

Interaktionen in europäischen Ländern

- Studie in 6 Ländern: D, DK, IRL, NL, P, S
- 1601 Patienten zu Hause (≥ 65 Jahre) mit ≥ 4 Medikamenten
- Durchschnittlich 7 Medikamente (24 Kombinationen)
- Computerized detection programme
- 46% der Patienten: mindestens 1 Kombination mit potenziell signifikanter Interaktion
 - 47% Risiko einer ADR
 - 53% Verminderung des therapeutischen Effektes

Björkman et al, Ann Pharmacother, 36: 1675-1681, 2002

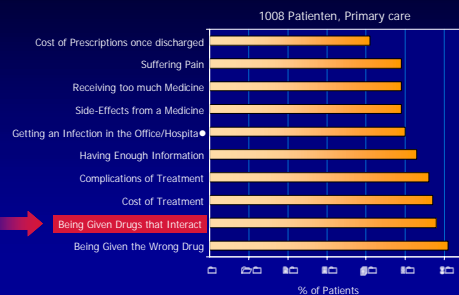
Interaktionen und Hospitalisation

- Jankel et al, Drug Saf, 9: 51-59, 1993 (USA)
 - Analyse von 9 Studien
 - Interaktionen als Grund für Hospitalisation bis 2,8%
- Raschetti et al, J Clin Pharmacol, 54: 959-963, 1999 (I)
 - Besuche in Notfallstation während 1 Jahr: 5497 Patienten
 - ADE 4,3%
 - Interaktionen 3,8% (= 0,2% vom Total)

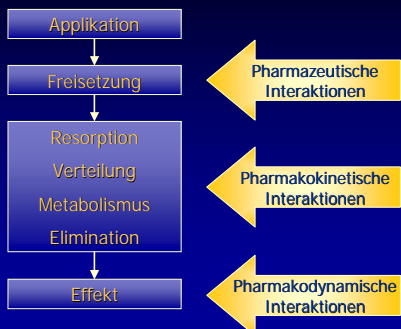
Marktrückzüge wegen Interaktionen

- | | | |
|----------------|--------------|------------|
| • Terfenadin | (Teldane®) | 1998 |
| • Mibefradil | (Posicor®) | 1998 |
| • Astemizol | (Hismanal®) | 1999 |
| • Cisaprid | (Prepulsid®) | 2000 – USA |
| • Cerivastatin | (Lipobay®) | 2001 |

Relevanz bei den Patienten (USA)



Mögliche Interaktionen



Definitionen

Pharmakodynamische Interaktionen

Medikament B potenziert/reduziert den Effekt von Medikament A ohne Konzentrationsveränderung am Wirkort.

Pharmakokinetische Interaktionen

Medikament B potenziert/reduziert den Effekt von Medikament A über eine Konzentrationsveränderung am Wirkort.

Voraussagen von Interaktionen

- ☺ Pharmazeutische oder physikochemische Interaktionen
 - leicht in vitro testbar
- ☺ Pharmakodynamische Interaktionen
 - können aufgrund des Wirkmechanismus vorausgesagt werden; Pharmakologie des einzelnen Medikamentes
- ☹ Pharmakokinetische Interaktionen
 - sehr schwierig vorauszusagen
 - grösste Probleme bietet der mikrosomale Metabolismus in der Leber über CYP 450

Pharma-Flash, 27(2), 5-8, 2000

Pharmazeutische Interaktionen

= Physikochemische Interaktionen, Inkompatibilität

- Phenytoin Fällt aus in Glucose 5%
- Amphotericin B Fällt aus in NaCl 0,9%
- Aminoglycoside Physikochemische Inkompatibilität mit Betalaktamen (Aktivitätsverlust)
- Calcium Bildet Kristalle mit Phosphat

→ Wichtiges Problem v.a. auf der IPS.

