

EBERHARD KARLS

UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



H.P.T. Ammon

Arzneimittelinteraktionen

Grundlagen und Problematik

Klinische Relevanz von Arzneimittelinteraktionen

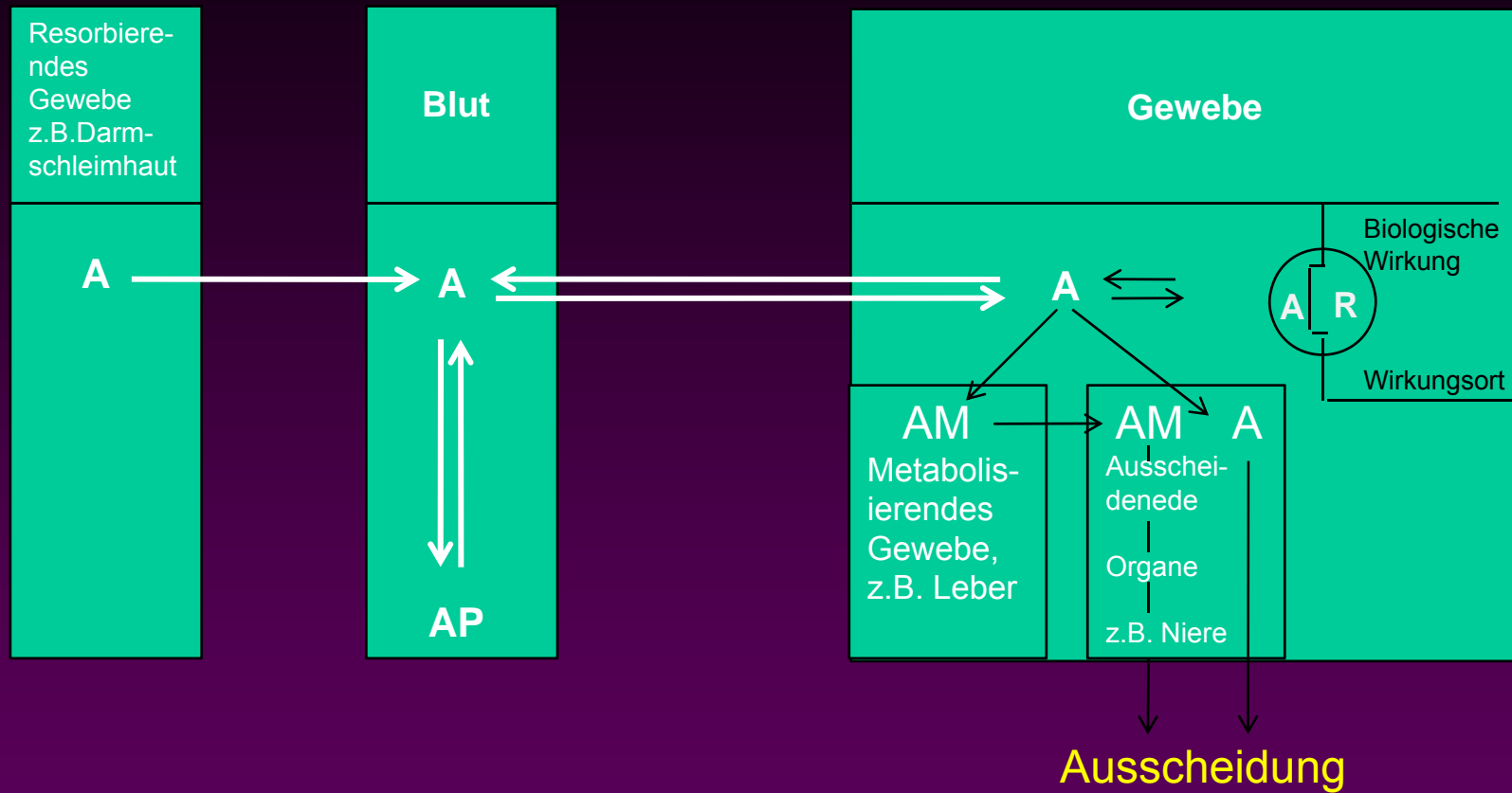
Ein Viertel der ca. 5 % Hospitalisationen, die aufgrund von UAW erfolgen, sind WW-bedingt.

