

Arzneimittelinteraktionen

Grundsätze und intensivmedizinische Aspekte

Zertifizierte Fortbildung

Continuing Medical Education

Drug interactions – basic information and aspects specific to intensive care medicine

I. Cascorbi



Zusammenfassung

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen tragen signifikant zu den Ursachen der Hospitalisierung und Dauer des Klinikaufenthaltes bei. Diese sind insbesondere Folgen von Medikamenteninteraktionen bei Patienten mit gleichzeitiger Applikation einer Vielzahl von Substanzen. Grundsätzlich sind pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen zu unterscheiden. Die systematische Be rücksichtigung der Hemmung und Induktion des Arzneimitteltransports (z.B. von P-Glycoprotein) und des Metabolismus (z.B. von Cytochrom-P450-Enzymen) erlaubt eine gewisse Vorhersage von pharmakokinetischen Wechselwirkungen und ermöglicht so Strategien zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen. Zusätzlich sind Kenntnisse über spezifische pharmakodynamische, teils überadditive Effekte (wie QT-Zeitverlängerung) notwendig, um schweren unerwünschten Effekten bei der Kombination von Wirkstoffen vorzubeugen.

Abstract

Adverse drug events are a significant cause of hospitalisation and often determine the length of hospital stay. In particular, such events may be responsible for promoting drug interactions in patients concomitantly using a (large) number of different drugs. In principle, a differentiation between pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions must be made. A systematic consideration of the inhibition and induction of drug

transport (e.g. P-glycoprotein-mediated) and metabolism (e.g. mediated by cytochrome P450 enzymes) allows a certain prediction of pharmacokinetic interactions, thus facilitating the development of strategies aimed at avoiding such adverse events. Additionally, a knowledge of specific pharmacodynamic, in part synergistic, effects such as QT-prolongation, is necessary to prevent severe adverse events when different drugs are combined.

Einleitung

Wechselwirkungen von Arzneimitteln können zu ernsten unerwünschten Wirkungen oder auch zur Verminderung des therapeutischen Effektes beitragen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) selbst stellen eine Limitation der Arzneitherapie in allen Bereichen der Medizin dar. Metaanalysen ermittelten einen Anteil von ca. 7 % von Patienten auf internistischen Stationen, die wegen schwerer Arzneimittelnebenwirkungen hospitalisiert wurden oder länger stationär verweilten [1,2,3], wobei die Ursachen vielfältig sind. Eine große Studie in Großbritannien an 3.695 Patienten ergab, dass nahezu 15 % der Patienten während des Klinikaufenthaltes ein oder mehrere UAW-Ereignisse erlitten, was in mehr als einem Viertel der Fälle zu einer Verlängerung des Aufenthaltes führte. Dabei war die Hälfte der UAWs sicher oder möglicherweise vermeidbar. Typischerweise waren die betroffenen Patienten eher älter, weiblich, nahmen

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
(Direktor: Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi)



PIN-Nr. 100911

Schlüsselwörter

Pharmakokinetik – Inhibition – Induktion – Effluxtransporter – Cytochrom P450

Keywords

Pharmacokinetics – Inhibition – Induction – Efflux Transporter – Cytochrome P450

eine Vielzahl von Arzneimittel ein und hatten einen längeren Klinikaufenthalt als solche ohne unerwünschtes Ereignis [4]. Statistisch gesehen war die Anzahl der gleichzeitig verordneten Medikamente der einzige signifikante Prädiktor. Das Problem wird zunehmend erkannt; so nimmt bei einer langsam steigenden Zahl der Medikamentenverordnungen pro Jahr die Anzahl der gemeldeten UAWs überproportional zu [5].

Wesentliche Ursachen unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind:

- Falsche Verordnung,
- falsche Applikation,
- Einnahmefehler,
- Übertragungsfehler,
- Inkompatibilitäten,
- Arzneimittelinteraktionen,
- pharmakogenetische Besonderheiten.

Ältere Patienten nehmen - statistisch gesehen - durchschnittlich fünf Medikamente gleichzeitig ein [6]. Der Gipfel der Arzneimittelverordnungen liegt in der Gruppe der 75- bis 84-Jährigen.

Äußerlich lassen sich medikamentöse Interaktionen manchmal schwer erkennen. So kann eine zum hypovolämischen Schock führende massive retroperitoneale Blutung z.B. auf einer Wechselwirkung von Antikoagulantien mit Antimykotika oder Calcium-Antagonisten beruhen (siehe unten) [7].

Es ist daher notwendig, Arzneimittelinteraktionen besser vorhersagen zu können, um schwere Folgen möglichst schon im Ansatz zu vermeiden.

Grundsätzlich sind Interaktionen auf pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Ebene zu unterscheiden.

Pharmakokinetische Interaktionen

Grundlagen

Pharmakokinetische Interaktionen sind auf allen Ebenen des Weges eines Arzneimittels durch den Körper

möglich. Insbesondere für die orale Administration gilt das ADME-Prinzip (Absorption = Resorption, Distribution = Verteilung, Metabolisierung und Elimination).

Die Wege der Metabolisierung und in letzter Zeit auch die des Membrantransports sind zunehmend besser verstanden worden. Es lässt sich eine Systematik erkennen, die es in vielen Fällen erlaubt, die Wechselwirkungen zweier Arzneimittel einzuschätzen [8] und Empfehlungen abzuleiten. Bei gleichzeitiger Gabe von zahlreichen Medikamenten, wie in der Intensivmedizin üblich, ist die systematische Abschätzung von Interaktionen dagegen oftmals erschwert.

Prinzipiell kann die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln zu Interaktionen führen, die in einem Wirkungsverlust münden oder zu einem Konzentrationsanstieg einer oder mehrerer Substanzen führen. Das Ausmaß, inwieweit Arzneimittel den Metabolismus selbst beeinflussen können, hängt von vielen Faktoren ab. Neben dem Alter des Patienten und der Stoffwechselleistung der Leber spielen unmittelbare chemische Effekte wie die Komplexbildung, die Bindungssaffinität an ein metabolisierendes Enzym [9], das Vorliegen genetischer Polymorphismen dieses Enzyms [10] sowie das Vermögen, die Expressionsrate zu beeinflussen, eine Rolle [11].

Eine Quantifizierung des Ausmaßes einer Arzneimittelinteraktion entzieht sich jedoch regelmäßig einfachen Gesetzmäßigkeiten, wie sie z. B. bei der Dosisadaptation für renal eliminierte Pharmaka bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz Anwendung finden.

Interaktionen auf Ebene der Resorption

Arzneimitteltransporter

Die für die Resorption verfügbare Menge eines Arzneistoffs kann schon im Magen, z.B. durch Komplexbildung, vermindert

werden. Bisphosphonate werden durch Calciumionen komplexiert und setzen die ohnehin geringe Bioverfügbarkeit nochmals deutlich herab. Multivalente Kationen können auch Tetracycline oder Chinolone komplexieren - die gleichzeitige orale Verabreichung calciumhaltiger Ernährung oder von neutralisierenden Antazida muss daher vermieden werden.