Furosemid in Glucose 5%



Midazolam-Ausfällung in der Hahnenbank



Pharmakodynamische Interaktionen

Entgegengesetzter pharmakologischer Effekt (funktioneller Antagonismus)

Beta2-Sympathomimetika (Salbutamol)	↔	Nicht selektive Betablocker (Propranolol)
Cholinergica (Acetylcholinesterase-Inhibitoren)	↔	Medikamente mit anticholinergen Eigenschaften (Neuroleptica)
Dopamin-Agonisten (Levodopa)	↔	Dopamin-Antagonisten (Metoclopramid)

Pharmakodynamische Interaktionen

Vergleichbarer Wirkmechanismus (funktionelle Synergie)

Antikoagulantien (Acenocumarol)	↔	NSAR, Salicylate (Diclofenac, Ibuprofen)
Ethanol	↔	Anti-H1, Psychopharmaka (Clemastin)
MAO-Hemmer (Moclobemid)	↔	SSRI, Tricyclica (Citalopram, Fluoxetin, Sertralin)
Nitrate (ISDN)	↔	Viagra® (Sildenafil)

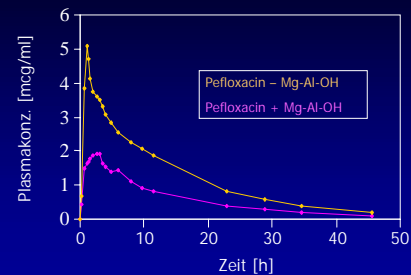
Interaktionen bei der Resorption

Die Interaktionen auf Basis der Resorption verändern die resorbierte Menge und/oder die Resorptionsgeschwindigkeit.

1. Komplexbildung (Polyvalente Kationen)

- Fluorochinolone \leftrightarrow Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+}
Bildung von Chelaten mit signifikanter Verminderung der Resorption
→ Intervall 2 Stunden

Interaktionen bei der Resorption



Jaehde et al, Antimicrob Agents Chemother, 38:1129-1133, 1994

Interaktionen bei der Resorption

2. Unspezifische Bindungen mit dem Medikament (Harze, Ionenaustauscher)

- Cumarine, Digitalisglycoside, Schilddrüsenhormone \leftrightarrow Colestyramin, Colestipol
Signifikante Reduktion der Halbwertszeit $t_{1/2}$
- Tricyclica, Neuroleptica \leftrightarrow polyphenolische Tannine im Schwarztee
Schwerlösliche und schwer resorbierbare Komplexe → verminderte Plasmaspiegel

Interaktionen bei der Resorption

3. Veränderungen des pH

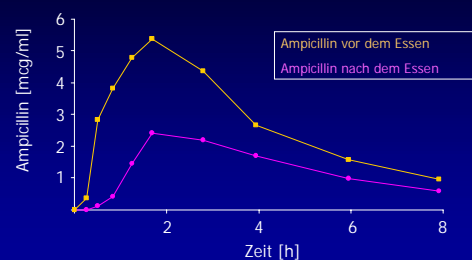
- Ketoconazol, Itraconazol \leftrightarrow Antacida, H_2^- -Antagonisten, Protonenpumpenhemmer
Antifungale Medikamente werden nur bei $\text{pH} < 3,5$ gut resorbiert
→ bei $\text{pH} 6,0$: Bioverfügbarkeit von Ketoconazol ist um 95% reduziert

Interaktionen bei der Resorption

4. Essen

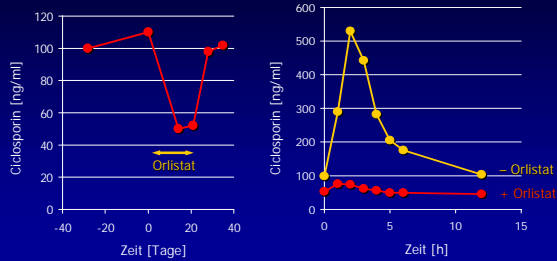
- Captopril, Clemastin, Furosemid, Glibenclamid, Isoniazid, Levothyroxin, Rifampicin \leftrightarrow Essen
Signifikante Reduktion der Resorption → Gabe 30–60 Minuten vor dem Essen
- Albendazol, Cefuroxim, Ciclosporin \leftrightarrow Essen
Stark verbesserte Resorption → Verabreichung während oder sofort nach dem Essen

Interaktionen bei der Resorption



Welling et al, J Pharm Sci, 66: 549-552, 1997

Interaktionen bei der Resorption



Nagele et al, Eur J Clin Pharmacol, 55: 667-669, 1999

Interaktionen bei der Verteilung

Die Interaktionen bei der Verteilung lassen sich durch die Verabreichung einer Substanz, die stark an Transportproteine bindet, überprüfen.