Die Hälfte der ca. 7,5 % UAW der Intensivaufnahmen sind WW bedingt (Rivkin, A., 2007)


Andererseits sind nicht alle möglichen Interaktionen jeweils von klinischer Relevanz.

Ergebnis von Arzneimittelinteraktionen sind

- Wirkungsverstärkung
- Toxische Wirkung
- Verstärkung von Nebenwirkungen
- Wirkungsminderung bis Wirkungsverlust



A Arzneistoff
 AP Arzneistoff an Protein gebunden

 Arzneistoff an Rezeptor gebunden
 AM Arzneistoffmetabolit

Schicksal eines Arzneistoffes im Organismus

Wechselwirkungen (Interaktionen) zwischen zwei Arzneistoffen können auf allen Stationen in ihren Weg durch den Körper erfolgen

Pharmakokinetische Interaktionen:

Resorption:	hier auch Interaktion mit Nahrung möglich
Blut:	Plasmaproteinbindung
Verteilung:	<ul style="list-style-type: none">- mehr lipophile Gewebe- mehr hydrophile Gewebe- Wirkung auf Effluxtransporter verschiedener Gewebe
Metabolismus:	z. B. Leber
Niere:	z.B. tubuläre Rückresorption oder Sekretion

Biotransformation von Arzneistoffen

- viele Arzneistoffe sind lipophil und können als solche nicht durch Nieren ausgeschieden werden
- durch chemische Umwandlung (Biotransformation) z.B. durch Oxidation können sie in eine hydrophilere Form überführt und durch die Nieren ausgeschieden werden

Wechselwirkungen von Arzneistoffen mit Antidiabetika

(Auswahl evtl. klinisch relevanter Interaktionen)

Pharmakokinetische Interaktionen

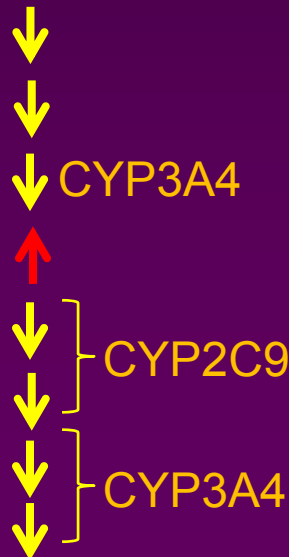
Resorption

Aktivkohle – Sulfonylharnstoffe
Acarbose – Metformin



Metabolismus

Miconazol-Sulfonylharnstoffe
Rifampicin-Sulfonylharnstoffe
Clarithromycin-Sulfonylharnstoffe
Ciprofloxazin-Sulfonylharnstoffe
Gemfibrozil-Sulfonylharnstoffe
Fluconazol-Sulfonylharnstoffe
Gemfibrozil – Glinide
Itraconazol – Glinide



Renale Elimination

Bezafibrat – Sulfonylharnstoffe
Nephrotoxische Stoffe – Metformin



Plasmaproteinbindung

Sulfonylharnstoffe verfügen über eine hohe Plasmaproteinbindung (bei 99%)

Verdrängung niedrig dosierter Sulfonylharnstoffe praktisch ohne Bedeutung.

Pharmakodynamische Interaktionen

bei ihrer Wirkung am Wirkungsort z. B. Rezeptoren

Synergismus, wenn der Effekt einer Kombination größer ist als der Einzeleffekt z. B. β -Blocker – Verapamil (Ca-antagonist): verstärkte Bradykardie

Antagonismus, wenn ein Arzneistoff die Wirkung eines zweiten Arzneistoffes abschwächt.

