



Interaktionen

Eine Arzneimittelinteraktion oder -wechselwirkung ist definitionsgemäß die Änderung der Pharmakokinetik oder der Pharmakodynamik eines Arzneistoffes, wenn dieser gleichzeitig mit einem oder mehreren Arzneistoffen verabreicht wird oder mit bestimmten Nahrungs- und/oder Genussmitteln (z. B. Tabak oder Koffein) interferiert.

Im Allgemeinen kann eine Interaktion die Wirkung eines Arzneistoffes abschwächen sowie unerwünschte Wirkungen oder eine Wirkverstärkung hervorrufen. Eine Arzneimittelinteraktion muss nicht per se „negativ“ sein, sie kann im Gegenteil auch therapeutisch genutzt werden, um die Wirkung eines anderen Arzneimittels zu verstärken.

Klinisch relevant werden Interaktionen dann, wenn die therapeutische Aktivität und/oder Toxizität eines Arzneistoffes in dem Maße verändert wird, dass eine Anpassung der Dosis oder ein medizinisches Einschreiten notwendig wird. Interaktionen treten nicht nur dann auf, wenn toxische Dosen zweier oder mehrerer Stoffe verabreicht werden, sondern bereits bei therapeutischen Dosen.

Die Zahl der möglichen Interaktionen steigt mit der Zahl der verabreichten Medikamente nach folgender Formel: $i = (n^2 - n)/2$. Besondere Beachtung sollten Arzneimittelinteraktionen bei älteren Patienten geschenkt werden, die häufig polypharmazeutisch therapiert werden und deren Organfunktionen (wie z. B. Leber- oder Nierenfunktion) beeinträchtigt oder reduziert sein können.

Erratum

In Teil 1 „Pharmakodynamik und Pharmakokinetik“ (NT 10/2009, S. 40 ff.) dieser Serie fehlten leider die letzten beiden Zeilen des Absatzes zur Grafik.

Der vollständige Satz lautet: „Aus der Grafik geht für die beiden aufgetragenen Kurven die therapeutische Breite hervor, der Bereich, der die Wirkung von toxischen Effekten trennt, berechnet aus dem Quotienten TD_{50} / ED_{50} .“

Der zeitliche Ablauf von Arzneistoffinteraktionen ist höchst variabel und hängt im Wesentlichen von den pharmakokinetischen Eigenschaften, besonders der Halbwertszeit der beteiligten Wirkstoffe ab. Dennoch zeigen sich entsprechende Effekte bei der Mehrzahl der interagierenden Wirkstoffe etwa ein bis zwei Wochen nach Beginn der gleichzeitigen Behandlung. Ausnahmen sind hier die Regel. Zum Beispiel entwickelt sich die Hemmung der renalen Lithiumausscheidung bei gleichzeitiger Gabe von Schleifendiuretika (verstärkte Natriumexkretion) über mehrere Monate.

Pharmakodynamische Interaktionen

Pharmakodynamische Interaktionen treten dann auf, wenn ein Arzneistoff A auf die Bindungsstelle eines Rezeptors oder eines anderen pharmakologischen Targets eines gleichzeitig gegebenen Arzneistoffes B einwirkt. Diese Wechselwirkungen können durch die Kenntnis der Wirkmechanismen der Arzneistoffe vorhersehbar sein und dann auch bewusst therapeutisch genutzt werden. Eine Addition der Einzel(-neben)wirkungen ist immer dann zu erwarten, wenn gleiche Wirkstoffe verabreicht werden, die identische Wirkprofile zeigen (pharmakodynamische Interaktion des Typs PD1; Einteilung siehe Abbildung). Die gleichzeitige Aufnahme von Koffein, Theophyllin und Pentoxifyllin, alles Wirkstoffe, die – pharmakologisch betrachtet – zu einer Erschlaffung der glatten Muskulatur und zur Erhöhung der Herzfrequenz führen, sei hier beispielhaft genannt. Weitere additive, unerwünschte Wirkungen bei Kombination dieser Wirkstoffe sind Magen-Darmstörungen, Schlaflosigkeit, Tachykardie, Händezittern und Kopfschmerzen. Wichtig zu erwähnen sei an dieser Stelle das Potenzial zur Senkung der Krampfschwelle. Interagieren zwei oder mehrere unterschiedliche Wirkstofftypen an einem Rezeptor, so folgt eine pharmakodynamische Interaktion des Typs PD2. Dabei kann es zur agonistischen Interaktion (PD2a) oder zur antagonistischen



Foto: Fotolia.com/RTimages

SERIE

Interaktionslexikon

Kompetitiver Antagonist, intrinsische Aktivität, effektive Dosis, apparentes Verteilungsvolumen ... Alles Begriffe aus der Pharmakologie, die zwar geläufig sind, deren exakte Definition aber manchmal schwerfällt.

