

## I Arten von Interaktionen

Als **Arzneimittelinteraktion** wird die Veränderung der pharmakologischen Wirkung eines Arzneistoffes durch gleichzeitige Einnahme eines zweiten (Arznei)stoffes bezeichnet. Die Wirkung kann dabei **verstärkt**, **vermindert** oder sogar ganz **aufgehoben** werden.

Interaktionen können zwischen Arzneistoffen, aber auch zwischen Arzneistoffen und **Nahrungs- oder Genussmitteln** bestehen. Beispiele hierfür sind die folgenden Interaktionen:

- mehrwertige Kationen wie Calcium (z. B. in Milchprodukten) mit Bisphosphonaten wie z. B. Alendronsäure (►Karte 88) oder mit Levothyroxin (►Karte 49),
- Grapefruitsaft mit Simvastatin (►Karte 90),
- Zigarettenrauch mit Theophyllin (►Karte 69),
- Tyramin-haltige Nahrungsmittel mit Tranylcypromin (►Karte 4),
- Alkohol mit Insulin (►Karte 10).

Verschiedene Mechanismen können zu Interaktionen führen. Man unterscheidet zwischen „**pharmakokinetischen**“ und „**pharmakodynamischen**“ Interaktionen; beide Arten können gleichzeitig auftreten. Darüber hinaus gibt es „pharmazeutische“ Interaktionen. Dies sind meist physikochemische Inkompatibilitäten, die außerhalb des Organismus bei der Herstellung von Arzneimitteln entstehen, z. B. beim Mischen von Infusions- oder Injektionslösungen. Auf Inkompatibilitäten wird im Interaktionstrainer nicht näher eingegangen. [Mutschler 2020, Verspohl 2011]

**Pharmakokinetische** Interaktionen beeinflussen die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe und treten bei Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion von Arzneistoffen auf, vgl. LADME-Modell (►Kap. II). CYP-

Interaktionen sind Beispiele für pharmakokinetische Interaktionen (►Kap. IV bis VII).

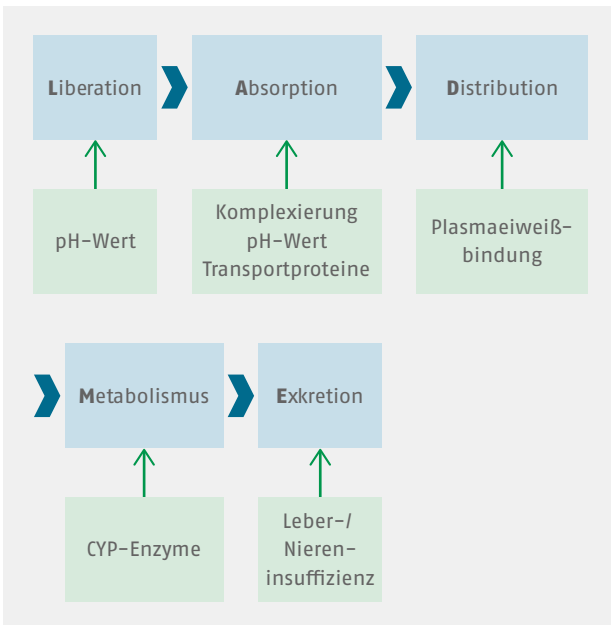
**Pharmakodynamische Interaktionen** entstehen, wenn die Interaktionspartner am gleichen Rezeptor oder Organ wirken. Sind die Effekte dabei synergistisch, verstärken sich additiv Wirkungen aber auch Nebenwirkungen. Sind die Effekte dagegen antagonistisch, resultiert eine Wirkabschwächung. Bei Prodrugs sind die Effekte einer Interaktion genau umgedreht (►Kap. IV, Abb. CYP-IA).

Beispiele häufig auftretender pharmakodynamischer Interaktionen:

- QT-Zeit-Verlängerung, z. B. bei Citalopram und Amitriptylin (►Karte 96 und ►Kap. XII),
- Erhöhte Hyperkaliämie-Gefahr, z. B. Ramipril und Spironolacton (►Karte 72),
- Gefahr des Serotoninsyndroms, z. B. Citalopram und Selegilin, Amitriptylin und Tramadol (►Karten 26 + 83),
- Erhöhung der Herzglykosid-Toxizität bei Kombination von Digoxin mit Schleifendiuretika (►Karte 62) oder Laxanzien (►Karte 66),
- Abschwächung der Wirkung von Antihypertensiva durch NSAR, z. B. Ibuprofen und Ramipril (►Karte 12),
- Beeinflussung des Blutzucker-Spiegels, z. B. Prednisolon und Sitagliptin (►Karte 30),
- erhöhte Blutungsneigung, z. B. Apixaban und Ibuprofen, Rivaroxaban und Sertralin, ASS 100 und Rivaroxaban (►Karten 68, 71 + 80),
- gegenseitige Wirkabschwächung durch Antagonismus, z. B. Levodopa und MCP, Donepezil und Tolterodin (►Karten 28 + 70).