- Proteinbindung >95%
- Reduziertes Verteilungsvolumen
- Enge therapeutische Breite
- Steile Dosis-Wirkungs-Kurve

Enge therapeutische Breite

- Antiarrhythmica
- Aminoglycoside
- Orale Antikoagulantien
- Antikonvulsiva
- Orale Antidiabetica
- Antimykotika
- Antiretrovirale Stoffe
- Zytostatika
- Digitalisglycoside
- Immunsuppressiva
- Lithiumsalze
- Theophyllin

Melmon et al, Clinical Pharmacology, 4ed, Mc Gaw Hill, 2000

Interaktionen bei der Verteilung

Interaktionen, die allein auf der Veränderung des Verteilungsvolumens basieren, sind kaum klinisch relevant.

- Chloralhydrat, Phenytoin, Sulfonamide ↔ orale Antikoagulantien (Acenocoumarol, Phenprocoumon)
Konz. Cumarine ↑ → Blutungen

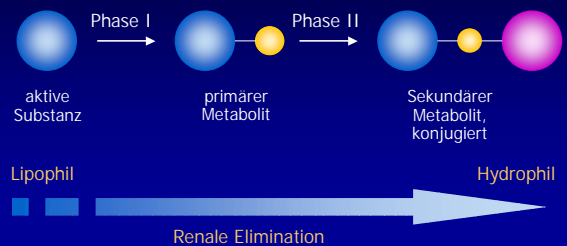
Interaktionen bei der Elimination

Auf Basis der renalen Elimination

- Glomeruläre Filtration
 - Lithium ↔ Diuretica (Toxizität des Lithiums ↑)
- Tubuläre Sekretion
 - Methotrexat ↔ Salicylate (Toxizität von Methotrexat ↑)
 - Digoxin ↔ Amiodaron, Verapamil (Toxizität Digoxin ↑)
- Tubuläre Rückresorption
 - pH Urin ↑ → Elimination der Salicylate, Barbiturate ↑
 - pH Urin ↓ → Opiode ↑

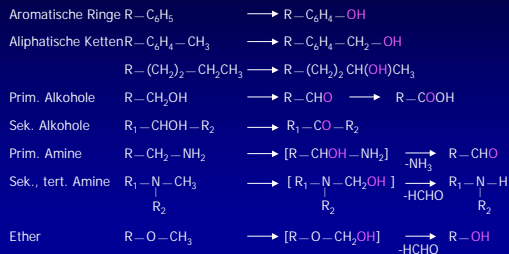
Drug Interaction Facts, 2001

Metabolismus: enzymatische Aspekte



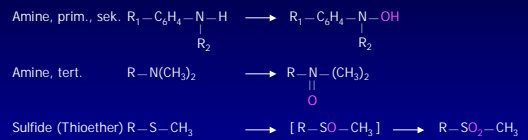
Phase-I-Reaktionen

Oxidationen des C-Atoms



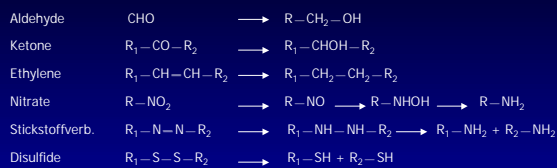
Phase-I-Reaktionen

Oxidation der Etheratome

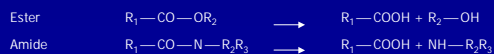


Phase-I-Reaktionen

Reduktionen

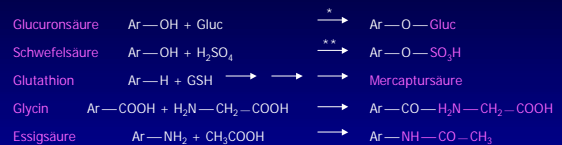


Hydrolyse



Phase-II-Reaktionen

Konjugation



* Glucuronyltransferase, Donator UDPGA

** Sulfokinase, Donator PAPS

Cytochrom P450 (CYP450)

- Besteht aus 400–500 Aminosäuren
- Mediator im oxidativen Prozess
- Nomenklatur:
 - CY = Cytochrom
 - P = Pigment
 - 450 = Peak der UV Absorption
450 nm im Komplex CYP450-CO

