



Die Ärzte mit Patientenapotheke informieren

Vereinigung der selbstdispensierenden Ärzte der Schweiz

Fortbildungsveranstaltung der APA – 1. Teil:

Interaktionen zwischen Medikamenten

SIMON OTTH

Die Bedeutung der Arzneimittelinteraktionen hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen, da mit dem wachsenden Anteil älterer und komorbider Patienten immer häufiger mehrere Medikamente gleichzeitig angewendet werden. Eine derart komplexe Pharmakotherapie erfordert eine fachkundige Auswahl von nicht miteinander interagierenden Medikamenten sowie eine sorgfältige Überwachung der Patienten, damit eine wirksame und verträgliche Behandlung gewährleistet werden kann.

Arzneimittelinteraktionen bei häufigen Medikamentenkombinationen

Gemäss Dr. med. Natascia Corti von der Abteilung Klinische Pharmakologie des Universitätsspitals Zürich machen Arzneimittelinteraktionen ungefähr 3 Prozent der durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen bedingten vermeidbaren Hospitalisationen aus, wobei das Risiko für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen mit steigender Anzahl der Medikamente zunimmt. Die pharmakokinetischen Interaktionen, die Störungen der Absorption, des Metabolismus und der zellulären Transportsysteme umfassen, sind vor allem bei Substanzen mit einer niedrigen Bioverfügbarkeit und einer engen therapeutischen Breite klinisch bedeutsam. In der ersten Phase der Metabolisierung führen Enzyme wie das

Im Rahmen einer von der APA organisierten Fortbildungsveranstaltung wurde nach einer kurzen Einleitung von Dr. med. Hans-Ulrich Kull, Präsident der APA, auf verschiedene Aspekte der Arzneimittelinteraktionen eingegangen. Dabei beschrieben die Referenten nicht nur die Interaktionen von häufig angewendeten Medikamentenkombinationen und die klinisch wichtigen Auswirkungen von Medikamenten auf die Laborwerte, sondern sprachen auch über die Bedeutung und Diagnostik von Vitamin B₁₂ sowie über die Art und Häufigkeit der verschiedenen Arzneimittelintoxikationen. Wir berichten von diesem Anlass in den APA-News in einer kleinen Serie.

Zytochrom P 450, die Flavin-Monooxygenase, verschiedene Esterasen sowie die Aldehyd-Dehydrogenase durch Oxidation, Reduktion und Hydrolyse zu einer Deaktivierung, während in der zweiten Metabolisierungsphase die 5'-Diphosphat-Glucuronosyltransferase, die Sulfotransferase und die Methyltransferase durch Konjugation die Wasserlöslichkeit erhöhen und dadurch die Ausscheidung verbessern. Falls nun ein Medikament die Aktivität eines dieser Systeme verändert, kann es zu Interaktionen kommen, indem der Abbau

und/oder die Elimination eines zweiten Medikaments beeinflusst werden.

In einem ersten Fallbeispiel trat bei einer 50-jährigen Frau, die seit drei Monaten wegen einer Hypercholesterinämie mit Simvastatin behandelt wurde und wegen eines respiratorischen Infektes Clarithromycin erhielt, eine schwere Rhabdomyolyse mit Muskelschmerzen und dunklem Urin auf. Diese Nebenwirkung von Simvastatin ergab sich, weil infolge der Hemmung von CYP3A4 durch Clarithromycin die Plasmakonzentration von Simvastatin sehr stark erhöht wurde.



Die Ärzte mit Patientenapotheke informieren

Vereinigung der selbstdispensierenden Ärzte der Schweiz

Neben den Statinen Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin und Cerivastatin sind auch die Kalziumkanalblocker Nifedipin und Verapamil sowie Amiodaron, die Immunsuppressiva Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus, die Benzodiazepine, die Proteaseinhibitoren, die Makrolide, gewisse Chemotherapeutika, Methadon sowie Sildenafil typische Substrate für CYP3A4, die bei Hemmung dieses Enzyms zu Nebenwirkungen führen können. Wichtige CYP3A4-Inhibitoren, die häufig auch das P-Glykoprotein hemmen, sind die Proteaseinhibitoren, die Makrolide mit Ausnahme von Azithromycin, Cimetidin, die Azole, Diltiazem, Verapamil, Amiodaron sowie Grapefruitsaft.

