

Arzneimittelinteraktionen – auch in der Dermatologie relevant ...

... und gelegentlich ein heisses Eisen

An der Jahresversammlung der SGDV war dem Thema Interaktionen eine Keynote-Lecture gewidmet, was den Stellenwert dieser Thematik unterstreicht – auch und insbesondere in der Dermatologie. Denn zunehmend mehr Systemtherapien halten Einzug, weshalb es essenziell ist, sich über die bereits bestehenden Medikationen zu informieren und so das Interaktionsrisiko zu verringern. Mit einem Überblick aus Sicht des klinischen Pharmakologen konnten die Teilnehmer ihr Wissen auffrischen und aktualisieren.

In seiner Einführung in die Thematik machte PD Dr. med. Manuel Haschke, Basel, deutlich, wie wichtig Interaktionen sind und dass bereits durch ein pharmakologisches Grundwissen viele potenzielle Risiken abgewendet werden können. Die Relevanz von Arzneimittelinteraktionen in der Praxis steht ausser Frage. Im ambulanten Bereich geht man davon aus, dass bei 2 bis 6 Prozent der Patienten Interaktionen auftreten, wobei von einer gewissen Dunkelziffer auszugehen ist. In Spitälern kommt es bei bis zu 50 Prozent der Patienten zu Wechselwirkungen, die für 5 bis 30 Prozent aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sowie für etwa 5 Prozent aller Hospitalisationen von über 65-Jährigen verantwortlich gemacht werden. Ungefähr 25 Prozent der UAW unter einer Therapie mit NSAR werden durch Interaktionen verursacht, bei Digoxin sind es 80 Prozent, und bei Warfarin sind 60 Prozent der Blutungskomplikationen eine Folge von Interaktionen. Und die wichtigste Message: Da die Ursachen bekannt sind, könnte die Mehrzahl aller Interaktionen vermieden werden.

Welche Risikofaktoren spielen eine Rolle?

Das Risiko von Interaktionen steigt mit der Zahl der Diagnosen und der Zahl parallel eingenommener Medikamente, wobei man OTC-Präparate nicht ausser Acht lassen darf. Bei bis zu 4 Arzneimitteln liegt das Interaktionsrisiko noch unter 10 Prozent, es verdoppelt sich auf etwa 20 Prozent, wenn 5 bis 6 Präparate auf der Medikationsliste stehen, und beträgt rund 40 Prozent bei 7 und mehr Medikamenten. Als Risikosituationen, die es im Auge zu behalten gilt, nannte der Experte den Start mit einem oder mehreren neuen Medikamenten, die Änderung der Medikamentenkombination und das Absetzen von einem oder mehreren Präparaten.

Welche Arzneistoffe müssen prinzipiell als kritisch angesehen werden?

Eine ganze Reihe von häufig gebrauchten – und oft unverzichtbaren – Arzneistoffen muss als interaktionsfreudig eingestuft werden. Wenn man weiss, aufgrund welcher Eigenschaften und Mechanismen sie interagieren, können die Risiken deutlich gesenkt werden.

Problematische Arzneistoffe und -gruppen:

- Medikamente mit engem therapeutischem Bereich wie zum Beispiel Antiepileptika, Antikoagulanzen, Immunsuppressiva

- Medikamente mit signifikantem Metabolismus durch kritische Enzyme (z.B. CYP3A, CYP2C9, MAO oder Xanthinoxidase)
- aktive renale und oder biliäre Ausscheidung des unveränderten Arzneistoffs kann bei eingeschränkter Funktion kritisch sein
- eine hohe Proteinbindung – vor allem bei Coumarinderivaten und Sulfonylharnstoffen.



Manuel Haschke

Die Auswirkungen von Interaktionen lassen sich schematisch darstellen (Grafik). Grundsätzlich kann der Effekt von Wirkstoff A durch einen zweiten Wirkstoff B verstärkt werden, was erwünscht sein kann. Ist die Wirkverstärkung nicht beabsichtigt, kann der Patient den Effekt tolerieren oder mit UAW reagieren. Trifft Letzteres zu, sollte man die Dosis ändern (verringern) oder das Medikament switchen. Wird der Effekt in der Kombination von A und B abgeschwächt, kann die Wirkung ausreichend oder unzureichend sein. Bei Therapieversagen muss man die Dosis erhöhen oder das Medikament wechseln.

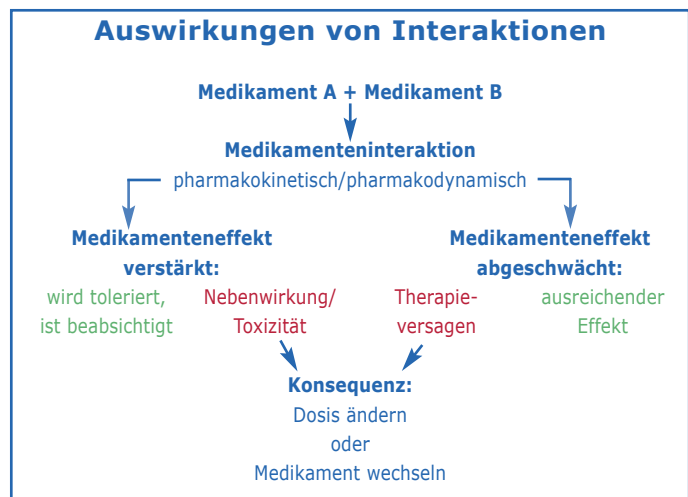


Abbildung: Interaktionen können sowohl zu einer Verstärkung als auch einer Abschwächung der Wirkung führen.