Evolution

- Evolution: >1 Milliarde Jahre zurück
- Abwehrmechanismus gegen lipophile Agentien in der Nahrung (Terpene, Alkaloide, Steroide)
- Im Lauf der Zeit hat das System P450 diverse Isoformen gebildet

Expression und Lokalisation

- Expression in diversen Organen:
 - Leber
 - Darm
 - Lungen
 - Nieren
- Intrazelluläre Lokalisation:
 - Mitochondrien (P450 steroidähnliche Stoffe)
 - Endoplasmatisches Retikulum (P450 Xenobiotica)

Nomenklatur

CYP450 **3A4**

Familie

Die erste Nummer bezeichnet die Familie

Unterfamilie

Der folgende Buchstabe bezeichnet die Unterfamilie

Gene

Die zweite Nummer bezeichnet das Gen innerhalb der Untergruppe

Nerbert et al, DNA, 6:1-11, 1987

Klassifikation

Um zu einer Familie zu gehören, braucht das Enzym eine Gleichheit der Aminosäuresequenz von mindestens 40%.

Um zu einer Unterfamilie zu gehören, braucht das Enzym eine Gleichheit der Aminosäuresequenz von mindestens 55%.

Familien, Unterfamilien, Gene

1A1	2A6	3A3	4A9	5	7	11A1	17	19	21A2	27
1A2	2A7	3A4	4B1			11B1				
	2B6	3A5	4F2			11B2				
	2C8	3A7	4F3							
	2C9									
	2C18									
	2C19									
	2D6									
	2E1									
	2F1									

Jahr 2001: 17 Familien, 50 Gene

Brosen et al, Nordic J Psych, 47: 21-26, 1993

Funktionen

Transformation

- Steroide
- Gallensäuren
- Cholesterol
- Prostaglandine

→ Familien 5–27

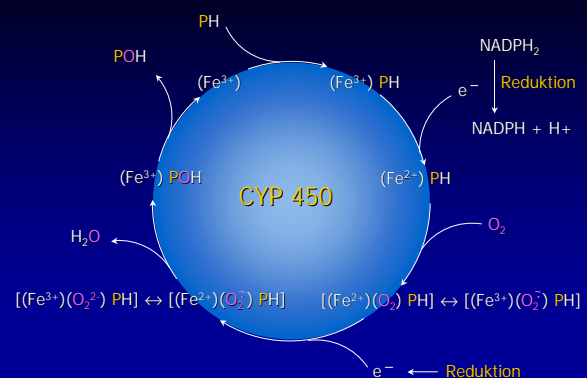
Entgiftung

- Toxine (Nahrung)
- Mutagene
- Carcinogene
- Medikamente

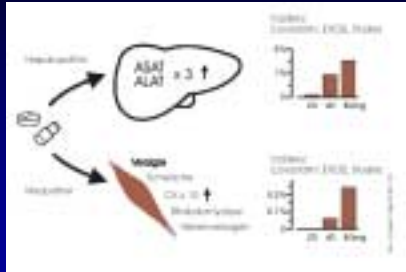
→ Familien 1–4

Bei den Neugeborenen ist das System noch nicht vollständig entwickelt.

