

## Therapie aktuell

# Arzneimittelwechselwirkungen bei Polypharmakotherapie

### Zusammenfassung

Arzneimittelinteraktionen bei Polypharmakotherapie sind häufig und können zu schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen. Es wird ein Überblick über Arzneimittelinteraktionen gegeben, wobei sowohl Hintergrund, Prinzipien und Mechanismen als auch klinische Auswirkungen von Arzneimittelwechselwirkungen dargestellt werden. Aufgeführt sind ausgewählte klinische Beispiele von Wechselwirkungen, die es zu beachten gilt.

Farker, K.

### Abstract

Drug interactions in patients with multi-drug therapy are common. They can lead to serious adverse drug reactions. This article gives a general overview of interactions by discussing background, mechanism and clinical consequences. Examples of the most important drug interactions, which have to be taken into account, are summarised.

### Hintergrund

Insbesondere ältere, chronisch kranke Patienten nehmen gegen ihre verschiedenen Beschwerden und Krankheiten eine Vielzahl von Medikamenten ein. Ursache hierfür ist die Multimorbidität, worunter man meist das Zusammentreffen von drei oder mehr chronischen Erkrankungen versteht. Aus der Multimorbidität resultiert häufig eine Polypharmazie, die üblicherweise als die gleichzeitige Verordnung von fünf oder mehr verschiedenen Arzneimitteln pro Tag definiert wird. Mehr als die Hälfte der über 70-Jährigen nimmt am Tag mindestens fünf verschiedene Arzneimittel ein (1;2). Die Multimedikation stellt im Allgemeinen einen Risikofaktor für unerwünschte Arzneimittelwechsel- und Nebenwirkungen dar, die zu Krankenhausaufnahmen und sogar Todesfällen führen können (3;4). Der demographische Wandel bedingt eine Zunahme der Multimorbidität und daraus resultierender Polypharmazie (5). Damit wächst die Gefahr für Arzneimittelwechselwirkungen. Diese können zu schweren unerwünschten Wirkungen oder auch zur Verminderung des therapeutischen Effektes einzelner Arzneimittel führen.

Die Wahrscheinlichkeit von Interaktionen wächst exponentiell mit der Anzahl der gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel und steigt mit dem Alter sowie den Begleiterkrankungen der Patienten (6;7).

### Arzneimittelwechselwirkungen

Wird im klinischen Alltag von Arzneimittelwechselwirkungen gesprochen, dann sind oft unerwünschte Wechselwirkungen gemeint, die eine häufige Ursache unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) sind. Andererseits kann man sich Arzneimittelinteraktionen aber auch therapeutisch zunutze machen. Wechselwirkungen werden beispielsweise bewusst bei Vergiftungen im Rahmen der Antidottherapien genutzt. So werden bei einer Morphinintoxikation durch Gabe von Naloxon die Wirkungen von Morphin aufgehoben

oder bei einer Glykosidintoxikation Antikörper-Fab-Fragmente zur Bindung und Umverteilung von Digitalisglykosiden eingesetzt. Solche Wechselwirkungen, ob zur Behandlung mit Antidota bei Intoxikationen oder zur Erhöhung der Effektivität von diversen Kombinationstherapien sind erwünscht und werden vielfach genutzt.