Pharmazeutische, pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen

Von pharmazeutischen Interaktionen spricht man, wenn die Interaktion ausserhalb des Körpers auftritt, zum Beispiel wenn Wirkstoffe aufgrund einer Inkompatibilität in einer Infusionslösung ausfallen. Treten pharmakodynamische (PD) Interaktionen auf, kommt es zur Verstärkung oder zur Abschwächung der Wirkung, jedoch ohne Veränderung der Se-

Tabelle 1:
Interaktionen bei der Arzneistoffabsorption

Interagierender Stoff	Mechanismus beziehungsweise Konsequenzen
Kationen wie Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , Fe ²⁺ , Al ³⁺ etc.	Komplexbildung: betrifft unter anderem Chinolone, Tetrazykline, Isoniazid, Thyroxin, Mycophenolat, Fexofenadin
Ionenaustauscherharze wie Cholestyramin	binden Anionen, es resultiert eine Wirkungsabschwächung von Phenprocoumon, Thyroxin
Aktivkohle, Heilerde	unspezifische Bindung zahlreicher Medikamente
PPI	Reduktion der pH-abhängigen Absorption von Imidazol- und Triazolfungostatika sowie von Erlotinib und Vismodegib
Anticholinergika	Verzögerung der Absorption; muss beim Parkinson-Syndrom berücksichtigt werden
Metformin	reduziert die Absorption von Vitamin B ₁₂ , Anämien selten
Orlistat	vermindert Absorption lipophiler Arzneistoffe, zum Beispiel von Cyclosporin

(nach Haschke, 2014)

Tabelle 2:
Pharmakodynamische Interaktionen

Kombination	Beispiel	Folgen
Tc-Aggregationshemmer und Antikoagulanzen (OAK)	NSAR-OAK Tc-Aggregationshemmer OAK	Blutungen
Substanzen, welche die Elektrolytkonzentration beeinflussen	ACE-Hemmer, Spironolacton	Hyperkaliämie
Negativ chronotrope Substanzen	Betablocker, Digoxin, Verapamil, Diltiazem, Amiodaron etc.	Bradykardie
Substanzen, welche die QT-Zeit verlängern	Antiarrhythmika, Antidepressiva (TCA, SSRI), typische Antipsychotika, Makrolide und Chinolone, Methadon, Chloroquin, etc.	Arrhythmien (TdP)

(nach Haschke, 2014)

rumkonzentration. Pharmakokinetische (PK) Interaktionen führen zur Veränderung der Serumkonzentration eines oder beider Interaktionspartner. Die PK-Interaktionen betreffen die Absorption, die Distribution, den Metabolismus und die Elimination von Arzneistoffen. Der Pharmakologe veranschaulicht das anhand praxisrelevanter Beispiele:

- Die Plasmaspiegel von Ciprofloxacin liegen unterhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK₉₀) für sensible Keime (0,2–1 µg/ml), wenn das Antibiotikum zusammen mit Antazida oder kalziumhaltigen Produkten wie Milch oder Joghurt verabreicht wird.

Weitere Beispiele für Interaktionen bei der Arzneistoffabsorption sind in *Tabelle 1* zusammengestellt.

Vorsicht mit Johanniskraut. Hypericum induziert verschiedene Zytochromenzyme und senkt beispielsweise die Plasmaspiegel von oralen Kontrazeptiva, Coumarinantikoagulanzen und Immunsuppressiva. Bei Transplantatempfängern, so Dr. Haschke, sind unter Einnahme von Johanniskraut akute Abstoßungsreaktionen beschrieben worden.

Induktion oder Inhibition? Am Beispiel von Midazolam erläuterte der Referent, wie sich die Plasmaspiegel unter unterschiedlichen Kombinationstherapien massiv verändern können. Kombiniert man Midazolam mit Rifampicin, führt die Enzyminduktion zu einem starken Absinken der Midazolamspiegel. Wählt man Clarithromycin als Kombinationspartner, steigen die Spiegel durch Inhibition stark an. Er wies darauf hin, dass die Inhibition zu einem Effekt führt, der innerhalb von Minuten bis Stunden einsetzt, während die Induktion mindestens 3 bis 5 Tage in Anspruch nimmt, gleichbedeutend mit einer verzögert auftretenden Interaktion.

Beispiele für wichtige PD-Interaktionen sind in *Tabelle 2* aufgeführt.

Interaktionen mit Biologika

Zu diesen neueren Wirkstoffen, die auch in der Dermatologie zunehmend an Bedeutung gewinnen, existieren bis anhin keine systematischen Interaktionsstudien. Biologika werden meist parenteral appliziert und über andere Mechanismen abgebaut als die klassischen niedermolekularen Medikamente, weshalb PK-Interaktionen unwahrscheinlich sind. Nicht vernachlässigen darf man hingegen PD-Interaktionen mit Biologika, wie zum Beispiel verstärkte Immunsuppression mit erhöhter Infektrate.

Interaktionssoftware als Lösung?

Abschliessend ging Haschke kurz auf verschiedene Softwareprodukte für den Interaktionscheck ein. Für Fachpersonen steht die Interaktionssoftware von Documed AG kostenlos zur Verfügung. Alle anderen Produkte sind kostenpflichtig. Man könnte die Interaktionssoftware mit einem Navigationssystem vergleichen, das den Nutzer unterstützt, aber nicht aus der Verantwortung entlässt. Im Zweifelsfall sollte man einen erfahrenen Pharmakologen zurate ziehen.

Renate Weber

Quelle: «Interaktionen mit Medikamenten», Key-Lecture 3, 96. Jahresversammlung der SGDV, 5. September 2014 in Basel.