Mit unserer neuen Serie „Interaktionslexikon“ können Sie Ihr pharmakologisches Basiswissen wieder auffrischen. Unsere Autorin Dr. Christine Greiner, Neuss, erläutert für Sie übersichtlich und prägnant die wichtigsten Grundlagen der Pharmakainteraktionen.

Teil 1: Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

NT 10/2009

Teil 2: Interaktionen

NT 11/2009

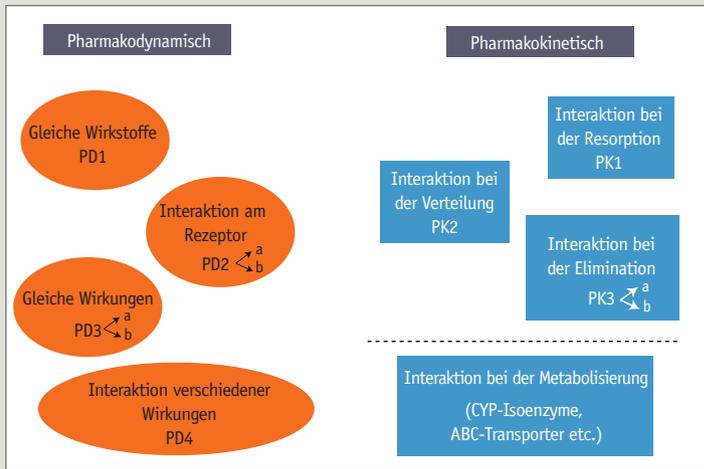
Teil 3: CYP-Isoenzymssystem

NT 12/2009



Diese Reihe entsteht in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE) unter Leitung von Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen, Regensburg
www.amuep-agate.de

Schematische Darstellung pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Arzneimittelinteraktionen (nach Haen)



PD = pharmakodynamisch; PK = pharmakokinetisch; PD2a beziehungsweise PD2b = agonistische beziehungsweise antagonistische Interaktion am Rezeptor; PD3a beziehungsweise PD3b = Addition/Potenzierung beziehungsweise Abschwächung/Aufhebung gleicher Wirkungen durch unterschiedliche Wirkstoffe; PK3a beziehungsweise PK3b = Förderung beziehungsweise Hemmung der Elimination durch Interaktion

tischen Interaktion (PD2b) kommen. Ein schwerer Harnverhalt ist vor allem dann zu erwarten, wenn unterschiedliche Wirkstoffe verabreicht werden, die gleichzeitig antagonistisch am Muskarin-Rezeptor wirken, wie zum Beispiel Amitriptylin und Olanzapin.

Im Gegensatz zur Interaktion des Typs PD1 kann eine PD3-Interaktion hervorgerufen werden, wenn Arzneistoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen gleichartige Wirkungen ausüben. Beispielsweise kann unter neuroleptischer Therapie mit Quetiapin, einem α_1 -Antagonisten, der Blutdruck sinken. Wird ein Patient gleichzeitig auch mit einem ACE-Hemmer gegen Bluthochdruck behandelt, kann sich die blutdrucksenkende Wirkung addieren (PD3a). Umgekehrt kann die Dosis eines ACE-Hemmers bei gleichzeitiger Quetiapin-Therapie unter Umständen erheblich reduziert werden, ein Beispiel für das bewusste Ausnutzen einer Arzneimittelinteraktion.

Eine Interaktion unterschiedlicher Wirkungen (PD4) ist bei gleichzeitiger Gabe von Laxantien und/oder Diuretika mit Herzglykosiden wahrscheinlich. Sowohl Laxantien als auch Diuretika können

eine Hypokaliämie auslösen. Diese wiederum birgt das Risiko von Herzrhythmusstörungen, einer bekannten unerwünschten Wirkung der Herzglykosidtherapie.

Pharmakokinetische Interaktionen

Eine pharmakokinetische Interaktion tritt dann auf, wenn ein Arzneistoff auf einen anderen Arzneistoff während seiner Passage durch den Körper einwirkt. Dabei kann die Wirkung des Arzneistoffes durch weitere Arzneistoffe auf Ebene der Resorption, der Verteilung, Metabolisierung und der Elimination moduliert werden. Die Abbildung oben zeigt die wichtigsten pharmakokinetischen Interaktionstypen und ihre schematische Einteilung (nach Haen). Pharmakokinetische Interaktionen, die während der Phase der Resorption auftreten, finden hauptsächlich im Darm statt (PK1). Ursächlich dafür können ein veränderter Magen-pH-Wert (z.B. durch Antazida, Omeprazol), die gleichzeitige Aufnahme von Nahrungsmitteln, eine mechanische Blockade oder Chelatbildung und ein Verlust der Darmflora sein. Die Bioverfügbarkeit des Neuroleptikums Ziprasidon kann durch gleichzeitige Nahrungs-

