

pharma-kritik

AZ 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 10

Nr. 6

28. März 1988

Arzneimittel-Interaktionen: Basiswissen (E. Gysling) 21
Wechselwirkungen – Determinantenkonzept – Pharmakodynamische Interaktionen – Pharmakokinetiche Interaktionen – Problem-Medikamente – Informationsquellen

Übersicht

Arzneimittel-Interaktionen: Basiswissen

E. Gysling

Während noch vor wenigen Jahrzehnten Wechselwirkungen zwischen Medikamenten weitgehend unbeachtet blieben, ist heute die Problematik unerwünschter Interaktionen Ärzten und Apothekern sehr wohl bewusst. Interaktionen werden in Lehrbüchern, Arzneimittel-Kompendien und in speziellen Interaktionen-Listen besprochen und katalogisiert. Die Vielfalt möglicher Interaktionen ist so gross, und einzelne Interaktionen-Listen sind so umfangreich, dass wir manchmal nur noch mit schlechtem Gewissen mehrere Medikamente einsetzen. Unsere therapeutischen Entscheide werden besonders deshalb erschwert, da die klinische Bedeutung von Interaktionen von verschiedenen «Experten» recht unterschiedlich beurteilt wird. Fatalismus (– «die ungünstige Interaktion lässt sich ja doch nicht vermeiden») und Nihilismus (– «zusätzliche Medikamente sind immer gefährlich») sind aber fehl am Platz.

Es ist zwar tatsächlich nicht möglich, die klinische Relevanz von Interaktionen allgemein festzulegen. Interaktionen dürfen aber *nicht als isoliertes Phänomen gesehen werden, sondern als Teil des besonderen «biologischen Experimentes», welches bei jedem therapeutischen Eingriff stattfindet.*

Das Verständnis für die bei einer medikamentösen Therapie wesentlichen Vorgänge wird durch das Konzept der *drei Determinanten* erleichtert: Das «Determinantenschema», in Tabelle 1 summarisch dargestellt, macht augen-

scheinlich, dass die Variation *aller* medikamentösen Effekte durch eine komplexe Interaktion der drei Determinanten entsteht.¹

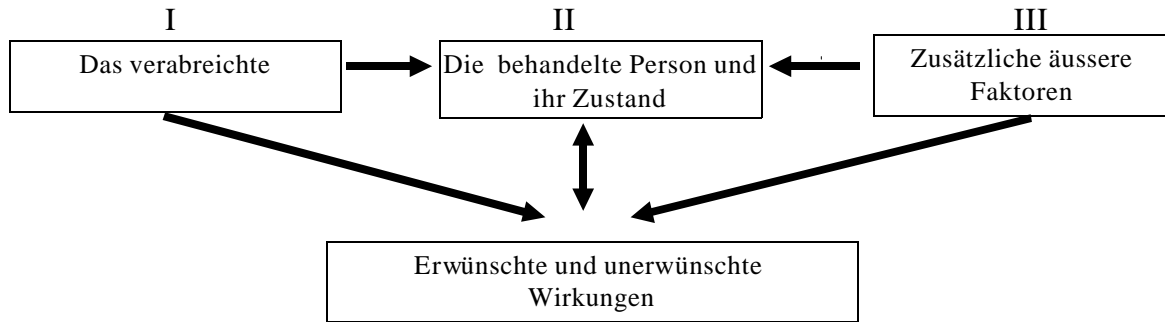
Das verabreichte Medikament – seine physikalisch-chemischen Eigenschaften, seine galenische Zubereitung, die Dosis sowie die Geschwindigkeit und der Weg der Verabreichung – stellt die erste Determinante dar.

Der Patient oder die Patientin und der Zustand dieser Person sind Grundlage der zweiten Determinante. Alter, Geschlecht, Ernährungszustand, genetische Konstitution, Schwangerschaft, «Immunstatus» und selbstverständlich alle Krankheiten modifizieren die Antwort des Körpers auf das verabreichte Medikament.