Als Arzneimittelwechselwirkung (Interaktion) wird eine Veränderung der Aktivität, der Verfügbarkeit oder des Effektes eines Arzneimittels durch die gleichzeitige Gabe eines anderen Arzneimittels bezeichnet. Arzneimittelwechselwirkungen können zur Wirkungsabschwächung bis zur Wirkungslosigkeit oder Wirkungsverstärkung bis zur Intoxikation führen. Sie können auf unterschiedliche Art und Weise entstehen. Prinzipiell kann man pharmakodynamische von pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen unterscheiden. Davon zu trennen sind pharmazeutische Interaktionen (z. B. Inkompatibilitäten), die im Unterschied zu pharmakokinetischen und -dynamischen Interaktionen ex vivo auftreten.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen führen zu Änderungen konzentrationsabhängiger Wirkungen im Gegensatz zu pharmakodynamischen Interaktionen, die zu Wirkungsänderungen führen, ohne dass die Konzentration verändert wurde. Pharmakodynamische Interaktionen können auftreten, wenn Arzneimittel an einem Rezeptor, an einem Erfolgsorgan oder einem Regelkreis synergistisch oder antagonistisch wirken. Solche Interaktionen lassen sich aufgrund der bekannten Wirkungen der Arzneimittel oft gut abschätzen und werden auch therapeutisch bei Kombinations- oder Antidottherapien genutzt.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen können alle Ebenen der Pharmakokinetik (Liberation, Absorption, Verteilung und Plasmaeiweißbindung, Metabolismus, Exkretion, Arzneimitteltransport) betreffen. Wechselwirkungen auf der Ebene der Biotransformation sind häufig und können eine große klinische Relevanz haben. Hier kommt den Cytochrom-P450-Enzymen ein großer Stellenwert zu. Über eine Induktion oder Hemmung des Arzneimittelstoffwechsels kann es zu Änderungen des therapeutischen Effektes von Arzneimitteln oder unerwünschten Wirkungen kommen. CYP3A4 ist für Arzneimittelinteraktionen von besonders großer Bedeutung, da etwa die Hälfte der Arzneimittel (zum Beispiel Makrolidantibiotika, Kalziumkanalblocker, Statine [Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin], Antikoagulanzen, Immunsuppressiva, HIV-Protease-Inhibitoren etc.) darüber verstoffwechselt werden. Daneben sind aber auch insbesondere CYP2D6-, CYP2C8/9/19- und CYP1A2-Wechselwirkungen bei Interaktionen über Cytochrom-P450-Enzyme (beispielsweise bei Antidepressiva, Antipsychotika) zu beachten. Klassische CYP3A4-Induktoren sind Rifampicin, weniger ausgeprägt Rifabutin, Antiepileptika wie Phenobarbital, Carbamazepin und Phenytoin, Evavirenz sowie Johanniskraut. Insbesondere bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite kann es durch CYP-Induktion zu einem Wirkungsverlust mit schweren Folgen kommen. Organabstoßung durch Ciclosporin-Abfall oder Schwangerschaft durch Pillenversagen sind klinisch relevante Beispiele für Interaktionen mit Johanniskraut, vor dem zu warnen ist. Johanniskraut wird oft als Arzneimittel gar nicht wahrgenommen, da es frei verkäuflich ist und im Rahmen der Selbstmedikation häufig eingenommen wird (oft ohne Kenntnis des Arztes). Beispiele für eine Inhibition fremdstoffabbauender Enzyme in der Leber sind Azolantimykotika wie Itra-, Keto- und Posaconazol, Makrolidantibiotika wie Ery-, Clari- und Telithromycin oder Proteaseinhibitoren (CYP3A4-Hemmer). CYP3A4-Wechselwirkungen sind besonders ausgeprägt, da dieses Isoenzym ein sehr

breites Substratspektrum aufweist. Eine umfassende Übersicht zu Cytochrom-P450-Substraten, Inhibitoren und Induktoren ist zu finden unter: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>. CYP3A4-Substrate, CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren sind teilweise mit denen des P-Glykoproteins (ABCB1) identisch. P-Glykoprotein ist ein bekannter ABC-Transporter (Effluxtransporter). So sind zum Beispiel Erhöhungen der Digtoxinkonzentration und damit Zunahme der Digtoxintoxizität durch ABCB1-Inhibitoren wie Amiodaron, Chinidin, Spironolacton oder Verapamil erklärbar.

Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial und geringer therapeutischer Breite wie Antikoagulanzen, Herzglykoside, Antiarrhythmika, Immunsuppressiva, Antidiabetika, Statine oder Zytostatika beherbergen ein besonderes Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Blutungen, Herzrhythmusstörungen, Nierenversagen, Hypoglykämien, Rhabdomyolysen oder Hämato- und Neurotoxizitäten. Tabelle 1 zeigt eine Auswahl verschiedener zu vermeidender Risiken durch Arzneimittelinteraktionen. Ausgewählt sind Beispiele von häufigen, klinisch relevanten Interaktionen, die es zu beachten gilt. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Sie beinhaltet lediglich eine Auswahl häufiger und praktisch wichtiger Interaktionsprobleme.