- Kompetitiver Antagonismus (β -Blocker – β -Sympathomimetika)
- Funktioneller Antagonismus (Nicht steroidale Antirheumatika – Antihypertensiva)

Wechselwirkungen von Arzneistoffen mit Antidiabetika

(Auswahl evtl. klinisch relevanter Interaktionen)

Pharmakodynamische Interaktionen

Wirkungsverstärkung

- Kombination von Antidiabetika untereinander
- Sympathikus dämpfende Stoffe (Clonidin, β -Blocker)
- Alkoholintoxikation
- Nikotinsäure

Wirkungsabschwächung

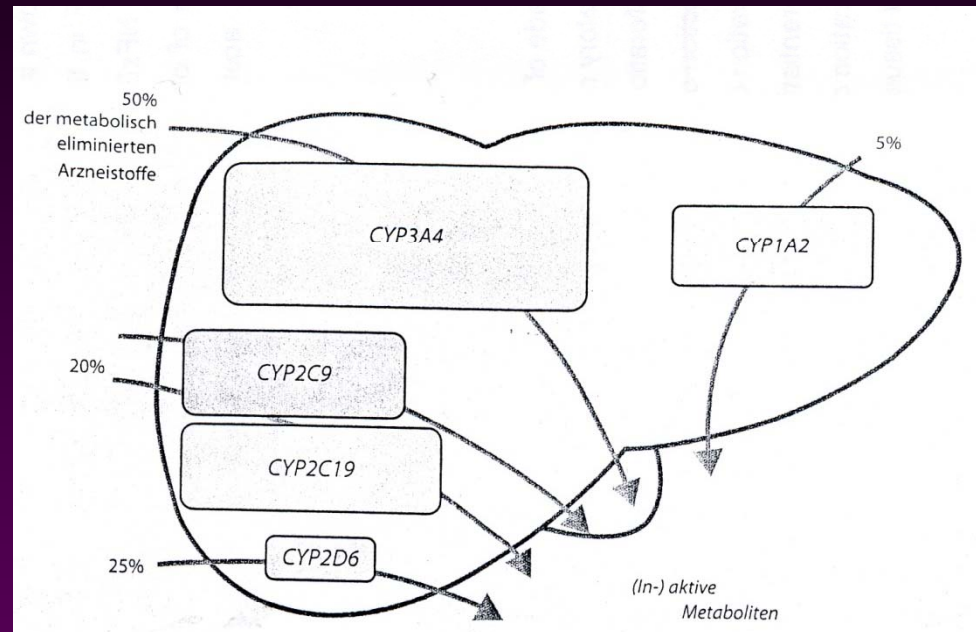
- Adrenalin
- Glukokortikoide
- Isoniazid
- Phenothiazine

Bei der Biotransformation von
Arzneistoffen spielen Cytochrom P-450
Oxidasen eine wichtige Rolle

Cytochrom P – 450

- ist ein Hämprotein (enthält Eisen)
- ist Bestandteil mikrosomaler Monooxygenasen
- es gibt eine Vielzahl solcher P-450-Enzyme (CYP-Familie)
- sie sind Substrat – spezifisch
- sie katalysieren folgende Reaktion:





Die wichtigsten arzneistoffmetabolisierenden Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) des Menschen: Prozentwerte beschreiben ihre relative Beteiligung bei der Verstoffwechslung der über CYP metabolisierten Arzneimittel

Manche Arzneistoffe können die Aktivität der Enzyme der CYP-Familie hemmen andere aktivieren

1. Ergebnis: - Verstärkung von Wirkungen und Nebenwirkungen CYP-abhängiger Arzneistoffe

- Abschwächung der Wirkung CYP abhängiger Arzneistoffe

2. Dauer:

- Eine Enzyminduktion dauert (Rifampicin, Antiepileptika, Barbiturate, Johanniskraut) ca. 1 – 2 Wochen.

- Bei den CYP-Inhibitoren stehen Azole und Grapefruitsaft im Vordergrund.

3. Voraussage von Interaktionen:

Bei Kenntnis, welcher Arzneistoff durch welches Mitglied der Cytochromfamilie abgebaut wird, können Interaktionen vorausgesagt werden.