Die Aufnahme von Arzneistoffen im Magen-Darm-Trakt folgt dann aber weniger den Gesetzmäßigkeiten der Diffusion aufgrund physikochemischer Eigenschaften, sondern wird durch das Vorhandensein von Membranproteinen, die den erleichterten Aufnahmetransport oder aktiven Effluxtransport ermöglichen, moduliert. Besonders die an vielen Grenzschichten exprimierten Effluxtransporter tragen zu Interaktionen bei.

Das Phänomen der Multidrug-Resistance wurde zuerst bei der Chemotherapie von Tumoren und in der Folge auch bei anderen Therapieformen beschrieben. Es beruht zum großen Teil auf der Induktion von membranären Effluxtransportern, die das Zytostatikum aus der Tumorzelle vermehrt hinaustransportieren und so zu einer Verminderung der intrazellulären Konzentrationen beitragen. Die Hemmung dieser Auswärtstransporter könnte daher zur Überwindung der Chemoresistenz beitragen. Bei der HIV-Behandlung wird dieses Prinzip genutzt, indem bei der Therapie mit HIV-Protease-Inhibitoren wie Lopinavir (200 mg) zusätzlich Ritonavir (50 mg) als fixe Kombination (Kaletra[®]) verabreicht wird. In höheren Dosen ist Ritonavir nebenwirkungsreich - aber schon niedrige Dosen hemmen den Adenosintriphosphate binding cassette (ABC)-Membrantransporter und vermindern damit den Efflux von Lopinavir aus den Lymphozyten. Der ABC-Membrantransporter ist besser als P-Glykoprotein (P-gp) bekannt - zuvor wurde diese Effluxpumpe als Multidrug resistance protein (MDR1) bezeichnet, die heutige Nomenklatur lautet ABCB1. Gleichzeitig hemmt Ritonavir auch

die systemische Metabolisierung der Proteaseinhibitoren durch Cytochrom P450-3A4 - die Bioverfügbarkeit der Proteaseinhibitoren nimmt in der Folge zusätzlich zu. Der Versuch, die Chemosresistenz von Tumoren durch Hemmung von Effluxtransportern insbesondere von P-Glykoprotein zu überwinden, ist bislang jedoch nicht erfolgreich verlaufen. P-Glykoprotein gilt als der wichtigste Membrantransporter von Arzneimitteln [12]. Es handelt sich um eine ATP-abhängige Effluxpumpe für eine große Anzahl lipphiler Verbindungen in den apikalen Membranen von Leber, Niere, Intestinum und der Blut-Hirn-Schranke, darüber hinaus in weiteren Barrieren wie der Plazenta oder der Testis sowie in Lymphozyten und Tumorzellen (Abb. 1).

Erhöhung der Bioverfügbarkeit durch Hemmung von P-Glykoprotein

Die kompetitive Hemmung des Transports kann klinisch bedeutsame Effekte auslösen. So steigt die Bioverfügbarkeit des Herzglykosids Digoxin, wenn gleichzeitig der Calcium-Antagonist Verapamil appliziert wird. Hierbei ist anzumerken, dass Digoxin selbst kaum

verstoffwechselt wird. Die Änderung der Bioverfügbarkeit geschieht weitgehend durch die Verminderung des P-gp-vermittelten Auswärtstransports im Intestinum. Demnach können also auch Stoffe pharmakokinetischen Wechselwirkungen unterliegen, die nicht-hepatisch metabolisiert werden. Neben Digoxin gelten als weitere Substrate von P-gp vor allem Zytostatika, HIV-Proteaseinhibitoren, einige Betablocker, Statine, zahlreiche Opioide und Immunsuppressiva (Tab. 1).

Ein weiteres Beispiel ist die Steigerung der Plasmaspiegel von Ciclosporin durch Makrolide wie Erythromycin, wobei neben der P-gp-Hemmung auch die Inhibition der Metabolisierung das Risiko der Nephrotoxizität erhöht.

Da P-Glykoprotein wesentlich zum Efflux an der Blut-Hirn-Schranke beiträgt, kann dessen Hemmung zur Erhöhung der Liquorkonzentration z.B. von Opoiden führen. So konnte im Rattenmodell gezeigt werden, dass eine Hemmung von P-Glykoprotein die intrazerebrale Konzentration von Morphin-6-Glukuronid deutlich erhöht [14].

Die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln kann durch Hemmung von Auswärtstransportern erhöht werden. Klinisches Beispiel ist die erhöhte Nephrotoxizität von Ciclosporin sowie Tacrolimus nach Gabe von Verapamil.

Induktion von P-Glykoprotein

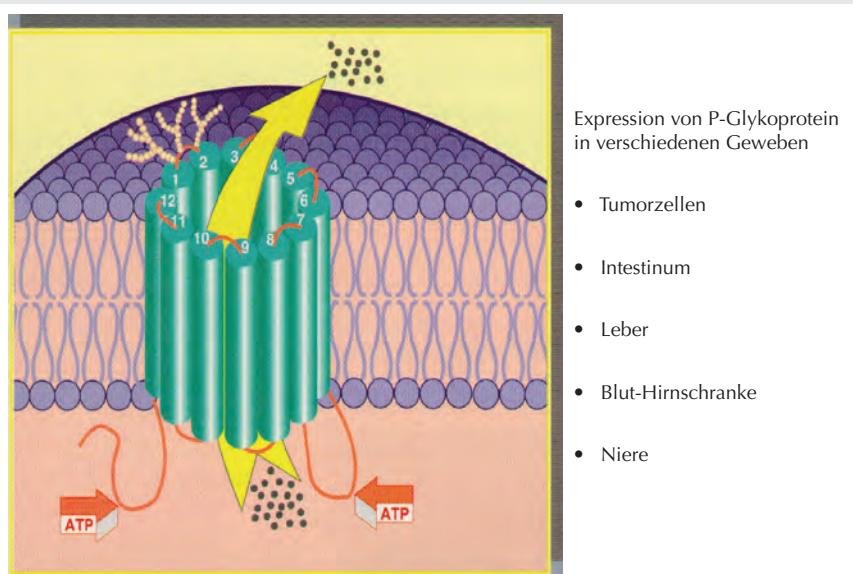
Nach Koadministration des Tuberkulostatikums Rifampicin wurden oft subtherapeutische Konzentrationen des Immunsuppressivums Ciclosporin nach-

Tabelle 1

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

Arzneimittelgruppe	Wirksubstanz
Substrate	
Betablocker	Carvedilol, Talinolol
Herzglykoside	Digoxin
Statine	Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin
Opioide	z. B. Morphin
H2-Antagonisten	Ranitidin, Fexofenadin
Immunsuppressiva	Ciclosporin, Tacrolimus
Protease-Inhibitoren	Indanavir, Saquinavir
Zytostatika	Paclitaxel, Anthracycline, Vinca-Alkaloide, Etoposid
Induktoren	
Antikonvulsiva	Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon
Tuberkulostatika	Rifampicin
Johanniskraut-Extrakt	Hyperforin
Inhibitoren	
Calcium-Antagonisten	besonders Verapamil
Makrolid-Antibiotika	Erythromycin, Clarithromycin, nicht Azithromycin
HIV-Protease-Inhibitoren	besonders Ritonavir
Immunsuppressiva	Ciclosporin
Antiarrhythmika	Chinidin, Propafenon

Abbildung 1



Der ATP-binding-cassette (ABC)-Membrantransporter P-Glykoprotein (ABCB1, MDR1) ist der wichtigste Effluxtransporter von Fremdstoffen an verschiedenen Gewebebarrieren. P-Glykoprotein weist eine hohe interindividuelle Variabilität der Expression auf, ist polymorph und trägt zum Phänomen der Multidrug-Resistance bei [13].

gewiesen. Dies beruht auf einer Induktion der P-gp-Expression durch Rifampicin. Rifampicin bindet intrazellulär an den nukleären Pregnan-X-Rezeptor (PXR), einen der wesentlichen Regulatoren der transskriptionellen Kontrolle der P-gp-Expression [15,16].