Die dritte Determinante wird von *zusätzlichen äusseren Faktoren*, also z.B. durch ein zusätzliches weiteres Medikament, gebildet. Die Präsenz der dritten Wirkungsdeterminante ist nicht etwa die Ausnahme, sondern die Regel. In bisher ungenügend bekanntem Ausmasse beeinflussen auch die Nahrung, Additive verschiedenster Art (Konservantien, Lebensmittelfarben, Herbizide, Insektizide) und andere Umweltfaktoren (z.B. das Licht) die Wirkung von Medikamenten. Pharmakologisch aktive Stoffe, die als Genussmittel eingenommen werden – besonders Alkohol und Nikotin –, sind ebenfalls von grosser Bedeutung.

Was wir üblicherweise als Arzneimittel-Interaktionen bezeichnen, sind Medikamentenwirkungen, bei denen die *dritte Wirkungsdeterminante* eine besonders grosse Rolle spielt. Diese Wirkungen sind aber dennoch stark von den beiden anderen Determinanten mitbestimmt. Gewisse Interaktionen sind nur dann von Bedeutung, wenn z.B. eine gewisse Dosis überschritten wird (Determinante I), oder nur, wenn die Nierenfunktion der betroffenen Person eingeschränkt ist (Determinante II). Aus diesen Überlegungen ergibt sich, weshalb die *klinische Relevanz* von Interaktionen kaum je definitiv festgelegt werden kann. Umso wichtiger ist es, die wichtigsten Interaktions-Prinzipien zu kennen (und daran zu denken).

Tabelle 1: Die drei Determinanten von Arzneimittelwirkungen



Die Tatsache, dass *längst nicht alle Arzneimittel-Interaktionen negative Folgen haben*, muss hier wohl nicht erläutert werden, da sie zum praktisch-klinischen Alltag gehört. So machen wir uns z.B. bei der antihypertensiven Therapie sehr oft Interaktionen von Medikamenten mit verschiedenen Wirkungsmechanismen zunutze.

Die folgenden Überlegungen beziehen sich dagegen grundsätzlich auf Interaktionen, welche *unerwünschte Wirkungen* auslösen.

Wichtige Interaktions-Mechanismen

Die Detail-Analyse von Arzneimittel-Interaktionen zeigt eine Vielfalt von Wechselwirkungs-Mechanismen auf. Gelegentlich beeinflussen sich zwei Medikamente auf mehreren Ebenen, mittels verschiedener Mechanismen. *Nicht selten bleibt der wesentliche Interaktions-Mechanismus hypothetisch oder gänzlich unklar*. Dennoch können einige Mechanismen als hauptverantwortlich bezeichnet werden. Die Einteilung in *pharmakodynamische* und in *pharmakokinetische* Interaktionen hat sich eingebürgert und erleichtert das Verständnis für bestimmte Wirkungen. Die Interaktion von Medikamenten *vor* der Verabreichung – z.B. die Inaktivierung von Gentamicin durch Penicilline in der gleichen Infusionslösung – stellt einen Sonderfall dar, der nur in Einzelfällen von Bedeutung ist.

Pharmakodynamische Interaktionen

In der Tabelle 2 sind Beispiele pharmakodynamischer Interaktionen dargestellt. Oft manifestieren sich pharmakodynamische Wechselwirkungen durch eine additive Toxizität, wobei Nebenwirkungen wie bei der Überdosierung eines Einzelmedikamentes auftreten. Es handelt sich um Interaktionen im Bereich der Rezeptoren oder der Zielorgane oder -gewebe, die *nicht* von einer Änderung der Pharmakokinetik der beteiligten Medikamente begleitet sind. Pharmakodynamische Interaktionen *lassen sich in vielen Fällen* auf Grund des Wirkungsspektrums der beteiligten Medikamente *voraussehen*. Dennoch beobachtet man nicht selten negative Folgen dieses Interaktionstyps; besonders häufig sind die in Tabelle 3 zusammengestellten Medikamente daran beteiligt. Abgesehen von den eigentlichen Medikamenten muss der *Alkohol* wohl als die wichtigste Ursache additiver Toxizität bezeichnet werden.