Ein zweites Fallbeispiel betrifft eine wegen einer arteriellen Hypertonie und Palpitationen seit sechs Monaten mit Metoprolol behandelte 30-jährige Frau, bei der wegen einer depressiven Symptomatik eine Behandlung mit Paroxetin begonnen wurde, was zu Müdigkeit, Schwindel und Präsynkopen führte. Der Grund für diese Nebenwirkung liegt

darin, dass die Konzentration und die Halbwertszeit von Metoprolol infolge der durch Paroxetin hervorgerufenen starken Hemmung von CYP2D6 verdoppelt wurden. Wie Paroxetin werden auch andere Antidepressiva sowie gewisse Neuroleptika, Analgetika und Betarezeptorenblocker durch CYP2D6 metabolisiert, wobei Paroxetin, Fluoxetin, Haloperidol wie auch Diphenhydramin, Quinidin, Bupropion und Terbinafin typische CYP2D6-Inhibitoren sind.

Gemäss einem dritten Fallbeispiel war eine an rezidivierenden Migräneattacken leidende 38-jährige Frau, die vor zehn Jahren nierentransplantiert worden war, mit Ciclosporin A und Methylprednisolon stabil auf einen Ciclosporin-A-Spiegel um 100 ng/ml eingestellt. Bei einer Routinekontrolle wurde nun aber plötzlich ein zu tiefer Cyclosporin-A-Spiegel von nur ungefähr 20 ng/ml festgestellt, der jedoch nicht mit der ebenfalls bereits seit längerem erfolgenden Verabreichung von Propranolol und Aspirin zusammenhängen konnte. Es stellte sich heraus, dass die Frau wegen der Migräneattacken seit kurzem Johanniskraut einnahm. Johanniskraut führt zu einer starken Erhöhung der Aktivität und Expression von Cytochrom P und P-Glykoprotein, was einen schnellen Abbau und eine rasche Elimination von Ciclosporin bewirkt. Neben dem Johanniskraut wirken auch Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Ritonavir, Nevirapin, Efavirenz und Methylprednisolon als Induktoren von CYP3A4 und der 5'-Diphosphat-Glucuronosyltransferase, sodass die Einnahme dieser Medikamente eine ungenügende Wirkung bei der oralen Antikoagulation, einen unzureichenden Empfängnischutz und Zwischenblutungen bei oraler Kontrazeption, eine Organabstossung trotz Immunsuppressiva, Krampfanfälle

KONTAKT

Dr. Sven Bradke
Geschäftsführer APA
Mediapolis AG
Postfach, 9006 St. Gallen
E-Mail: sven.bradke@mediapolis.ch

Dr. med. Hans-Ulrich Kull
Präsident APA
Obere Heslibachstrasse 42
8700 Küsnacht
E-Mail: hansulrich.kull@hin.ch

Dr. med. Simon Otth
Vizepräsident APA
Schärbächlistrasse 3
8810 Horgen
E-Mail: dres-otth@bluewin.ch

APA im Internet: www.apa-dma.ch

trotz Antiepileptika sowie eine Entzugssymptomatik bei Methadon-Anwendung zur Folge haben kann.

In einem vierten Fallbeispiel wurde bei einem 50-jährigen Patienten mit Status nach Hüfttotalprothese, der wegen rezidivierender Lungenembolien seit zwei Jahren mit Phenprocoumon antikoaguliert wurde, wegen eines tachykarden Vorhofflimmerns eine Behandlung mit Amiodaron begonnen. In der Folge musste der Patient wegen progredienter Hüftschmerzen hospitalisiert werden, wobei ein Psoashämatom rechts und ein INR-Wert über 10 festgestellt wurden. Diese Blutungskomplikation ist darauf zurückzuführen, dass die Metabolisierung von Phenprocoumon infolge der durch Amiodaron bedingten Hemmung von CYP3A4 und CYP2C9 verlangsamt war. ■

*Dr. med. Simon Otth, Horgen
Vizepräsident der APA*

SERIE

**Fortbildungsveranstaltung der APA - 1. Teil:
Interaktionen zwischen
Medikamenten**

ARS MEDICI 25./26.2006

**Fortbildungsveranstaltung der APA - 2. Teil:
Medikamente und Laborwerte**

ARS MEDICI 1.2007

**Fortbildungsveranstaltung der APA - 3. Teil:
Vitamin B₁₂**

ARS MEDICI 2.2007

**Fortbildungsveranstaltung der APA - 4. Teil:
Wie häufig sind
Medikamenteninteraktionen?**

ARS MEDICI 3.2007