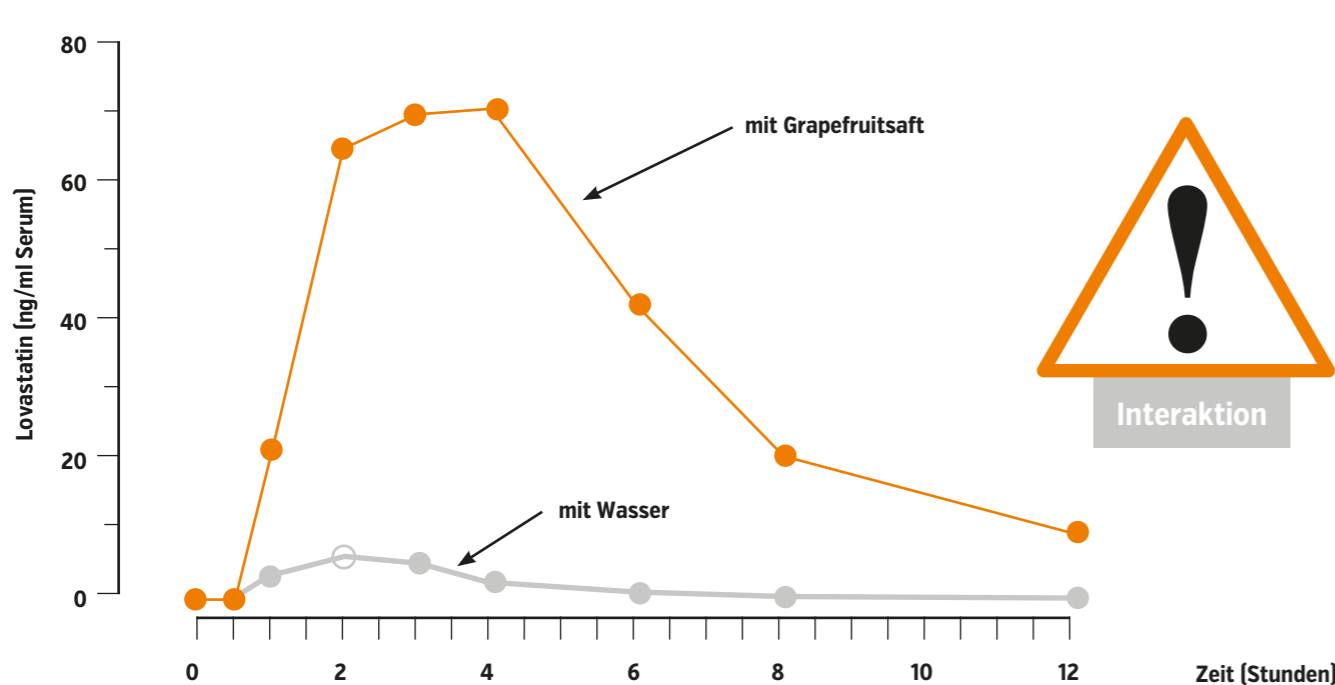
Zum Schluss des Vortrags wurde noch auf das Thema Mikronährstoffmängel eingegangen. Die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ist mit dem Risiko für mehrere Mangelzustände verbunden. Sowohl die Resorption von Magnesium als

Bastigkeit nannte folgende Tipps für Apothekenkunden, die PPI einnehmen:

- Kalzium-Salz nur als Gluconat oder Zitat einnehmen (Dosierung: 800 mg täglich)
- Zink in Form von Histidin und in einer

Literatur:
 1 Frohnhofen H, Michalek C, Wehling M, Bewertung von Medikamenten in der Geriatrie mit der neuen FORTA-Klassifikation. Dtsch med Wochenschr 2011; 136(27): 1417-1421. DOI: 10.1055/s-0031-1281530
 2 Dresser GK, Bailey DG, Leake BF et al., Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. Clin Pharmacol Ther. 2002; 71(1):11-20
 3 Edwards DJ, Fitzsimmons ME, Schuetz EG et al., 6,7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice: effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and P-glycoprotein. Clin Pharmacol Ther. 1999; 65(3):237-244
 4 Fattinger K et al, Ther Rundschau 2002; 59:292-300
 5 Gerdemann A, Griese N, Schulz M, Interaktionen Allopurinol und ACE-Hemmer. Pharmazeutische Zeitung 18/2008

Abbildung: Steigerung der Bioverfügbarkeit des Cholesterinsenkers Lovastatin durch Grapefruitsaft



175 Teilnehmer tauschten in Wien den spannenden Ausführungen des Pharmakologen Matthias Bastigkeit. Die Veranstaltung von TEVA/ratiopharm zu **Arzneimittelinteraktionen** fand im Rahmen der großen Imagekampagne „Darum bin ich gerne Apotheker“ statt. Die Veranstaltung war auch in Graz und Innsbruck gut besucht.