Problematik:

Es gibt viele solcher Interaktionen allerdings nur wenige sind von klinischer Relevanz, man sollte zumindest daran denken.

Wichtige Cytochrom-P-450-Enzyme (CYP) und ausgewählte Substrate I

Enzym

Substrat

CYP 1A2

Amitriptylin, Clomipramin, Clozapin, Coffein, Estradiol, Fluvoxamin, Haloperidol, Mexiletin, Naproxen, Olanzapin, Ondansetron, Propranolol, Ropivacain, Tacrin, Theophyllin, Verapamil, Zolmitriptan

CYP 2A6

Nicotin

CYP 2B6

Bupropion, Cyclophosphamid, Efavirenz, Ifosfamid, Methadon

CYP 2C8

Cerivastatin, Paclitaxel, Repaglinid

CYP 2C9

Amitriptylin, Celecoxib, Diclofenac, Fluoxetin, Fluvastatin, Glibenclamid, Glipizid, Ibuprofen, Irbesartan, Losartan, Meloxicam, Naproxen, Phenprocoumon, Piroxicam, Rosiglitazon, Tamoxifen, Tolbutamid, Warfarin

Wichtige Cytochrom-P-450-Enzyme (CYP) und ausgewählte Substrate II

Enzym

Substrat

CYP 2C19

Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Cyclophosphamid, Diazepam, Hexobarbital, Imipramin, Indometacin, Lansoprazol, Maclobemid, Nelfinavir, Omeprazol, Pantoprazol, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Progesteron, Proguanil, Propranolol, Rabeprazol, Teniposid, Warfarin

CYP 2D6

Alprenolol, Amitriptylin, Carvedilol, Chlorpromazin, Clomipramin, Codein, Desipramin, Dextromethorphan, Flecainid, Fluocetin, Fluvocamin, Haloperidol, Imipramin, Metoprolol, Mexiletin, Nortriptylin, Ondansetron, Paroxetin, Perphenazin, Propafenon, Risperidon, Tamoxifen, Thioridazin, Timolol, Tramadol

CYP 2E1

Enfluran, Ethanol, Halothan, Isofluran, Sevofluran, Theophyllin

CYP 3A4

Alprazolam, Alfentanil, Amlodipin, Astemizol, Atorvastatin, Buspiron, Clarithromycin, Chinidin, Ciclosporin, Coffein, Dextromethorphan, Diazepam, Diltiazem, Docetaxel, Domperidon, Eplerenon, Erythromycin, Estradiol, Felodipin, Fentanyl, Haloperidol, Imatinib, Indinavir, Irinotecan, Lercanidipin, Lidocain, Lovastatin, Methadon, Midazolam, Nelfinavir, Nifedipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Ondansetron, Paclitaxel, Progesteron, Propranolol, Ritonavir, Saquinavir, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Tamoxifen, Terfenadin, Testosteron, Triazolam, Verapamil, Vincristin, Zolpidem

Interaktionen im Bereich von Effluxtransportern (P-Glykoproteine)

In neuerer Zeit wird als Wirkungsmechanismus von Interaktion die Inhibition sowie die Induktion von Effluxtransportern aus Zellen in das Blut diskutiert.

- Ein Effluxtransporter schleust einen Arzneistoff, der sich im Inneren seiner Zielzelle befindet, wieder aus dieser hinaus.
- Inhibition des Effluxtransporters bedeutet höhere , Konzentration/Wirkung des Arzneistoffes.
- Induktion des Effluxtransporters bedeutet raschere Elimination/Verringerung der Wirkung des Arzneistoffes.