Auch das Antikonvulsivum Carbamazepin bindet an PXR und induziert P-gp [17]. Von ungeahnter klinischer Relevanz war das Fallbeispiel, bei dem die Einnahme von Johanniskraut-Extrakt zu einer so starken Abnahme der Ciclosporin-Konzentration führte, dass eine akute Transplantat-Abstoßungsreaktion auftrat [18]. Hier führt eine Interaktion von Ciclosporin bzw. Tacrolimus und Johanniskraut-Extrakt auf Transporterebene zu der beschleunigten Elimination des Immunsuppressivums. Zusätzlich wird auch der Cytochrom-P450-3A4-vermittelte Metabolismus induziert. Das in Johanniskraut-Extrakten vorhandene Hyperforin induziert P-gp und führt somit auch zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Digoxin. Die Zahl der Induktoren von P-gp ist sehr begrenzt und daher gut überschaubar (Tab. 1).

Die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln kann durch Induktion von Auswärtstransportern vermindert werden. Klinische Beispiele sind die Transplantatabstoßung unter Ciclosporin-Therapie bei Einnahme von Johanniskraut und die Ineffektivität von Digoxin nach Co-Administration von Antikonvulsiva.

Wie oben beschrieben, wird die Induktion durch PXR vermittelt. Neben P-gp ist auch der Effluxtransporter ABCC2 durch Rifampicin stimulierbar [19].

Interaktionen auf der Ebene des Metabolismus

Arzneimittelmetabolisierende Enzyme

Interaktionen mit metabolisierenden Enzymen treten bereits prähepatisch in den Enterozyten des Intestinums auf. Der überwiegende Teil der metabolischen Interaktionen beruht aber auf der Konkurrenz um dasselbe Leberenzym, wodurch die Bindung des weniger

Tabelle 2

Klinisch wichtige Substrate der wesentlichen Cytochrom-P450 (CYP)-Enzyme des Arzneistoffwechsels. Bei Kombinationen von diesen Substraten und Inhibitoren bzw. Induktoren desselben CYP-Enzyms muss mit Wirkungsverstärkung und gehäuften Auftreten von unerwünschten Wirkungen bzw. mit Wirkungsabschwächung oder -verlust gerechnet werden. PPI = Protonenpumpen-Inhibitoren.

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Diverse	NSAID	PPI	Betablocker	Makrolid-Antibiotika
Clozapin	Diclofenac	Omeprazol	Metoprolol	Clarithromycin
Imipramin	Ibuprofen	Lansoprazol	Propafenon	Erythromycin
Mexiletin	Piroxicam	Pantoprazol	Timolol	Benzodiazepine
Naproxen	Naproxen	Diverse	Antidepressiva	Alprazolam
Tacrin	Orale Antidiabetika	Amitriptylin	Amitriptylin	Diazepam
Theophyllin	Tolbutamid	Clomipramin	Clomipramin	Midazolam
	Glipizid	Clopidogrel	Desipramin	Triazolam
	Angiotensin II-Blocker	Cyclophosphamid	Duloxetin	Calcium-Blocker
	Irbesartan	Diazepam	Imipramin	Amlodipin
	Losartan	Phenobarbital	Paroxetin	Diltiazem
Diverse		Phenytoin	Venlafaxin	Felodipin
Celecoxib	Progesteron	Antipsychotika		Nifedipin
			Aripiprazol	Nisoldipin
Fluvastatin			Haloperidol	Nitrendipin
Phenytoin			Risperidon	Verapamil
Sulfamethoxazol			Thioridazin	Immunsuppressiva
Tamoxifen				Ciclosporin
Torasemid			Diverse	Tacrolimus
Warfarin			Codein	
			Dextromethorphan	HIV-Protease Inhibitoren
			Flecainid	Indinavir
			Mexiletin	Ritonavir
			Ondansetron	Saquinavir
			Tamoxifen	Statine
			Tramadol	Atorvastatin
				Lovastatin
				Simvastatin
				Diverse
				Aripiprazol
				Buspiron
				Chinindin
				Chinin
				Ethinylestradiol
				Haloperidol (teilweise)
				Imatinib
				Methadone (teilweise)
				Phenprocoumon
				Sildenafil
				Tamoxifen
				Trazodon
				Vincristin

affinen Arzneistoffs verhindert wird. Dies trifft besonders für die Gruppe der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) zu, die die Phase-I-Oxidation von mehr als der Hälfte aller Medikamente katalysieren [9]. Hieraus folgt im Allgemeinen, dass je höher der First-pass-Effekt ist, desto höher ist auch das pharmakokinetische Interaktionspotenzial von Arzneistoffen.

Im Prinzip können alle CYP gehemmt werden; besonders ausgeprägt sind Interaktionen von CYP3A4, da dieses ein besonders breites Substratspektrum aufweist [20]. Die CYP3A4-Substrate, -Inhibitoren und -Induktoren sind teilweise mit denen des P-Glykoproteins identisch, was auf einen synergistischen Abwehrmechanismus gegen Fremdstoffe hinweist, der sich im Laufe der Evolution herausgebildet hat (Tab. 2 - 4).

Pharmakokinetische Interaktionen von Antiinfektiva

Aus der Gruppe der Antiinfektiva unterliegen vor allem Makrolide und Gyrasehemmer einem oxidativen Abbau durch Cytochrom-P450-Enzyme [21].

Aus der Gruppe der Makrolide können besonders Clarithromycin und Erythromycin das CYP3A4 hemmen und so teilweise schwere Interaktionen hervorrufen. So wurde über einen vasodilatativen Schock in Folge einer Nifedipin-Intoxikation - verursacht durch gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin - berichtet [22]. Insbesondere bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite wie Ciclosporin oder Phenprocoumon können klinisch bedeutsame Anstiege der Plasmakonzentration ausgelöst werden. Im Vergleich zu älteren Makrolidantibiotika wie Erythromycin und Clarithromycin scheint das u.a. zur Therapie von Infekten der Atemwege indizierte Azithromycin dagegen kaum Wechselwirkungen am Cytochrom-P450-System zu verursachen (Tab. 5).

Chinolone wie Ofloxacin und Ciprofloxacin sind dagegen vorwiegend Inhibitoren des CYP1A2, das auch am Abbau von Theophyllin oder Clozapin beteiligt ist. Die gleichzeitige Verabreichung z.B. von Ciprofloxacin und Theophyllin

Tabelle 3

Inhibitoren der wichtigsten Cytochrom-P450 (CYP)-Enzyme des Arzneistoffwechsels.

