

Gleichzeitige Gabe mehrerer Pharmaka

Pharmakodynamische und pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen

Bei gleichzeitiger Gabe mehrerer Pharmaka können sowohl Pharmakodynamik als auch Pharmakokinetik der Einzelsubstanzen verändert sein. Folge sind eine abweichende Wirkung beziehungsweise vermehrte Nebenwirkungen verbunden mit Krankenhauseinweisungen und beträchtlichen Zusatzkosten. Daher haben Interaktionen im klinischen Alltag eine große Bedeutung und sind bei der Anwendung von Medikamenten auf jeden Fall zu beachten.

Pharmakodynamische Interaktionen

Pharmakodynamische Interaktionen sind zu erwarten, wenn Pharmaka an einem Rezeptor oder Regelkreis synergistisch oder antagonistisch wirken. Einige Beispiele sind in der Tabelle 1 angeführt (1–4).

Pharmakokinetische Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen treten auf allen Ebenen der Pharmakokinetik (Resorption, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung) auf. Nachfolgend werden nur metabolische Interaktionen angesprochen.

Arzneimittel werden in der Regel durch Cytochrom (CYP)-Enzyme in der Leber mittels Phase I-Reaktionen (Oxidation, Reduktion) metabolisiert. Einige Arzneimittel werden zusätzlich oder direkt mittels Phase II-Reaktionen (Konjugation mit z.B. Glukuronsäure) verstoffwechselt. Die CYP-Familie besteht aus zirka 30 Isoenzymen, von denen überwiegend die Enzyme CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A3 für die Metabolisierung von Arzneimitteln verantwortlich sind. Werden zwei Arzneimittel vorwiegend über dasselbe CYP-Isoenzym metabolisiert, kann eine Wechselwirkung auftreten (5, 6). In Tabelle 2 sind wichtige Substrate der einzelnen Isoenzyme angeführt.

Eine Gruppe von Pharmaka, bei denen metabolische Interaktionen von Bedeutung sind, ist die Substanzklasse der PPI. So werden Omeprazol, Esomeprazol und Pantoprazol initial durch CYP2C19 und CYP3A4 verstoffwechselt, wobei Omeprazol und Esomeprazol allein durch CYP metabolisiert werden. Pantoprazol

wird des Weiteren in einer Phase II-Reaktion zum Desmethylpantoprazolsulfat konjugiert (7). Außerdem besitzt es eine deutlich geringere Affinität zum CYP450-System. Pantoprazol zeigt aus diesen Gründen im Gegensatz zu Omeprazol und Esomeprazol keine Arzneimittelinteraktionen auf metabolischer Ebene (8–10).

Tab. 1 Pharmakodynamische Interaktionen

Medikament	Kombipartner	Wirkung
Beta-Rezeptorantagonist	Kalziumkanalblocker	AV-Verlängerung AV-Block
Trizyklische Antidepressiva (TCA)	Ketamin Sympathomimetika	RR-Erhöhung (Ketamin hemmt wie TCA die neuronale Wiederaufnahme von Katecholaminen)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Pethidin Pentazocin Tramadol	Serotoninsyndrom (die Analgetika induzieren eine Serotoninfreisetzung)
Amiodaron	Makrolide, TCA, Haloperidol, Terfenadin, Tacrolimus	QT-Verlängerung, Gefahr von Kammerarrhythmien

Tab. 2 Biotransformation von Pharmaka und beteiligte CYP-Isoenzyme

Isoenzym	Substrate
CYP 1A2	Theophyllin, Verapamil
CYP 2C9	NSAR: Diclofenac, Ibuprofen, Celecoxib Cumarinderivate: Warfarin, Phenprocoumon Antidiabetika: Tolbutamid, Glipizid, Fluconazol, Fluvoxamin, Fluvastatin
CYP 2C19	PPI: Omeprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Pantoprazol + Phase II Diazepam, Phenytoin, Fluvoxamin
CYP 2D6	Opiate: Codein, Tramadol (werden aktiviert) β-Blocker: Metoprolol, Timolol, Carvedilol Antidepressiva: Amitriptylin, Imipramin, Citalopram, Fluvoxamin Neuroleptika: Haloperidol, Properidol Antiarrhythmika: Propafenon, Amiodaron (Inhibitor)
CYP 3A4	Opiate: Fentanyl, Alfentanyl, Pethidin Benzodiazepine: Alprazolam, Midazolam, Diazepam, Triazolam Antiarrhythmika: Amiodaron Ca-Antagonisten: Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Nitrendipin Antiepileptika: Carbamazepin (zusätzlich Induktor!) Statine: Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin HIV-Proteasehemmer: Indinavir, Saquinavir, Ritonavir Immunsuppressiva: Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus Makrolide: Erythromycin, Clarithromycin Antimykotika: Ketoconazol, Itraconazol Nahrungsmittel: Grapefruitsaft (Naringin)

Für weitere Details: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/p450.pdf>

Fazit für die Praxis

In der Notfall- und Intensivmedizin ist die kombinierte Gabe von Arzneistoffen die Regel. Bei der gleichzeitigen Gabe mehrerer Medikamente kann sich der pharmakologische Effekt (Wirkung, Nebenwirkung) verändern. Pharmakodynamische Interaktionen sind bei Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften der Einzelsubstanzen abschätzbar. Pharmakokinetische Interaktionen können bei Kenntnis der Metabolisierungsdaten (beteiligte CYP-Enzyme) ebenfalls abgeschätzt werden. Stehen innerhalb einer Pharmakagruppe risikoarme Alternativen zur Verfügung, sollten diese in jedem Fall vorgezogen werden, um mögliche Interaktionen zu minimieren.

Literatur

1. Bovill JG. Adverse drug interactions in anesthesia. *J Clin Anesth* 1997; 9: 35–135
2. Bodner RA, Lynch T, Lewis L, Kahn D. Serotonin syndrome. *Neurology* 1995; 45 (2): 219–223
3. De Ponti F, Poluzzi E, Mantano N. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 1–18
4. Yamreudeewong W, DeBisschop M, Martin LG, Lower DL. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf* 2003; 26 (6): 421–438
5. Lin JH, Lu AYH. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 361–390
6. Haefeli WE, Seibert-Grafe M, Gleiter CH. Arzneimittel-Kombinationstherapie. Kommissionsverlag Michael Itschert, Gardez Verlag, Sankt Augustin 2002
7. Ishizaki T, Horai Y. Review article: Cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors – emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (Suppl. 3): 27–36

8. Klotz U. Das Interaktionspotential der Protonenpumpeninhibitoren. *Verdauungskrankheiten* 2002; 1: 26–31
9. Klotz U, Eichelbaum M. Spieglein, Spieglein an der Wand, wer ist der beste Protonenpumpen-Inhibitor im Land? *Z Gastroenterol* 2003; 41: 1–3
10. Steinijans VW, Huber R, Hartmann M et al. Eine aktuelle Übersicht über die Arzneimittelinteraktionen mit Pantoprazol beim Menschen. *Verdauungskrankheiten* 1997; 2: 77–96

Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. med. W. Beil
Institut für Pharmakologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

In der nächsten Ausgabe der *Notfall & Hausarztmedizin* lesen Sie von Prof. Beil „Arzneimittelinteraktionen und gastrointestinale Stressblutungsprophylaxe“