**Tabelle 1: Ausgewählte relevante Risiken aufgrund von Arzneimittelinteraktionen (nach (2;8-15))**

Risiko	Arzneimittel 1		Arzneimittel 2
Blutung	NSAR	plus	orale Antikoagulanzen wie Phenprocoumon / Thrombozytenaggregationshemmer / Glukokortikoide / SSRI
	orale Antikoagulanzen wie Phenprocoumon	plus	NSAR / Thrombozytenaggregationshemmer/ Amiodaron / Allopurinol / Cotrimoxazol / Makrolidantibiotika / Gyrasehemmer / Azolantimykotika / SSRI
Nierenfunktionsstörungen	NSAR	plus	Diuretika und/oder ACE-Hemmer / Sartane
Hyperkaliämie	ACE-Hemmer / Sartane	plus	Spironolacton / kaliumsparende Diuretika / Kaliumpräparate
Hypoglykämie	Sulfonylharnstoffe	plus	Antibiotika wie Cotrimoxazol / Clarithromycin / Azolantimykotika
Bradykardieverstärkung, verzögerte Reizleitung	Betablocker	plus	Verapamil / Diltiazem / Amiodaron / Digitalisglykoside
Hypotonie, Schock	PDE-5-Hemmer wie Sildenafil	plus	Nitrate / HIV-Proteasehemmer wie Ritonavir / Makrolidantibiotika / Azolantimykotika
Myopathie*	Simvastatin / Atorvastatin / Lovastatin	plus	Amiodaron / Makrolidantibiotika / Verapamil / Azolantimykotika
Hämatotoxizität	Azathioprin	plus	Allopurinol / Metamizol
Verstärkung anticholinergischer Wirkungen bis hin zum Delir	Atropin, Scopolamin / anticholinerge Parkinsonmittel wie Biperiden / urologische Parasympatholytika wie Oxybutynin	plus	anticholinerg wirkende TZA wie Amitriptylin / Neuroleptika wie Promethazin oder Haloperidol / Antihistaminika wie Diphenhydramin
Serotoninsyndrom	SSRI	plus	MAO-Hemmer / Triptane / Fentanyl / Linezolid / TZA
Intoxikationen	Lithium	plus	ACE-Hemmer / Sartane / Diuretika / NSAR wie Diclofenac / Ibuprofen
	Digoxin	plus	Amiodaron / Verapamil / Makrolidantibiotika

NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; PDE-5-Hemmer = Phosphodiesterase-5-Hemmer; TZA = trizyklische Antidepressiva; MAO-Hemmer = Monoaminoxidase-Hemmer; \*siehe auch: Farker K: Arzneimitteltherapiesicherheit: Myopathie-Risiko durch Statine. *Arzneiverordnung in der Praxis* (AVP) 2015; 42: 162-164.

Ca. 5,3 % (0,16–15,5 %) aller Krankenhausaufnahmen sind UAW-assoziiert (6). Höhere Prävalenzraten (ca. 11 %) werden bei älteren Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation beschrieben (16;17). Oft werden diese medikamentös bedingten Hospitalisierungen durch Wechselwirkungen verursacht. Daten aus Deutschland zeigen 12,4 % stationäre Aufnahmen in Kliniken für Innere Medizin wegen Phenprocoumon-assoziiierter UAW, davon 85 % gastrointestinale Blutungen. Bei einem Drittel der Patienten waren Wechselwirkungen mit Thrombozytenaggregationshemmern und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) der Grund dafür (18).

Neben den wechselwirkungsbedingten Blutungen sind Hyperkaliämien durch ACE-Hemmer plus Aldosteronantagonisten oder Kaliumpräparate, Nierenfunktionsstörungen durch NSAR plus ACE-Hemmer oder Myopathien durch Wechselwirkungen von Simvastatin/Atorvastatin plus CYP3A4-Inhibitoren ausgewählte Beispiele für häufig auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, denen pharmakokinetische oder pharmakodynamische Mechanismen zugrunde liegen und die dem praktisch tätigen Arzt bekannt sein sollten.

Hypertonie, Lipidstoffwechselstörungen, chronische Kreuzschmerzen, Diabetes mellitus, Arthrosen und KHK gehören zu den sechs höchstprävalenten chronischen Krankheiten bei multimorbiden, älteren Patienten (19). Hier zum Einsatz kommende Arzneimittel können ein voran beschriebenes Interaktionspotenzial beherbergen, das bei der täglichen Verordnung von Arzneimitteln zu beachten ist.