++ Ausgeprägte Hemmung, + mittlere Hemmung, ohne + schwache oder nicht-definierte Hemmung.
PPI = Protonenpumpen-Inhibitoren.

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Fluorchinolone	Diverse	SSRI	SSRI	HIV-Protease-Inhibitoren
Ciprofloxacin ++	Amiodaron +	Fluoxetin	Duloxetin +	Indinavir ++
Ofloxacin	Fluconazol ++	Fluvoxamin	Fluoxetin ++	Nelfinavir ++
Levofloxacin	Isoniazid	PPI	Paroxetin ++	Ritonavir ++
Diverse		Lansoprazol +	Diverse	Makrolide
Amiodaron		Omeprazol +	Amiodaron	Clarithromycin ++
Cimetidin +		Diverse	Bupropion	Erythromycin +
Fluvoxamin ++		Ketoconazol	Cimetidin	Azol-Antimykotika
Ticlopidin		Ticlopidin	Chinidin ++	Fluconazol +
			Chlorpheniramin	Itraconazol +
			Clomipramin	Ketoconazol ++
			Ritonavir	Voriconazol
				Diverse
				Aprepitant + Amiodaron
				Cimetidin +
				Diltiazem
				Naringin + (in Citrusfrüchten)
				Verapamil +

Tabelle 4

Induktoren der wichtigsten Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme des Arzneistoffwechsels.

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Tabakrauch	Rifampicin			Carbamazepin
Omeprazol				Efavirenz Hyperforin (Johanniskraut)
				Phenobarbital
				Phenytoin
				Rifampicin

kann zum Anstieg der Theophyllin-Plasmakonzentration mit entsprechender klinischer Symptomatik - kardiale und gastrointestinale UAW wie Rhythmusstörungen und Durchfall - führen [21].

Nicht unerwähnt soll bleiben, dass die Bioverfügbarkeit der Chinolone, wenn diese gleichzeitig mit Antazida oder Zink- und Eisenformulierungen gegeben werden, deutlich eingeschränkt wird.

Die wichtigsten Interaktionen der Chinolone sind:

- Hemmung von Cytochrom-P450-1A2 (vor allem Pefloxacin und Ciprofloxacin, weniger Ofloxacin, Levofloxacin oder Moxifloxacin).
- Kombination mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (non steroid anti-inflammatory drugs; NSAID) - außer Acetylsalicylsäure (ASS) - erhöht die Krampfbereitschaft.
- Verlängerung der QT-Zeit (in diesem Zusammenhang mussten mehrere Chinolone vom Markt genommen werden).
- Hepatotoxizität (Trovafoxacin ist seit 1999 nicht mehr im Handel).

Die antimykotischen Azolderivate sind teilweise ebenfalls hochpotente Hemmstoffe von CYP3A4 und anderen Cytochrom-P450-Enzymen. Insbesondere Ketokonazol dient mittlerweile als Standard in der klinischen Entwicklung von Arzneimitteln, wenn auf Interaktionen mit Cytochrom-P450-Enzymen geprüft werden soll. Fluconazol ist ebenfalls ein - wenn auch schwächerer - CYP3A4-Hemmstoff. Die Gabe von Fluconazol kann daher bei einem mit Phenprocoumon antikoagulierten Patienten Blutungskomplikationen auslösen [23] (Abb. 2). Gleches gilt für den Abbau des Immunsuppressivums Ciclosporin, der bei gleichzeitiger Verabreichung von Fluconazol verzögert wird. Hier droht eine Verstärkung der Nephrotoxizität von Ciclosporin. Auch für Itraconazol wurden Interaktionen mit CYP3A4 und CYP2C9 berichtet.

Bei Statin-behandelten Patienten ist insbesondere bei Einsatz von Simvastatin und Artovastatin auf Interaktionen zu achten. Diese werden überwiegend durch CYP3A4 abgebaut; eine Hemmung von CYP3A4 durch Azolantimykotika oder Makrolide wie Erythromycin und Clarithromycin kann schwere Rhabdomyopathien zur Folge haben [24]. Für Pravastatin und Fluvastatin gilt dies nicht.

Interaktionen von Protonenpumpen-Inhibitoren

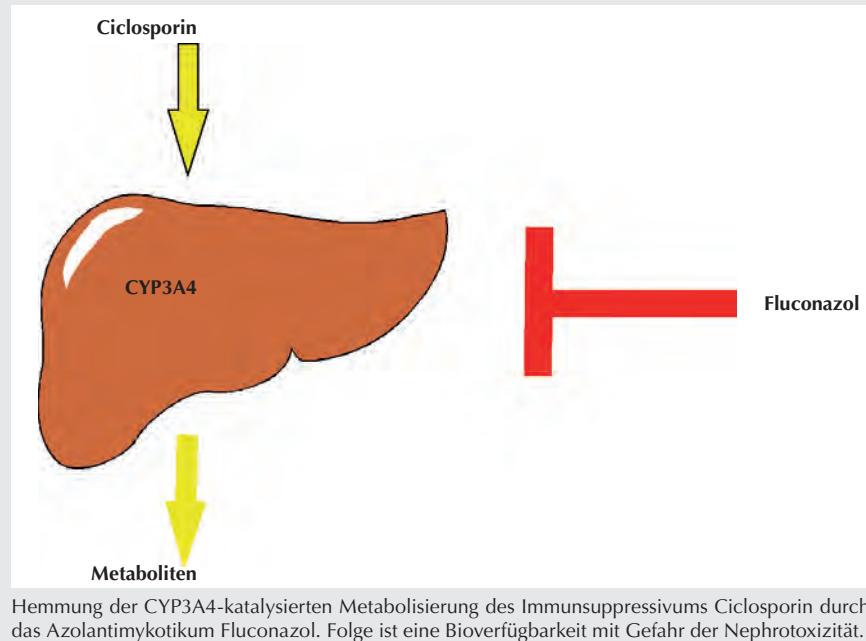
Den selektiven Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) kommt im klinischen Alltag eine

Tabelle 5

Potentielle pharmakokinetische Interaktionen von Antiinfektiva.

	Interaktionspotenzial	Ort der Interaktion
Betalactame	(nein)	(renale Ausscheidung via MRP2)
Makrolide	ja	CYP3A4 ↓
Tetracycline	ja	Resorption
Aminoglykoside	nein	
Chinolone	ja	CYP1A2 ↓
Rifampicin	ja	CYP3A4 ↑
Linezolid	nein	
Daptomycin	nein	
<hr/>		
Azolantimykotika	ja	CYP3A4 ↓
Amphotericin	nein	
5-Flucytosin	nein	
Caspofungin		nein

Abbildung 2



Hemmung der CYP3A4-katalysierten Metabolisierung des Immunsuppressivums Ciclosporin durch das Azolantimykotikum Fluconazol. Folge ist eine Bioverfügbarkeit mit Gefahr der Nephrotoxizität.