Oxidationsmechanismus

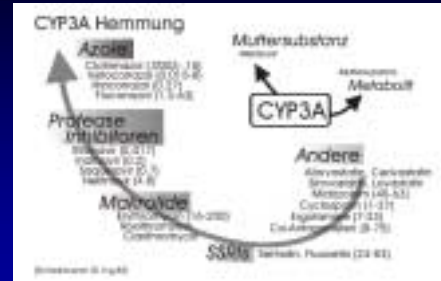


Dosisabhängige Reaktionen



Blum, Am J Cardiol, 73: 3D-11D, 1994

Statine: prinzipielle Interaktionen



Haefeli, Klin Pharmakol und Pharmacoeidpedmiol, Heidelberg, 2001

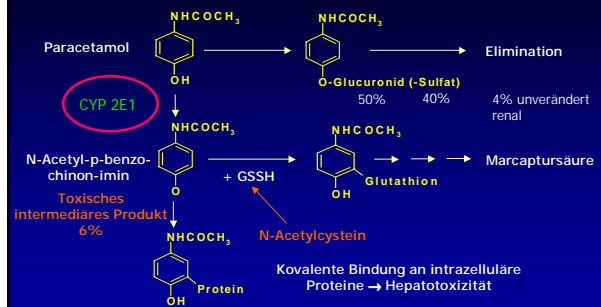
Paracetamol: klinischer Fall

- Frau, 45-jährig
- Trinkt seit Jahren ca. 1 Liter Wein pro Tag
- Seit 5 Tagen Grippe, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, artikulare Schmerzen
- Beginn der Therapie mit Paracetamol 3 x 1000 mg
- Aktuell: Nausea und Erbrechen

Paracetamol	→	Substrat CYP 2E1
Ethanol	→	Induktor CYP 2E1

Magnus et al, Klin Pharmakol USZ, 2002

Metabolismus von Paracetamol



Zed et al, AJHSP, 56: 1081-1092, 1999

Hypericum (Johanniskraut, Saint John's wort): Klinische Fälle

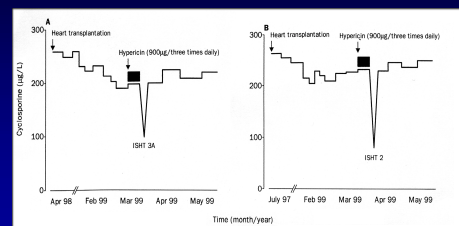
- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Patient, 61 (m) • Status: Herztransplantation vor 11 Monaten • Immunsuppressiva <ul style="list-style-type: none"> - Ciclosporin 2 x 125 mg - Azathioprin 1 x 125 mg - Prednisolon 1 x 7,5 mg • Beginn mit Jarsin 3 x 300 mg | <ul style="list-style-type: none"> • Patient, 63 (m) • Status: Herztransplantation vor 20 Monaten • Immunsuppressiva <ul style="list-style-type: none"> - Ciclosporin 2 x 125 mg - Azathioprin 1 x 125 mg - Prednisolon 1 x 7,5 mg • Beginn mit Jarsin 3 x 300 mg |
|---|---|

Ciclosporin	Substrat CYP 3A4
Hypericum	Induktor CYP 3A4

Ruschitzka et al, Lancet, 355: 1912, 2000

Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort

David Ruschitzka, Hans-Jürgen Grem, Martin Turina, Thomas F. Lüscher, Georg Stettin
THE LANCET • Vol 355 • February 11, 2000



Ruschitzka et al, Lancet, 355: 548-549, 2000

«Pflanzliche» Interaktionen

Johanniskraut
Hypericum perforatum

+ Amitriptylin	Exposition -20%
+ Ciclosporin	Effekt ↓↓↓, Abstoßung
+ Kontrazeptiva	Blutungen
+ Phenprocoumon	Exposition -15%
+ Indinavir	Exposition -57%
+ Midazolam	Bioverfügbarkeit -40%
+ Paroxetin	Serotoninerges Syndrom
+ Sertralin	Serotoninerges Syndrom

Fattinger et al, Ther Rundschau, 59: 292-300, 2002

«Pflanzliche» Interaktionen

Knoblauch
Allium sativum

+ Cumarine (Warfarin)	Hämorrhagierisiko ↑ ^[1]
+ Saquinavir	Plasmakonz. +51% ^[2]

[1] Miller et al, Arch Intern Med, 158: 2200-2211, 1998

[2] Piscitelli et al, Clin Infect Dis, 34: 234-238, 2002

«Pflanzliche» Interaktionen

Echinacea
Echinacea purpurea

+ Immunsuppressiva	Modulationseffekt auf das Immunsystem ^[1] Von einer Verabreichung mit Immunsuppressiva wird abgeraten ^[2]
--------------------	--

[1] Ang Lee et al, JAMA, 286: 208-216, 2001

[2] Fattinger et al, Ther Rundschau, 59: 292-300, 2002

«Pflanzliche» Interaktionen

Ephedra
Ephedra major

+ Sympathomimetika	Sympatomimet. Effekt ↑ ^[1]
+ Cardioaktive Glycoside	Arrhythmogener Effekt der Digitalisderivate ↑ ^[2]