Ausgewählte Substrate, Inhibitoren und Induktoren von P-Glykoprotein (ABCB1) I

ABCB1-Substrate

Amiodaron
Ciclosporin
Digoxin
Diltiazem
Doxorubicin
Etoposid

ABCB1-Inhibitoren

Amiodaron
Chinidin
Ciclosporin
Clarithromycin
Erythromycin

ABCB1-Induktoren

Carbamazepin
Johanniskraut
Rifampicin

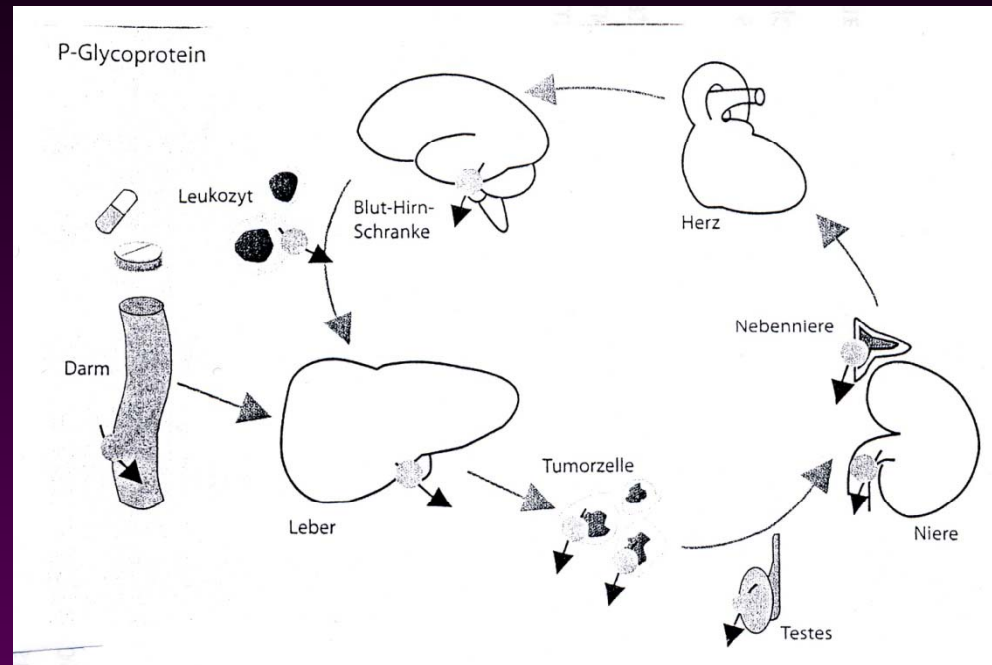
Ausgewählte Substrate, Inhibitoren und Induktoren von P-Glykoprotein (ABCB1) II

ABCB1-Substrate

Indinavir
Nelfinavir
Paclitaxel
Ritonavir
Saquinavir
Sirolimus
Tacrolimus
Verapamil
Vinblastin
Vincristin

ABCB1-Inhibitoren

Itraconazol
Nelfinavir
Ritonavir
Saquinavir
Spironolacton
Tacrolimus
Verapamil



Verteilung des Effluxtransporters P-Glykoprotein im Körper. Die Modulation der P-Glykoproteinaktivität verändert nicht nur die Verteilung zu gewissen Kompartimenten (Nebenniere, Gehirn, Testes), sondern auch die Ausscheidung vieler Substanzen

Problematik von Arzneimittelinteraktionen

- sie werden häufig nicht erkannt
- Gefahr ist im Verzug, wenn der Patient mehrere Arzneimittel einnimmt und der Arzt die Möglichkeit einer Interaktion nicht berücksichtigt hat
- Gefahr ist ebenfalls im Verzug, wenn der Patient mehrere Ärzte aufsucht und verschiedene Verschreibungen erhält
- Selbstmedikation zusätzlich zu ärztlicher Therapie
- Selbstmedikation auch mit pflanzlichen Arzneimitteln zusätzlich zur ärztlichen Therapie
- Selbstmedikation mit pflanzlichen blutzuckersenkenden Zubereitungen zu einer ärztlich verordneten antidiabetischen Therapie

Arzneipflanzen bei denen zumindest im Tierversuch eine Blutzucker senkende Wirkung beobachtet wurde (Beispiele) I