## II LADME-Modell

Das **LADME-Modell** beschreibt die einzelnen Schritte, die für den Verlauf der Konzentration eines Arzneistoffs im Körper ausschlaggebend sind. Jeder dieser einzelnen Schritte kann potenziell durch „äußere Einflüsse“ wie Nahrungsmittel oder Medikamenteneinnahme oder „innere Einflüsse“ wie genetische Variabilitäten verändert werden und damit das „**Plasmakonzentrations-Zeit-Profil**“ des Arzneistoffs beeinflussen. [Müller-Goymann 2022, Jaehde 2017, Voigt 2021]



**Gruppeneffekt: NSAR – Glucocorticoide**

Frau Müller, 65 Jahre, leidet an rheumatoider Arthritis und nimmt schon seit über einem Jahr Ibuprofen und Prednisolon ein.

## Interaktionsmechanismus

Ibuprofen ist ein NSAR, das die Enzyme COX-1 und COX-2 hemmt. Die Hemmung von COX-1 führt u. a. zur verminderten Synthese des gastroprotektiven Prostaglandins PGE<sub>2</sub>. Ein verringerter PGE<sub>2</sub>-Spiegel wiederum resultiert in reduzierter Produktion von protektivem, bicarbonathaltigem Schleim und verstärkter Magensäuresekretion. Auch Glucocorticoide wie Prednisolon können schädigend auf die Magenschleimhaut wirken, da sie durch Hemmung der Zellproliferation in bestimmten Geweben wie z. B. der Magenschleimhaut diese anfälliger für Noxen werden lassen.

Deshalb **erhöht sich** bei Kombination von Ibuprofen und Prednisolon **die gastrointestinale Toxizität**.

Aufgrund gleicher Wirkmechanismen innerhalb der Arzneistoffgruppen der oralen Glucocorticoide bzw. der NSAR liegt bei dieser Interaktion ein Gruppeneffekt vor. [Aktories 2022, FI Ibuprofen AbZ 2021, FI Prednisolon Jenapharm® 2021, Masclee 2014]

- Glucocorticoide: Dexamethason, Prednison, Prednisolon u. a.
- NSAR: Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen u. a.

## Patientenrelevante Folgen der Interaktion, klinische Relevanz und Datenlage

Kombinationen von NSAR und Glucocorticoiden steigern das Risiko gastrointestinaler Komplikationen, das jeweils bereits bei einer Monotherapie besteht. Dies kann zu **gastro-intestinalen Blutungen** und **Ulzerationen** mit eventuellen **Perforationen** führen. Außerdem ist bei bereits vorhandenem Ulkus eine verzögerte

Abheilung durch die antiproliferative Wirkung der Glucocorticoide möglich.

Um die Relevanz der Interaktion zu beurteilen, sollten folgende Risikofaktoren abgeklärt werden: Nierenfunktionsstörung, höheres Alter, hohe Dosis, lange Therapiedauer, Vorliegen eines Ulkus, gleichzeitige Anwendung weiterer Arzneimittel mit ulzerogenem Potenzial, z. B. Antikoagulanzen. [FI Ibuprofen AbZ 2021, FI Prednisolon Jenapharm® 2021, Masclee 2014]



## Mögliches Vorgehen in der Praxis

Sie weisen Frau Müller darauf hin, dass sie bei andauernden Beschwerden wie Magenschmerzen, Reflux, Übelkeit oder Blut im Stuhl mit ihrem Arzt Kontakt aufnehmen sollte.

Außerdem halten Sie Rücksprache mit Frau Müllers Hausarzt. Da Sie von einem hohen Risiko für Ulzerationen bei Frau Müller ausgehen, schlagen Sie dem behandelnden Arzt die zusätzliche Verordnung eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) vor. In der Therapie der rheumatoiden Arthritis sind NSAR laut Leitlinien nur zur kurzzeitigen Symptomlinderung indiziert. Die Langzeitanwendung von

Ibuprofen und Prednisolon sollte möglichst vermieden werden. Stattdessen werden in der Basistherapie im ersten Schritt DMARDs wie MTX eingesetzt. Auch dies besprechen Sie mit dem Arzt, der Frau Müller daraufhin zu einem Rheumatologen überweist.

In der Regel ist eine kurzzeitige Kombination von NSAR und Glucocorticoiden, gemeinsam mit einem PPI, problemlos möglich. Solange keine weiteren Risikofaktoren vorliegen, könnte auf die Rücksprache mit dem Arzt verzichtet werden. [DGRh 2019]

**Gruppeneffekt: Insulin – Betablocker**

Frau Maria Riedel, eine 72-jährige Stammkundin, löst heute bei Ihnen ein Rezept über Propranolol, einen Betablocker, ein. Aus der Kundenkartei wissen Sie, dass die Patientin seit einigen Jahren Insulin anwendet.