übergreifende Bedeutung zu. Wie andere PPI hemmt das Benzimidazol-Derivat Omeprazol irreversibel die K⁺/H⁺-ATPase in den Belegzellen des Magens und

unterricht damit die Säuresekretion. Es wird mit einer Halbwertszeit von ca. einer Stunde vollständig in der Leber metabolisiert. Die beiden wichtigsten an

der Metabolisierung beteiligten Enzyme sind CYP2C19 und weniger ausgeprägt CYP3A4. Omeprazol hemmt dabei selbst CYP2C19, welches eine Reihe anderer Medikamente wie Diazepam demethyliert. Eine Dosis von 20 mg Omeprazol verlängert die Diazepam-Halbwertszeit um 36 % und vermindert die Clearance um 27 %, während die Gabe von 40 mg Omeprazol die Halbwertszeit um 130 % verlängert und die Clearance um 54 % vermindert. Lansoprazol hemmt ebenfalls CYP2C19, wenngleich schwächer, dieser Nachweis konnte bei Pantoprazol nicht geführt werden [25].

Neben der Hemmung von CYP2C19 führt Omeprazol zu einer Induktion von CYP1A2 [26]. Dieses Enzym metabolisiert unter anderem Theophyllin und Clozapin. Die Induktion wird über den Aromatischen Kohlenwasserstoff-Rezeptor vermittelt. Theoretisch kann daher die Gabe von Omeprazol an einen Patienten, der gleichzeitig an schweren

Asthma leidet und deshalb Theophyllin erhält, zu einem verstärkten Abbau und damit verringerte Bioverfügbarkeit von Theophyllin führen. In vivo konnte dies aber bislang nicht bestätigt werden [27]. Möglicherweise beruht dies auch auf einer in vivo beobachteten Hemmung von CYP1A2 bei hohen Omeprazol-Dosen [28]. Während Lanzoprazol ebenfalls CYP1A2 zu induzieren vermag, wurde diese Interaktion bei Pantoprazol nicht beobachtet; letzteres scheint kaum Interaktionen aufzuweisen [29].

Das Gen von CYP2C19 ist polymorph, das heißt, dass 2-3 % der mitteleuropäischen Bevölkerung kein aktives CYP2C19 aufweisen. Die Omeprazol-Kinetik wird durch den CYP2C19-Polymorphismus deutlich beeinflusst und führt zu einem Anstieg der mittleren Plasmakonzentrationen. Träger dieses Merkmals profitieren mehr von einer Eradikationstherapie von Helicobacter pylorii als Individuen, die über aktives CYP2C19 verfügen.

Interaktionen von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern

Antidepressiva vom Typ der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (specific serotonin reuptake inhibitors; SSRI) wie Fluoxetin und Paroxetin können pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen verursachen. Auf pharmakokinetischer Ebene imponiert vor allen die durch Fluoxetin und Paroxetin vermittelte Hemmung von CYP2D6 [30]. Dadurch steigt die Bioverfügbarkeit einer Vielzahl von anderen Medikamenten, die über dieses Cytochrom-P450-Enzym abgebaut werden. Dazu zählen Betablocker wie Metoprolol und Carvedilol sowie viele Antipsychotika und trizyklische Antidepressiva. Daher ist auch beim Wechsel von Antidepressiva auf Interaktionen zu achten. Dies gilt besonders für Fluoxetin mit seiner langen Halbwertszeit von 1-7 Tagen. Fluoxetin hemmt noch lange den CYP2D6-vermittelten Abbau

von Amitriptylin und seiner aktiven Metaboliten. Es droht eine Verstärkung der anticholinergen und kardialen Nebenwirkungen von Amitriptylin. SSRI wie Fluvoxamin sind darüber hinaus bekannte Inhibitoren von CYP1A2, welches Clozapin metabolisiert. Aber auch eine Interaktion von Fluoxetin mit Clozapin mit letalem Ausgang ist publiziert [31]. Die CYP2D6-Hemmung kann auch die Bildung aktiver Metaboliten aus Codein zum Morphin oder Tramadol zum O-Desmethyltramadol vermindern. Eine klinische Relevanz im Sinne einer Verminderung der analgetischen Wirkung ist bislang aber nicht gezeigt worden. Dagegen konnte in großen Studien nachgewiesen werden, dass die Hemmung der CYP2D6-vermittelten Aktivierung des Antiöstrogens Tamoxifen zu Endoxifen durch SSRI mit einer erhöhten Mammakarzinom-Mortalität einhergeht [32].

Neben den pharmakokinetischen Interaktionen ist bei SSRI auf die Verstärkung serotoninriger Effekte zu achten. Bekannt ist, dass die gleichzeitige Applikation von Moclobemid und SSRI ein Serotonin-Syndrom auslösen kann und daher kontraindiziert ist. Aber auch andere Pharmaka mit serotoniniger Wirkung wie Tramadol oder Triptane können das Risiko eines Serotonin-Syndroms erhöhen. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Triptanen besteht das zusätzliche Risiko einer koronaren Gefäßverengung und Hypertonie. Durch die lange Halbwertszeit der SSRI muss auch mehrere Tage nach der letzten Verabreichung noch mit Interaktionen gerechnet werden.

- **Die Hemmung von metabolisierenden Enzymen kann den Abbau von Arzneimitteln vermindern und damit die Bioverfügbarkeit und Toxizität erhöhen. Beispiele sind die erhöhte Nephrotoxizität von Ciclosporin und Tacrolimus bei gleichzeitiger Fluconazol-Gabe, die erhöhte Blutungsgefahr bei Phenprocoumon-antikoagulierten Patienten durch Grapefruitsaft, die durch Simvastatin verursachte Myalgie bei Clarithromycin-Gabe so-**

wie die Zunahme der Theophyllin-Toxizität durch Gyrase-Hemmer wie Ciprofloxacin.

- **Die Induktion des Arzneistoffwechsels kann die Bioverfügbarkeit vermindern. Beispiele sind die Transplantatabstoßung nach Verabreichung von Johanniskraut bei Ciclosporin- oder Tacrolimus-immunsupprimierten Patienten, Erhöhung der Thrombosegefahr bei Phenprocoumon-antikoagulierten Patienten nach Gabe von Rifampicin sowie der Verlust des Konzeptionschutzes durch Ethinylestradiol bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin. Die Bioverfügbarkeit von Theophyllin kann durch Zigarettenrauch und durch Omeprazol vermindert werden.**

Pflanzliche Arzneistoffe

Das Wissen um Interaktionen von pflanzlichen Inhaltsstoffen ist lückenhaft. Prinzipiell ist bei gleichzeitiger Gabe anderer (chemisch definierter) Pharmaka, die einer starken Metabolisierung unterliegen, Zurückhaltung zu üben.

Gute Daten existieren bezüglich Johanniskraut-Extrakt. Der Inhaltsstoff Hyperforin bindet - wie Rifampicin oder Carbamazepin - an den PXR-Rezeptor und induziert so metabolisierende Enzyme wie CYP3A4 oder den Effluxtransporter P-Glykoprotein (siehe oben). Es ist daher besonders wichtig, die Einnahme dieses nicht-rezeptpflichtigen Präparats in Erfahrung zu bringen und sie als Komodikation bei Präparaten mit enger therapeutischer Breite wie Phenprocoumon oder Immunsuppressiva zu vermeiden.