Pharmakokinetische Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen leiten sich nicht von den bekannten pharmakodynamischen Eigenheiten der Medikamente ab und sind deshalb nicht immer leicht vorzusehen. Sie beruhen auf der Tatsache, dass die Pharmakokinetik eines Medikamentes unter dem Einfluss eines anderen Medikamentes verändert wird. Dieser Interaktionstyp überrascht uns immer dann, wenn uns nicht

Tabelle 2: Pharmakodynamische Interaktionen (Beispiele)

Mechanismen	Beispiele	Praktische Konsequenzen
Kompetition im Bereich der Rezeptoren	Salbutamol + Propranolol	Antagonismus von β -adrenergetischen Effekten; verminderte Bronchodilatation
Einwirkung auf das gleiche Organsystem	Morphin + Diazepam	Additive zentralnervöse Depression; gefährliche Atemdepression möglich
Veränderung des Wasser-Elektrolyt-Gleichgewichts	Digoxin + Chlortalidon	Hypokaliämie und erhöhte Digitalistoxizität möglich
Veränderung der zellulären Transportmechanismen	Clonidin + Imipramin	Hemmung des Noradrenalintransports; verminderte Blutdrucksenkung

Tabelle 3: *Medikamente, die ein erhöhtes Risiko pharmakodynamischer Interaktionen mit sich bringen**

- Diuretika (Elektrolytstörungen)
- MAO-Hemmer (Hypertensive Krise)
- Opiate und verwandte stark wirkende Analgetika (Atemdepression)
- Salizylate (Gerinnungsstörung)
- Schlafmittel (Atemdepression)
- Sedativa / Anxiolytika (Atemdepression)

* Die mit einer Interaktion verbundene Hauptgefahr ist in Klammern angegeben

bewusst ist, dass einer Substanz «kinetikmodifizierende» Eigenschaften zukommen.

Ein Beispiel: Wenn mir nicht bewusst ist, dass sich Cimetidin (Tagamet®) an das Cytochrom P-450 binden kann und damit möglicherweise die oxydative Metabolisierung verschiedener Medikamente beeinträchtigt, so wird mir die Beeinflussung oraler Antikoagulantien durch Cimetidin unangenehme Überraschungen bereiten.

In der Tabelle 4 sind einige Beispiele pharmakokinetischer Interaktionen genannt. Es ist offensichtlich, dass vor allem zwei Gruppen von Medikamenten an solchen Wechselwirkungen beteiligt sind:

Betroffen sind häufig Medikamente, die eine geringe «therapeutische Breite» aufweisen. Ist der Unterschied zwischen therapeutischen und toxischen Spiegeln klein, so vermag schon eine relativ geringfügige Änderung der Kinetik zu unerwünschten Wirkungen zu führen. Unerwünscht sind nicht nur *zu hohe Plasmaspiegel*, sondern auch *zu niedrige Werte*, da so unter Umständen die erwünschte Wirkung des Medikamentes (z.B. eines Antibiotikums oder von oralen Kontrazeptiva) verloren geht.

Verursacht werden solche unerwünschte Interaktionen meistens durch Medikamente, welche einen signifikanten Einfluss auf die Kinetik anderer Medikamente ausüben. Für eine ganze Reihe von Arzneimitteln ist heute gut dokumentiert, dass sie auf dem einen oder anderen Niveau in die Kinetik anderer Arzneimittel eingreifen.