[1] Ang Lee et al, JAMA, 286: 208-216, 2001

[2] Fattinger et al, Ther Rundschau, 59: 292-300, 2002

«Pflanzliche» Interaktionen

Ginkgo
Ginkgo biloba

+ ASS	Störungen der Gerinnung ^[1] Hämorrhagierisiko ↑ ^[2]
+ Antikoagulantien	
+ Aggregationshemmer	
+ Heparin	

[1] Gold et al, Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 4: 29-34, 2001

[2] Fattinger et al, Ther Rundschau, 59: 292-300, 2002

«Pflanzliche» Interaktionen

Ginseng
Panax ginseng

+ Antikoagulantien	Effekt ↓ ^[1]
+ Digoxin	Digoxinspiegel ↑ ^[2]

[1] Janetzky et al, AJHSP, 54: 692-693, 1997

[2] Gold et al, Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 4: 29-34, 2001

«Pflanzliche» Interaktionen

Kawa

Piper methysticum

+ Alkohol + Benzodiazepine + Opioide	Gesteigerter sedativer Effekt auf das ZNS ^[1]
--	--

[1] Almeida et al, Ann Intern Med, 125: 940-941, 1996

«Pflanzliche» Interaktionen

Liquiritia

Glycyrrhiza glabra

+ Corticosteroide + Spironolacton	Prednisonspiegel ↑ ^[1] Effekt des Spironolactons ↓ ^[2]
--------------------------------------	---

[1] Chen et al, Endocrinol Jpn, 38: 167-174, 1991

[2] Miller et al, Arch Intern Med, 158: 2200-2211, 1998

«Pflanzliche» Interaktionen

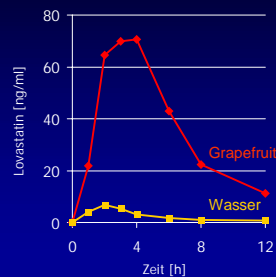
Baldrian

Valeriana officinalis

+ Alkohol + Benzodiazepine + Opioide	Potenziierung des ZNS-Effektes ^[1]
--	---

[1] Ang Lee et al, JAMA, 286: 208-216, 2001

Grapefruitsaft



Study: open, randomized, two-phase, crossover
• 10 Freiwillige
• Tag 1-3: 200ml Wasser oder Grapefruit tid
• Tag 3: 80 mg Lovastatin
• Spiegelmessung nach 1,5 Std.

Grapefruitsaft inhibiert CYP 3A4, erhöht die Bioverfügbarkeit von vielen Medikamenten und verursacht eine «Downregulation» v.a. im enzymatischen System des Darms.

Lowy et al, J Clin Invest, 99: 2545-2553, 1997

Kantola et al, Clin Pharmacol Ther, 63: 397-402, 1998

Interaktionen mit Grapefruitsaft

	Zunahme c_{max}	Zunahme AUC
Simvastatin	1200%	1340%
Felodipin	430%	310%
Diazepam	150%	320%
Saquinavir	100%	100%
Amiodaron	50%	80%
Cisaprid	50%	70%
Ciclosporin A	-	40%

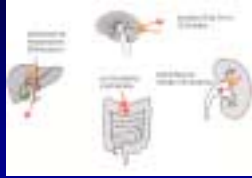
Aktuelle Liste <http://medicine.upui.edu/flockhart/>
* Lijja, Clin Pharmacol Ther, 68: 384-390, 2000

Glycoprotein-P

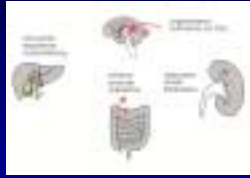
- Wichtiges Transportprotein, welches dem Körper hilft, fremde und potenziell toxische Substanzen zu eliminieren
 - ABC-Transporter, 170 kDa (P-gp)
 - Gen *mdr1*
 - Pumpe in-out → MDR transport protein
- Problem bei den Chemotherapien, geht bis zur Resistenz gegen Zytostatika
 - Verantwortlich für bis zu 50% der Therapieversager
 - Initial-Resistenz auf das Zytostatikum
 - Parallel-Resistenz auf Medikamente, denen der Patient nie ausgesetzt war