Aconitum carmichaelii (Glycane)
(Wurzel)
Albizia spec. (Samen)
Allium spec. (Knolle)
Aloe spec. (Pflanzensaft)
Atractylodes japonica (Glycane)
(Rhizom)
Azadirachta indica (=Antelaea
azadirachta)(Blätter)
Bridelia ferrunginea (Blätter)
Bumelia sartorum (Wurzel)
Centaurea corcubionensis (Blätter,
Blüten)
Coccipia indica (Blätter)
Coix lacryma-jobi (Glycane) (Samen)

Coprinus comatus (Kultur)
Cuprinum nigrum (Samen)
Dioscorea japonica (Glycane) (Rhizom)
Eleutherococcus senticosus
(Eleutherane)
(Wurzel)
Ephedra distachya (Glycane) (Kraut)
Eriobotrya japonica (Blätter)
Euphorbia prostrata (Kraut)
Fumaria parviflora (Kraut)
Ganoderma lucidum (Glycane)
(Fruchtkörper)
Guar gum (von Cyamopsis psoraloides)
Gymnema silvestre (Blätter)

(H.P.T. Ammon, 1989)

Arzneipflanzen bei denen zumindest im Tierversuch eine Blutzucker senkende Wirkung beobachtet wurde (Beispiele) II

Lithospermum erythrorhizon (Glycane)
(Wurzel)

Lythrum salicaria (Blüten)

Malvaceen (Schleime) (Wurzel, Blätter)

Momordica charantia (Polypeptid-p)
(Samen, Frucht)

Morus alba (Wurzel)

Myrtus communis (Gesamtpflanze)

Oryza sativa (Glycane) (Samen,
Wurzel)

Panax ginseng (Glycane, Panaxane)
(= P. pseudoginseng) (Wurzel)

Panax quinquefolius (Quinquefolane)
(Wurzel)

Plantage asiatica (Schleime) (Wurzel,
Blätter)

Poterium ancistroides (Tormentic acid)
(= Sanguisorbala) (Kraut)

Rubus fruticosus (Blätter)

Saccharum officinarum ([-]-Epicatechin)
(Stiehl)

Salvia lavandulifolia

Tinospora crispa (Stiel)

Trigonella foenum-graecum (Samen)

Trigonella foenum-graecum
(Faserfraktion) (Samen)

Vitex peduncularis

(H.P.T. Ammon, 1989)

Resümée I

- Arzneimittelinteraktionen können in vielen Fällen erwünscht sein, wenn sie die Effektivität von Kombinationstherapien verstärken
- andererseits können sie eine häufige Ursache unerwünschter Arzneimittelwirkungen sein
- Arzneimittelinteraktionen betreffen sowohl ihre Pharmakodynamik als auch ihre Pharmakokinetik
- Besondere Aufmerksamkeit wird heute ihrem Metabolismus über die CYP-Familie geschenkt
- Folgen sind: Wirkungsverstärkung bis zu toxischen Wirkungen bzw. Wirkungsabschwächungen bis Wirkungsverlust sowie Verstärkung von Nebenwirkungen

Resümée II

- Problemfelder sind: Unkenntnis des verordnenden Arztes, Verschreibungen durch mehrere Ärzte, Selbstmedikation bei gleichzeitiger ärztlicher Medikation
- Bei Kenntnis des Auftretens von Wechselwirkungen kommen infrage:
 - Dosisanpassung
 - Zeitlich versetzte Einnahme
 - Wechsel des Arzneimittels
 - Absetzen des Arzneimittels
- Dem Apotheker fällt eine besondere Rolle bei der Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen zu

Literatur

H.P.T. Ammon: Arzneipflanzen mit hypoglykämischer Wirkung
Z. Phytother.(1989) ,10, 111-116

H.P.T.Ammon:Arzneimittelneben-und Wechselwirkungen
Wiss.Verl. Ges. Stuttgart 2001

V .Hafner,B.Grün,C.Markert,D.Czok,G.Mikus,W.E.Haefeli:
Arzneimittelinteraktionen
Der Internist 3 . 2010