Tabelle 4: *Pharmakokinetische Interaktionen (Beispiele)*

Beispiele	Mechanismen	Praktische Konsequenzen
Ciprofloxacin + Antazida (Aluminium- und Magnesiumhydroxyd)	<i>Änderung der gastrointestinalen Resorption:</i> Bildung unlöslicher Komplexe	Stark reduzierte biolog. Verfügbarkeit und entsprechend reduzierte Wirkung
Orales Antikoagulans + Phenylbutazon	<i>Kompetition im Bereich der Plasmaeiweiß-Bindungsstellen:</i> aktive AK-Fraktion vermehrt	Anstieg der Antikoagulantienwirkung; Blutungsgefahr
Orales Kontrazeptivum + Rifampicin	<i>Aktivierung des hepatischen Metabolismus:</i> Induktion der mikrosomalen Leberenzyme	Kontrazeptive Wirkung unsicher
Theophyllin + Erythromycin	<i>Hemmung des hepatischen Metabolismus:</i> Hemmung der mikrosomalen Leberenzyme	Anstieg des Theophyllin-Plasmaspiegels; Gefahr der Theophyllin-Toxizität
Lithium + Chlortalidon	<i>Änderung der renalen Ausscheidung:</i> Reduktion der renalen Lithium-Clearance	Anstieg des Lithium-Plasmaspiegels und entsprechende Toxizitätsgefahr

Die Tabellen 5 und 6 enthalten eine Auswahl von Substanzen, welche zur einen oder anderen Gruppe von Risikomedikamenten gehören.

Praktische Hinweise

Wenn wir die in den Tabellen 3, 5 und 6 genannten «*Problem-Medikamente*» kennen und deren Interaktions-Potential berücksichtigen, so können wir viele unerwünschte Interaktions-Folgen vermeiden. Weder diese noch andere, beliebig lange Interaktionen-Listen können aber vollständig sein. Am wichtigsten ist es wohl, sich der von den drei Wirkungsdeterminanten geprägten Variabilität der Arzneimittelwirkung bewusst zu sein.

Interaktions-Probleme treten meistens dann auf, *wenn die Therapie geändert wird*, d.h. Medikamente hinzugefügt oder abgesetzt werden. Es gilt also, bei Änderungen vermehrt aufzupassen. Besonders wenn ein selten verwendetes Medikament zur Therapie hinzukommt, lohnt es sich, genauere Information zu beschaffen. Bei solchen Gelegenheiten empfiehlt sich auch, erneut eine Medikamentenanamnese aufzunehmen. Patienten erhalten manchmal ohne unser Wissen von mehreren Ärzten Medikamente oder nehmen rezeptfreie Mittel. Auch der Alkoholkonsum der behandelten Person verdient unsere Aufmerksamkeit.

In der Prävention von Interaktionen spielt die *Beschränkung* eine wichtige Rolle.² Der Patient oder die Patientin sollte nur die wirklich notwendigen Medikamente während möglichst kurzer Zeit erhalten. Auch Dauertherapien, deren Nutzen unbestritten erscheint, sollten von Zeit zu Zeit einer Neubeurteilung unterzogen werden.

Informationsquellen

Wer zuverlässige Auskunft über mögliche Interaktionen benötigt, sollte sich auf *aktuelle* Informationsquellen stützen. Listen, die aus den 70er Jahren stammen, sind heute ungenügend. Auch die Zusammenstellung, welche 1983 in pharmakritik erschienen ist, muss als veraltet bezeichnet werden.

Tabelle 5: *Medikamente mit geringer therapeutischer Breite, die von einer pharmakokinetischen Interaktion betroffen werden können*

Aminoglykosid-Antibiotika (z.B. Amikacin, Gentamicin)
Antiarrhythmika (z.B. Chinidin)
Antiepileptika (insbesondere Carbamazepin, Phenytoin)
Antikoagulantien (orale)
Digitalispräparate (Digitoxin, Digoxin)
Immunsuppressiva (Azathioprin, Ciclosporin)
Lithiumsalze
Xanthinderivate (Aminophyllin, Theophyllin)
Zytostatika (Cisplatin, Methotrexat u.a.)

Tabelle 6: *Auswahl wichtiger Substanzen, welche die Pharmakokinetik anderer Medikamente beeinflussen*

- *Beeinträchtigen die gastro-intestinale Resorption:*
Antazida – Colestyramin – Guar
- *Verdrängen andere Medikamente von der Plasmaeiweissbindung*:*
Chloralhydrat – Clofibrat und Verwandte – Phenylbutazon und Verwandte – Salizylate
- *Induzieren mikrosomale Leberenzyme und beschleunigen dadurch den Metabolismus anderer Medikamente:*
Äthylalkohol (chronisch) – Barbiturate – Carbamazepin – Phenytoin – Rifampicin
- *Hemmen mikrosomale Leberenzyme und verlangsamen dadurch den Metabolismus anderer Medikamente:*
Cimetidin – Erythromycin – Metronidazol
- *Beeinflussen die renale Exkretion anderer Medikamente:*
Probenecid – Salizylate