Das in Zitrusfrüchten (besonders in Grapefruit) enthaltene Flavonoid Naringin ist dagegen ein Hemmstoff von CYP3A4 und kann somit die Bioverfügbarkeit einer Vielzahl anderer Arzneistoffe erhöhen (Tab. 2). Selbst das einmalige Trinken eines Glases Grapefruitsaft kann die intestinale CYP3A4-Aktivität so stark hemmen, dass die Bioverfügbarkeit von

oral verabreichtem Midazolam erst nach drei Tagen wieder Normalwerte erreicht [33].

Pharmakodynamische Interaktionen

Grundlagen

Als pharmakodynamische Interaktionen sind Wechselwirkungen definiert, bei denen sich Pharmaka in ihrer Wirkung unmittelbar beeinflussen.

So können sich z.B. sedierende Pharmaka regelmäßig gegenseitig verstärken. Dies gilt im Besonderen für Alkohol, der unspezifisch die sedierende Wirkung einer Vielzahl von Arzneimitteln potenzieren kann.

Oftmals ist eine pharmakodynamische Interaktion durchaus erwünscht, wenn damit überadditive (synergistische) Wirkungen erzielt werden. Dies gilt z.B. bei der Anwendung von Antiinfektiva oder in der Schmerztherapie. Wird der Effekt eines Arzneimittels dagegen durch ein zweites behindert, liegt eine antagonistische Wirkung vor.

Auch kaum beobachtete unerwünschte Effekte können sich bedrohlich verstärken. Werden z.B. Fluorchinolone mit Makroliden wie Erythromycin kombiniert, kann es zu einer Verlängerung der QT-Zeit kommen. Die Kombination von ACE-Hemmern mit kaliumsparenden Diuretika wie Amilorid kann eine Kaliumretention so verstärken, dass eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie resultiert.

Für pharmakodynamische Interaktionen kann keine einfache Systematik wie auf dem Gebiet der pharmakokinetischen Interaktionen abgeleitet werden. Hier ist sorgfältig abzuwägen, welche Substanzgruppen welche erwünschten und unerwünschten Effekte bedingen, die sich verstärken oder abschwächen können.

Beispielhaft seien die Verminderung der analgetischen Wirkung von Paracetamol durch gleichzeitige Zufuhr von 5-HT₃-Antagonisten und die Beeinträchtigung der ASS-vermittelten Thrombozytenaggregationshemmung durch gleichzeitige Gabe von Ibuprofen genannt.

Pharmakodynamische Interaktionen von Paracetamol

Paracetamol gehört wie Metamizol zu den nicht-sauren antipyretischen Analgetika. Die Effekte auf periphere Cyclooxygenasen sind eher schwach, so dass es nicht zur Hemmung der peripheren Prostaglandin-Synthese kommt und Paracetamol folglich keine anti-phlogistischen Eigenschaften aufweist. Der Mechanismus der analgetischen Wirkung ist nicht völlig geklärt. Neben einer Hemmung von Cyclooxygenasen im ZNS mehren sich die Anzeichen, dass auch serotoninerge Rezeptoren zur analgetischen Wirkung beitragen. So konnte im Rattenmodell die antinozitive Wirkung von Paracetamol durch den 5-HT_{2A}-Antagonisten Ketanserin

signifikant vermindert werden [34]. Auch der 5-HT_{2C}-Rezeptor scheint involviert zu sein. Von besonderem klinischem Interesse ist jedoch die 5-HT₃-Rezeptor-vermittelte spinale Hemmung. Bei gesunden Probanden konnte im sog. Cold-Pressure-Test die Paracetamol-vermittelte Analgesie durch gleichzeitige Verabreichung der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten Tropisetron und Granisetron nahezu auf Placeboniveau gesenkt werden [35] - damit könnte der Paracetamol-vermittelten Verstärkung deszendierender inhibitorischer supraspinaler Bahnen eine wesentlich größere Bedeutung zukommen als bislang angenommen. Durch 5-HT₃-Rezeptor-Blocker lässt sich dieser Effekt aufheben. Da Tumorpatienten zur Prophylaxe von Strahlen- und Zytostatika-induzierter Übelkeit und Erbrechen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten wie Granisetron, Ondansetron oder Tropisetron erhalten, soll die mögliche Interaktion mit Paracetamol berücksichtigt werden. Von einer Erhöhung der Paracetamol-Dosis ist jedoch dringend abzuraten: Dosen von mehr als

sechs Gramm pro Tag sind lebertoxisch - Paracetamol zählt zu den häufigeren Ursachen des toxischen Leberversagens. Die Bioverfügbarkeit von Paracetamol steigt auch durch Hemmung des Efflux-transporters ABCC2 durch das Urikosurikum Probenecid (pharmakokinetische Interaktion).

An dieser Stelle sei angemerkt, dass die antiemetischen Effekte von Tropisetron erheblich vom Phänotyp des Cytochrome-P450-2D6 abhängen. Während CYP2D6-„Poor-Metabolizer“ (Frequenz in der deutschen Bevölkerung 7-10 %) hohe Plasmakonzentrationen aufweisen und sehr gut ansprechen, profitieren „Ultrarapid“-Metabolizer (Frequenz 1-3 %) kaum von der antiemetischen Therapie, da Tropisetron beschleunigt metabolisiert wird [37]. Der Metabolismus von Granisetron und Ondansetron ist deutlich weniger polymorph; es ist keine Dosisanpassung entsprechend des Genotyps erforderlich.

Pharmakodynamische Interaktionen von Ibuprofen

Das saure Antiphlogistikum Ibuprofen hemmt die Cyclooxygenasen (COX) 1 und 2. Wie ASS kann es die COX-1 und somit die Thromboxan-A-2-Synthese hemmen. Im Unterschied zu ASS erfolgt die Hemmung reversibel und lässt rasch nach. Ibuprofen hindert aber ASS daran, den Serinrest an Position 529 des COX-1-Proteins zu acetylieren - die irreversible und lang anhaltende Inhibition der Thromboxan-A-2-Synthese wird damit verhindert, und das kardiale Risiko von Patienten mit koronarer Herzkrankung (KHK) steigt [38].

Bei Patienten mit KHK soll die gleichzeitige Einnahme von Ibuprofen und ASS vermieden werden.

Schlussfolgerungen

Die Kenntnis, über welchen enzymatischen Abbauweg ein Arzneimittel verstoffwechselt wird und ob es Substrat eines Effluxtransporters ist, kann eine Vorhersage über pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln erlauben. Inhibitoren bestimmter Cytochrom-P450-Enzyme können so eine ganze Gruppe vom gleichen Enzym metabolisierter Arzneistoffe in ihrer Bioverfügbarkeit beeinflussen. Auf der Intensivstation ist dies z.B. für das CYP3A4-inhibierende Azol-Antimykotikum Fluconazol der Fall. Das Wissen über potenzielle pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen kann das Auftreten von schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen vermeiden oder auch - im Falle von Induktoren - das Ausbleiben der Wirkung erklären.

Arzneistoffe mit hoher Metabolisierungsrate und geringer Bioverfügbarkeit weisen ein hohes potenzielles Risiko von Interaktionen auf.

Nicht in jedem Fall lassen sich Interaktionen vermeiden, mit der Zahl der gleichzeitig verordneten Arzneistoffe steigt das Risiko erheblich an. Hier

könnten elektronische Verordnungssysteme, die frühzeitig auf Gefahren aufmerksam machen, hilfreich sein.