aufnahme von 60% auf bis zu 100% gesteigert werden. Tritt die Wechselwirkung während der Verteilungsphase ein, so liegt das meist an einer veränderten Plasmaeiweißbindung (PK2). Die Arzneistoffwirkung ist direkt proportional zur Menge des freien Arzneistoffes am Wirkort. Wird der Wirkstoff A beispielsweise durch einen weiteren Stoff B aus der Plasmaeiweißbindung verdrängt, dann steigt die freie Fraktion von A. Häufig ist Warfarin an dieser Interaktion beteiligt, das sehr sensibel auf Änderungen der Plasmaeiweißbindung (z. B. durch starke „Verdränger“ wie Sulfonamide) reagiert. Auch während der Elimination eines Arzneistoffes aus dem Körper können Interaktionen auftreten, welche die Ausscheidung entweder verzögern oder beschleunigen. Als Beispiel ist hier die renale Lithiumretention durch verstärkte Natriumexkretion durch Thiaziddiuretika, Schleifendiuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten zu nennen.

Die mitunter wichtigsten pharmakokinetischen Interaktionen erfolgen auf Ebene der Metabolisierung. Hierbei kommt dem Cytochrom-P450-Isoenzymssystem (siehe nächster Teil dieser Serie) eine wichtige Rolle zu. Enzyminduktion sowie -inhibition durch einen Arzneistoff B führen zu einem verstärkten oder verminderten Abbau eines gleichzeitig gegebenen Arzneistoffes A. CYP-Interaktionen können durch gleichzeitig verabreichte Medikamente hervorgerufen werden, aber auch durch Nahrungs- und Genussmittel. Die Inhaltsstoffe des Tabakrauches können das CYP-Isoenzym 1A2 induzieren; deshalb kann ein starker Raucher keine ausreichenden Blutkonzentrationen von Substanzen erreichen, die hauptsächlich oder ausschließlich über dieses Isoenzym verstoffwechselt werden, wie zum Beispiel Olanzapin oder Clozapin. Enzyminduzierende Effekte bezüglich des CYP 1A2 können auch bei einigen Gemüsesorten (z. B. Brokkoli) nachgewiesen werden. Koffein dagegen als Inhibitor von CYP 1A2 kann die Blutkonzentration von Olanzapin erhöhen, da es dessen Abbau hemmt. Dabei steigt aber die Gefahr unerwünschter Wirkungen.

Neben dem Cytochrom-P450-Isoenzymssystem sind auch Transportprote-

ine wie das Effluxprotein p-Glycoprotein (MDR1, multidrug-resistance protein1) am Fremdstoffmetabolismus beteiligt. Dieses Protein befindet sich in den Epithelzellen der luminalen Seite vieler Organe (Leber, Niere, Dünndarm, Endothelzellen der Blut-Hirn- und Blut-Testis-Schranke) und sorgt dafür, dass Xenobiotika aus den Zellen transportiert werden. Wie im Cytochrom-P450-Isoenzymssystem sind Induktoren und Inhibitoren bekannt; ein bekanntes Beispiel ist die Hemmung des p-Glycoproteins durch Chinidin. Bei gleichzeitiger Gabe von Loperamid tritt dieser eigentlich nur peripher wirkende Opioidabkömmling ins Gehirn über und verursacht dort entsprechend opioidartige Nebenwirkungen.

Pharmazeutische Interaktionen

Pharmazeutische Interaktionen treten hauptsächlich im Rahmen einer physikochemischen Inkompatibilität auf

und damit oftmals bereits bevor der Arzneistoff appliziert wird. Eine Ausfällungsreaktion, die beispielsweise durch Mischen von Arzneistoffen in einer Infusionslösung zustande kommt, ist bereits mit bloßem Auge erkennbar. Ionenaustauscherharze wie Cholestyramin adsorbieren viele Arzneistoffe im Gastrointestinaltrakt und machen diese unwirksam. □

LITERATUR

1. Mutschler. Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 9. Auflage, 2008
2. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Drug Interaction. Principles for Medical Practice. American Psychiatric Publishing, Inc. 2003, Second Edition
3. Wittmann M, Haen E. Langzeittherapie der Schizophrenie: Arzneimittelinteraktionen. Der Neurologe und Psychiater, September 2008; Sonderheft: 9–13
4. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions (EMA) 1997. CPMP/EWP/560/95
5. Horn JR, Hansten PD. Disaster: Failing to consider the time course of drug interactions. Pharmacy Times, 2006, S. 30
6. Telang U, Jiy Y, Morris M. ABC Transporters and Isothiocyanates: Potential for Pharmacokinetic Diet-Drug Interactions. Biopharm. Drug Dispos. 2009; 30: 335–44

AUTORIN

Dr. Christine Greiner
Apothekerin und Mitglied der Arbeits-
gemeinschaft Arzneimitteltherapie bei
psychiatrischen Erkrankungen AGATE
 Pinienweg 9, 41470 Neuss

Anzeige