Darüber hinaus ist der Patient explizit über mögliche Interaktionsgefahren durch eine Selbstmedikation aufzuklären. Insbesondere auf Johanniskraut oder auch nicht verschreibungspflichtige Analgetika (NSAR) ist hinzuweisen. Auch sehr hohe Mengen von Grapefruitsaft (intestinale CYP3A4-Hemmung), hoher/chronischer Alkoholkonsum (CYP2E1-Induktion) und starkes Rauchen (CYP1A2-Induktion) können zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln führen.

Eine wichtige Informationsquelle für relevante Arzneimittelwechselwirkungen sind die Fachinformationen der Arzneimittelhersteller ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)). Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von Datenbanken und elektronischen Programmen zur Überprüfung von Arzneimittelwechselwirkungen, die frei oder kostenpflichtig für eine Interaktionsrecherche zugänglich sind. Diese können hilfreich sein und den Arzt unterstützen. Ein klinisch-pharmakologisches Grundwissen ersetzen sie jedoch nicht.

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

### Fazit für die Praxis

Multimorbidität und Polypharmazie stellen prinzipiell eine mögliche Gefahr für unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen dar, die teilweise vermeidbar sind. Kenntnisse über Prinzipien von pharmakodynamischen

und -kinetischen Interaktionen sind von besonderer Bedeutung. Ärzte sollten für ihre hauptsächlich verordneten Arzneimittel die wichtigsten und potenziell gefährlichen Interaktionen kennen und beachten.

#### Literatur

- 1 Knopf H, Grams G: Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl 2013; 56: 868-877. (Zitate 2–19 siehe folgende Seite.)

PD Dr. med. habil. Katrin Farker, Jena  
katrin.farker@med.uni-jena.de

- 2 Thürmann PA: Polypharmazie. Treiben Sie den Teufel nicht mit dem Beelzebub aus! *MMW Fortschr Med* 2014; 156 (10): 56-63.
- 3 Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C et al.: Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 843-846.
- 4 Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C: Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 489-497.
- 5 Nowossadeck E: Zahlen und Trends aus der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Demografische Alterung und Folgen für das Gesundheitswesen. *GBE kompakt* 2012; 2: 1-7.
- 6 Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM: Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1017-1025.
- 7 Nobili A, Pasina L, Tettamanti M et al.: Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 377-386.
- 8 American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 2227-2246.
- 9 Bergert FW, Braun M, Ehrenthal K et al.: Recommendations for Treating Adult and Geriatric Patients on Multimедication. *Int J Clin Pharmacol* 2014; 52 (S1): S1-S64.
- 10 Cascorbi I: Arzneimittelinteraktionen – Prinzipien, Beispiele und klinische Folgen. *Dtsch Arztl Int* 2012; 109: 546-556.
- 11 Bitter K, Schlender JF, Woltersdorf R: Arzneimittelinteraktionen im Alter. *Internist* 2016; 57: 728-734.
- 12 Hiemke C, Eckermann G: Kombinationstherapie/Polypharmazie – Interaktionen von Psychopharmaka. *Arzneimitteltherapie* 2014; 32: 361-370.
- 13 Weiler S, Kullak-Ublick GA, Jetter A: Klinisch relevante unerwünschte Arzneimittelinteraktionen. *Swiss Medical Forum* 2015; 15: 152-156.
- 14 Hafner V, Grün B, Markert C et al.: Arzneimittelinteraktionen. *PZ Prisma* 2014; 21: 109-116.
- 15 Klotz U: Mechanismen und klinische Bedeutung von Arzneimittelinteraktionen. *Kliniker* 2006; 35: 312-316.
- 16 Pham CB, Dickmann RL: Minimizing adverse drug events in older patients. *Am Fam Physician* 2007; 76: 1837-1844.
- 17 Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG: A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 2079-2086.
- 18 Schmiedl S, Rottenkolber M, Szymanski J et al.: Bleeding complications and liver injuries during phenprocoumon treatment – a multicentre prospective observational study in internal medicine departments. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 244-252.
- 19 van den Bussche H, Schäfer I, Koller D et al.: Multimorbidität in der älteren Bevölkerung – Teil 1: Prävalenz in der vertragsärztlichen Versorgung. *Z Allg Med* 2012; 88: 365-371.