Literatur

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: a Meta-Analysis of Prospective Studies. *JAMA* 1998;279:1200-1205.
2. Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, Haugbolle LS, Melander A. Systematic Review of the Incidence and Characteristics of Preventable Adverse Drug Events in Ambulatory Care. *Ann Pharmacother* 2007; 41:1411-1426.
3. Smith FA, Wittmann CW, Stern TA. Medical Complications of Psychiatric Treatment. *Crit Care Clin* 2008;24:635-656.
4. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: a Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes. *PLoS One* 2009;4:e4439.
5. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious Adverse Drug Events Reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 2007;167:1752-1759.
6. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate Prescribing in an Acutely Ill Population of Elderly Patients as Determined by Beers' Criteria. *Age Ageing* 2008;37:96-101.
7. Gonzalez C, Penado S, Llata L, Valero C, Riancho JA. The Clinical Spectrum of Retroperitoneal Hematoma in Anticoagulated Patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:257-262.
8. Li L, Yu M, Chin R, Lucksiri A, Flockhart DA, Hall SD. Drug-Drug Interaction Prediction: a Bayesian Meta-Analysis Approach. *Stat Med* 2007;26:3700-3721.
9. Bertz RJ, Granneman GR. Use of in Vitro and in Vivo Data to Estimate the Likelihood of Metabolic Pharmacokinetic Interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:210-258.
10. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic Biomarkers for Prediction of Severe Adverse Drug Reactions. *N Engl J Med* 2008; 358:637-639.
11. Ma Q. Xenobiotic-Activated Receptors: From Transcription to Drug Metabolism to Disease. *Chem Res Toxicol* 2008;21:1651-1671.
12. Ho RH, Kim RB. Transporters and Drug Therapy: Implications for Drug Disposition and Disease. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:260-277.
13. Cascorbi I. Role of Pharmacogenetics of ATP-Binding Cassette Transporters in the Pharmacokinetics of Drugs. *Pharmacol Ther* 2006;112:457-473.
14. Lotsch J, Schmidt R, Vetter G, Schmidt H, Niederberger E, Geisslinger G, et al. Increased CNS Uptake and Enhanced Antinociception of Morphine-6-Glucuronide in Rats After Inhibition of P-Glycoprotein. *J Neurochem* 2002;83:241-248.
15. Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, Kreichgauer HP, von Richter O, Zundler J, et al. The Role of Intestinal P-Glycoprotein in the Interaction of Digoxin and Rifampin. *J Clin Invest* 1999;104:147-153.
16. Geick A, Eichelbaum M, Burk O. Nuclear Receptor Response Elements Mediate Induction of Intestinal MDR1 by Rifampin. *J Biol Chem* 2001;276:14581-14587.
17. Giessmann T, May K, Modess C, Wegner D, Hecker U, Zschiesche M, et al. Carbamazepine Regulates Intestinal P-Glycoprotein and Multidrug Resistance Protein MRP2 and Influences Disposition of Talinolol in Humans. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:192-200.
18. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. Acute Heart Transplant Rejection Due to Saint John's Wort. *Lancet* 2000;355: 548-549.
19. Fromm MF, Kauffmann HM, Fritz P, Burk O, Kroemer HK, Warzok RW, et al. The Effect of Rifampin Treatment on Intestinal Expression of Human MRP Transporters. *Am J Pathol* 2000;157:1575-1580.
20. Liu YT, Hao HP, Liu CX, Wang GJ, Xie HG. Drugs As CYP3A Probes, Inducers, and Inhibitors. *Drug Metab Rev* 2007;39: 699-721.
21. Shakeri-Nejad K, Stahlmann R. Drug Interactions During Therapy With Three Major Groups of Antimicrobial Agents. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:639-651.
22. Geronimo-Pardo M, Cuartero-del-Pozo AB, Jimenez-Vizcute JM, Cortinas-Saez M, Peyro-Garcia R. Clarithromycin-Nifedipine Interaction As Possible Cause of Vasodilatory Shock. *Ann Pharmacother* 2005;39:538-542.
23. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S. Warfarin with Fluoroquinolones, Sulfonamides, or Azole Antifungals:

- Interactions and the Risk of Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding. Clin Pharmacol Ther 2008;84:581-588.
24. Molden E, Skovlund E, Braathen P. Risk Management of Simvastatin or Atorvastatin Interactions With CYP3A Inhibitors. Drug Saf 2008;31:587-596.
25. Steinijans VW, Huber R, Hartmann M, Zech K, Bliesath H, Wurst W, et al. Lack of Pantoprazole Drug Interactions in Man. Int J Clin Pharmacol Ther 1994; 32:385-399.
26. Rost KL, Brosicke H, Brockmoller J, Scheffler M, Helge H, Roots I. Increase of Cytochrome P4501A2 Activity by Omeprazole: Evidence by the ¹³C-(3-Methyl)-Caffeine Breath Test in Poor and Extensive Metabolizers of S-Mephenytoin. Clin Pharmacol Ther 1992; 52:170-180.
27. Dilger K, Zheng Z, Klotz U. Lack of Drug Interaction Between Omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole and Theophylline. Br J Clin Pharmacol 1999; 48:438-444.
28. Rost KL, Fuhr U, Thomsen T, Zaigler M, Brockmoller J, Bohnemeier H, et al. Omeprazole Weakly Inhibits CYP1A2 Activity in Man. Int J Clin Pharmacol Ther 1999;37:567-574.
29. Meyer UA. Metabolic Interactions of the Proton-Pump Inhibitors Lansoprazole, Omeprazole and Pantoprazole with Other Drugs. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8 Suppl 1:S21-S25.
30. Lane RM. Pharmacokinetic Drug Interaction Potential of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Int Clin Psychopharmacol 1996;11 Suppl 5:31-61.
31. Ferslew KE, Hagardorn AN, Harlan GC, McCormick WF. A Fatal Drug Interaction Between Clozapine and Fluoxetine. J Forensic Sci 1998;43:1082-1085.
32. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Breast Cancer Mortality in Women Receiving Tamoxifen: A Population Based Cohort Study. BMJ 2010;340:c693.
33. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Chen G, Weemhoff JL, Jen C, et al. Time Course of Recovery of Cytochrome P450 3A Function After Single Doses of Grapefruit Juice. Clin Pharmacol Ther 2003;74:121-129.
34. Courade JP, Chassaing C, Bardin L, Alloui A, Eschalier A. 5-HT Receptor Subtypes Involved in the Spinal Antinociceptive Effect of Acetaminophen in Rats. Eur J Pharmacol 2001;432:1-7.
35. Pickering G, Esteve V, Loriot MA, Eschalier A, Dubray C. Acetaminophen Reinforces Descending Inhibitory Pain Pathways. Clin Pharmacol Ther 2008;84:47-51.
36. Pickering G, Loriot MA, Libert F, Eschalier A, Beaune P, Dubray C. Analgesic Effect of Acetaminophen in Humans: First Evidence of a Central
- Serotonergic Mechanism. Clin Pharmacol Ther 2006;79:371-378.
37. Kaiser R, Sezer O, Papies A, Bauer S, Schelzen C, Tremblay PB, et al. Patient-Tailored Antiemetic Treatment With 5-Hydroxytryptamine Type 3 Receptor Antagonists According to Cytochrome P-450 2D6 Genotypes. J Clin Oncol 2002;20:2805-2811.
38. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin. N Engl J Med 2001;345:1809-1817.