* Diese Interaktionen sind meistens von untergeordneter Bedeutung

Da heute eine Reihe guter Publikationen zur Verfügung stehen, wird pharma-kritik keine neuen Interaktionen-Listen mehr veröffentlichen. Dagegen soll nächstens eine Übersicht über die in den letzten Jahren neu beschriebenen Interaktionen erscheinen.

Gedruckte Information

Die einzige Schweizer Publikation, die ausschliesslich den Interaktionen gewidmet ist, heisst *Interaktionen-Kompendium* und wird von der Wissenschaftlichen Zentralstelle des Schweizerischen Apothekervereins verfasst. Herausgeberin ist die Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Information (API). Die Ausgabe 1986 kostet SFr 75.-; diese wird im Spätherbst 1988 durch eine neue Ausgabe abgelöst werden.

An das Arzneimittelangebot der Schweiz ist auch das Kapitel «Arzneimittel-Interaktionen» im Band 2 des – kostenlos allen Ärzten in der Schweiz zur Verfügung stehenden – Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz (Documed AG Basel) angepasst. Die darin enthaltene Information wird jährlich durch neu erkannte Interaktionen ergänzt.

Unter den englischsprachigen Werken, die sich an einem nordamerikanischen oder «internationalen» Arzneimittel-schatz orientieren, sind folgende in einer relativ neuen Auflage erschienen:

J.P. Griffin et al.: *A Manual of Adverse Drug Interactions*, 4th edition, Wright Bristol 1988, SFr 156.-

P.D. Hansten: *Drug Interactions*, 5th edition, Lea & Febiger Philadelphia 1985, SFr 82.-

Neu sind auch zwei kürzere, vorwiegend auf Tabellen aufgebaute Werke:

P.D. Hansten: *Drug Interactions Decision Support Tables*, Applied Therapeutics Spokane 1986, US\$ 35.-

M. Weiner: *Drug Interaction Compendium*, Marcel Dekker New York/Basel 1988, US\$ 30.-

Software

Für eine rasche Information über Interaktionen sind computergestützte Listen besonders praktisch.

Nur *ein* kostengünstiges Programm steht zur Verfügung. Es handelt sich um das «Drug Interactions Program», welches zum Preis von US\$ 50.- von The Medical Letter Inc, New Rochelle, NY 10801 (USA) erhältlich ist. Der Nachteil dieses praktischen Programms, welches auch auf Computern *ohne* Festplatte verwendet werden kann, besteht in der Medikamentenauswahl (die ganz auf den nordamerikanischen Markt ausgerichtet ist).

Es gibt aber auch Computer-Interaktionenlisten, welche speziell die in der Schweiz erhältlichen Medikamente berücksichtigen.

SMA, die Computerversion der «Scholzliste», ist in einer Adaptation für die Schweiz bei der Galenica AG Bern zum Preis von SFr 4000.- (kein Druckfehler) zu kaufen.

Andere Schweizer Programme sind leider nur mit anderen «Dienstleistungen» zusammen erhältlich und sind ebenfalls relativ teuer. Hier die Namen und Preise:

- Documedis (enthält zusätzlich Nebenwirkungsliste, Schwangerschaftsinformation u.a.): SFr 890.- (Documed AG Basel)

- Pharmatel (in erster Linie für Apotheker, in Kombination mit Index Nominum, Pharma-Digest u.a.; nur «online»): jährliche Kosten SFr 400 bis 660.- (Ofac Genf).

Literatur:

- 1 E. Gysling und S. Heisler: *Can. Med. Ass. J.* 113: 32, 1975
- 2 E. Gysling und M. Kochen: *pharma-kritik* 9: 1, 1987

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)
Redaktionsassistent: Urs peter Masche (Wil)
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG
© 1988 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.