Gutmann et al, SAZ, 17: 576-578, 2002

Glycoprotein-P: Lokalisation



Funktion vom Glycoprotein-P intakt



Glycoprotein-P fehlend oder inhibiert

Gutmann et al, SAZ, 17: 576-578, 2002

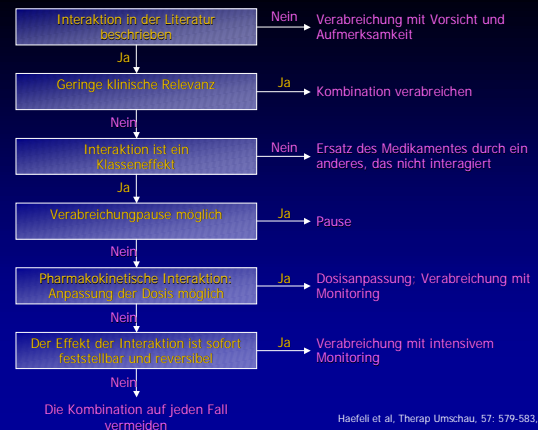
Glycoprotein-P: Substrate

Medikamentklasse	Substrate	Inhibitoren	Induktoren
Zytostatika	Vincalkalide, Anthracycline, Taxol, Etoposid, Vinorelbine	Ciclosporin	Vinorelbine, Doxorubicin
Immunsuppressoren	Ciclosporin, Tacrolimus	Ciclosporin, Valproat	
Antiarrhythmica	Amiodaron, Propafenon, Digoxin	Amiodaron, Chinidin	
Statine	Simvastatin		
Ca-Antagonisten	Verapamil, Nifedipin	Verapamil	
Diuretika	Furosemid		
Antacida	Cimetidin, Ranitidin		
Makrolide	Erythromycin, Clarithromycin	Erythromycin, Clarithromycin	
Asole	Ketoconazol		
Tuberculostatika	Rifampicin		Rifampicin
Antibiotika	Phenytoin		Phenytoin
Antivirale Inhibitoren	Sildenafil, Indinavir, Ritonavir	Ritonavir	
Antihelminthica	Ivermectin		
Antihistaminica	Terfenadin		
Steroide	Ostrogene, Aldosteron, Corticosteroide	Tamoxifen	Dexamethason
Antiemetica	Ondansetron		
Cholinergika	Donepezin		
Schmerzmittel	Cocain		
Antidiarrhoica	Loperamid		
Analgetika	Gewisse Opiate		
Sedativa, Antidepressiva	Misozolam	Misozolam	Hypericum, Nefazodon
Nahrung		Grapsfruchtsaft	

Gutmann et al, SAZ, 17: 576-578, 2002

Glycoprotein-P: praktische Rolle

- Parallele Verabreichung von zwei Medikamenten, die durch GPP transportiert werden → gleiche Regeln wie bei den Cytochromen.
- Einfluss der GPP auf die pharmakokinetischen Parameter:
 - Resorption
 - Organ-Gewebe-Verteilung (Blut–ZNS, Blut–Plazenta, Blut–Retina, Blut–Gonaden, ...)
 - Renale und hepatische Elimination



Haefeli et al, Therap Umschau, 57: 579-583, 2000

Leitlinie für die Verschreibung

Avoid medication errors

Obtain a list of current medications and their doses and check for the following:

- Allergies
- Vitamins or herbal products
- Old medicines discontinued within the past month
- Interactions using a pocket reference or E-programme
- Dependence on any current or discontinued therapy
- Mendelian patterns: ask about family medication sensitivity and preferences

Flockhart et al, Arch Intern Med, 162: 405-412, 2002

Interaktionen im Internet

- Informationen bei diversen Medikamenten
 - www.pharmavista.ch
 - www.gelbe-liste.de
 - www.biam2.org/ordonn.html
 - www.epocrates.com
- Cytochrome, Substrate, Induktoren, Inhibitoren
 - <http://medicine.iupui.edu/flockhart/>
- Spezifische Seiten
 - www.hiv-druginteractions.org

Datenbanken: kritische Punkte

- Aktualität
- Qualität
- Unabhängig von der klinischen Situation und vom Patienten
- Ersetzen das Hirn des Arztes und des Apothekers nicht !!