Korrespondenz-adresse



**Prof. Dr. med.
Dr. rer. nat.
Ingolf Cascorbi**

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein / Campus Kiel
Hospitalstraße 4
24105 Kiel, Deutschland
Tel.: 0431 5973500
Fax: 0431 5973522
E-Mail:
cascorbi@pharmakologie.uni-kiel.de

TEILNAHMEBEDINGUNGEN an der zertifizierten Fortbildung

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden PIN-Nummer buchen: **100911**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtiger Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte.

Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben.

Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Einsendeschluss: 01.09.2012

Weitere Informationen: Stephanie Peinlich, Tel. 0911 9337823, E-Mail: speinlich@dgai-ev.de

www.my-bda.com

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN

CME 9/2011

1. Welche Aussage zu Krankenhaus-einweisungen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen trifft zu?

- a) Unerwünschte Arzneimittelinteraktion tragen zu etwa 7 % der Hospitalisierungen bei
- b) Eine unerwünschte Arzneimittelinteraktion als Ursache der Hospitalisierung ist weltweit kaum nachweisbar
- c) Unerwünschte Arzneimittelinteraktion tragen nur zu 1 % der Hospitalisierungen bei
- d) Eine unerwünschte Arzneimittelinteraktion als Ursache der Hospitalisierung ist in entwickelten Ländern extrem selten
- e) Unerwünschte Arzneimittelinteraktion tragen zu etwa 15 % der Hospitalisierungen bei

2. Bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind pharmakokinetische und pharmakodynamische Ursachen zu unterscheiden. Welche Aussage zu den nachstehenden pharmakokinetischen Interaktionen trifft nicht zu?

- a) Pharmakokinetische Interaktionen können bereits im Magen-Darm-Trakt auftreten
- b) Überwiegend nicht-hepatisch metabolisierte Arzneistoffe unterliegen kaum pharmakokinetischen Interaktionen
- c) Auch Arzneimittel mit hohem First-pass-Effekt unterliegen potenziell pharmakokinetischen Interaktionen
- d) Pharmakokinetische Interaktionen treten auch auf der Ebene der Resorption auf
- e) Bei steigender Zahl von Medikamenten steigt das Risiko von pharmakokinetischen Interaktionen

3. P-Glykoprotein ist ein wichtiger Effluxtransporter. Welche der folgenden Aussagen zu P-Glykoprotein trifft nicht zu?

- a) P-Glykoprotein ist durch Verapamil hemmbar
- b) Tacrolimus ist ein Substrat für P-Glykoprotein
- c) Rifampicin hemmt P-Glykoprotein
- d) Johanniskraut-Extrakt induziert P-Glykoprotein
- e) Opioide sind Substrate von P-Glykoprotein

4. Chinolone sind häufig benutzte Antibiotika. Welche der folgenden Aussagen zu Interaktionen von Chinolonen trifft zu?

- a) Ciprofloxacin hemmt die Metabolisierung von Theophyllin
- b) Die Bioverfügbarkeit der Chinolone wird durch Antazida erhöht
- c) Ciprofloxacin fördert die Metabolisierung von Theophyllin
- d) Chinolone sind starke Induktoren für P-Glykoprotein
- e) Die Bioverfügbarkeit der Chinolone wird durch calciumhaltige Ernährung erhöht

5. Tacrolimus ist ein häufig benutztes Immunsuppressivum. Welche Aussage zu den Interaktionen von Tacrolimus trifft nicht zu?

- a) Bei gleichzeitiger Verabreichung von Johanniskraut-Extrakt steigt die Gefahr der Transplantatabstoßung
- b) Tacrolimus ist ein Substrat von CYP3A4
- c) Tacrolimus ist ein Substrat von P-Glykoprotein
- d) Die Nephrotoxizität von Tacrolimus nimmt bei gleichzeitiger Verabreichung von Fluconazol ab
- e) Verapamil erhöht die Toxizität von Tacrolimus

6. CYP3A4 ist das wichtigste arzneimittelmetabolisierende Enzym. Welche Aussage zu Substraten von CYP3A4 trifft nicht zu?

- a) Die Interaktion von Ciclosporin und Fluconazol verstärkt die Nephrotoxizität
- b) Carbamazepin gefährdet den Konzeptionsschutz durch Ethinylestradiol
- c) Clarithromycin kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Simvastatin zu Rhabdomyopathien führen
- d) Johanniskraut-Extrakt kann zur Verminderung der Plasmakonzentration von Ciclosporin führen
- e) Die Blutungsgefahr durch Phenprocoumon wird durch Grapefruitsaft nicht erhöht

7. ABC-Membrantransporter sind Effluxtransporter. Welche der folgenden Aussage zu ABC-Membrantransportern trifft zu?

- a) P-Glykoprotein ist ein wichtiger Aufnahmetransporter
- b) Verapamil ist kein typischer Hemmstoff von P-Glykoprotein
- c) Multidrug-Resistance durch ABC-Transporter kommt nur in Tumorzellen vor
- d) P-Glykoprotein ist ein wichtiger intestinaler Effluxtransporter
- e) Die Wirksamkeit von Lopinavir wird durch Ritonavir-vermittelte Hemmung von P-Glykoprotein abgeschwächt

8. Bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind pharmakokinetische und pharmakodynamische Ursachen zu unterscheiden. Welche der folgenden Aussagen zu Interaktionen von Analgetika trifft zu?

- a) Ibuprofen hemmt die analgetische Wirkung von Paracetamol

- b) Ibuprofen kann die ASS-vermittelte Thrombozytenaggregationshemmung vermindern
- c) 5-HT3-Rezeptorantagonisten verstärken die serotoninergen Effekte von Paracetamol
- d) Digoxin unterliegt einer starken Metabolisierung
- e) Opioide sind Induktoren von P-Glykoprotein

9. Welche Aussage zur Interaktion von Antidepressiva trifft nicht zu?

- a) Amitriptylin wird u. a. durch CYP2D6 metabolisiert
- b) Paroxetin ist ein Inhibitor von CYP2D6
- c) SSRI können die Wirkung von Tamoxifen bei Brustkrebs vermindern
- d) Fluvoxamin hemmt CYP1A2
- e) Fluoxetin hat eine Eliminationshalbwertszeit von wenigen Stunden

10. Insbesondere für die orale Administration von Medikamenten gilt das ADME-Prinzip. Welcher Begriff zählt nicht dazu?

- a) Absorption
- b) Elimination
- c) Verteilung
- d) Clearance
- e) Metabolisierung.

Antworten CME

Heft 9/2010

FRAGE				
1 e	2 d	3 c	4 a	5 a
6 e	7 d	8 a	9 b	10 d

Alle wissenschaftlichen Beiträge
seit März 1999
finden Sie online unter

www.ai-online.info

Zugangsdaten können Sie unter Angabe Ihrer Mitglieds-
oder Abonummer anfordern
unter der E-Mail-Adresse: ai@aktiv-druck.de

www.