## Interaktionsmechanismus

Hypoglykämien sind die häufigste Nebenwirkung der Insulintherapie. Zur Interaktion mit Beta-blockern kommt es, da diese **Hypoglykämien verstärken und verlängern** sowie zu einer **Verschleierung der Symptome** führen können. Bei stark erniedrigten Blutzuckerwerten setzt der Körper als Gegenregulation u. a. Adrenalin frei. Betablocker hemmen die Wirkung adrenerger Substanzen an den  $\beta$ -Rezeptoren und maskieren dadurch Hypoglykämie-Warnsymptome wie Tremor und Tachykardie. Beides sind prominente adrenerg vermittelte Symptome von Hypoglykämien.

Die bei Hypoglykämien kompensatorisch ausgelöste Glykogenolyse in der Leber wird vor allem über  $\beta_2$ -Rezeptoren vermittelt. Deshalb ist die Interaktionsgefahr bei nichtselektiven Betablockern wie Propranolol oder Sotalol höher als bei selektiven Betablockern. [FI Dociton® 2019, FI Lantus® 2020, Mutschler 2020, Popp 1984, Shorr 1997]

## Patientenrelevante Folgen der Interaktion, klinische Relevanz und Datenlage

Schwere Hypoglykämien unter Insulin sind möglich und können u. a. zu Krampfanfällen und Koma führen. Daher gilt es, zusätzliche Risikofaktoren, die das Auftreten von Hypoglykämien begünstigen oder deren Wahrnehmung verschlechtern, zu minimieren.

**Risikofaktoren** sind z. B. hohes Alter (Gefahr von Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen), Stress sowie Therapie mit Hypnotika, da Letztere ebenfalls hypoglykämische Symptome maskieren.

In vielen Fällen, insbesondere bei einigen kardialen Erkrankungen, kann auf den Einsatz von Beta-blockern nicht verzichtet werden. Deshalb sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Insulin nicht prinzipiell die Verwendung dieser Substanzklasse in

Frage gestellt werden, wohl aber die Auswahl des Wirkstoffes.  $\beta_1$ -selektive Betablocker wie Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol sollten gegenüber den nichtselektiven Präparaten den Vorzug erhalten. Zu beachten ist allerdings, dass die Selektivität bei hohen Dosierungen abnimmt. In jedem Fall sind die Blutzuckerspiegel engmaschig zu kontrollieren. Da Augentropfen z. T. resorbiert werden und keinem First-Pass-Effekt unterliegen, kann sich die Interaktion mit Insulin auch bei Beta-blocker-haltigen Augentropfen auswirken.

Patienten, die Insuline und Betablocker anwenden, sollten auf die Verschleierung der adrenergen Hypoglykämie-Symptome hingewiesen werden. Cholinerg vermittelte Symptome wie Heißhunger und Schwitzen treten auch unter Therapie mit Betablockern auf, oft sogar verstärkt. [Aktories 2022, Hinneburg 2012, Mutschler 2020, Shorr 1997]



### Mögliches Vorgehen in der Praxis

Auf Nachfrage erfahren Sie von der Patientin, dass Propranolol zur Behandlung ihrer Herzinsuffizienz vorgesehen ist. Sie denken, dass die Auswahl eines  $\beta_1$ -selektiven Betablockers für Frau Riedel in diesem Fall besser geeignet ist und kontaktieren ihren Arzt. Als Therapiealternative schlagen Sie

Bisoprolol vor, einen kardioselektiven Betablocker, der zur Therapie der Herzinsuffizienz auch bei geriatrischen Patienten gut geeignet ist.

Der Arzt nimmt Ihren Vorschlag an. Frau Müller ist dankbar für Ihre Intervention. Sie ist sehr gewissenhaft, misst häufig ihre Blutzuckerwerte und hat große Angst vor Unterzuckerung. Daher ist sie froh, dass Sie die Interaktion bemerkt haben.



Herr Gerd Singer, 56 Jahre alt, nimmt seit einiger Zeit Azathioprin bei Morbus Crohn ein. Nun möchte er ein Rezept über Allopurinol einlösen, das neu verordnet wurde.

## Interaktionsmechanismus

Allopurinol ist ein Urikostatikum und wird zur Prophylaxe von Gichtanfällen zur Reduzierung der Harnsäurewerte eingesetzt. Es hemmt das Enzym **Xanthinoxidase**, das den Abbau von Purinen zu Harnsäure katalysiert. Dadurch wird der Harnsäurespiegel gesenkt.

Azathioprin ist ein immunsuppressiv wirkender Antimetabolit, der u. a. bei rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn zum Einsatz kommt. Als Prodrug

wird es zunächst zu seinem aktiven Metaboliten **6-Mercaptopurin** verstoffwechselt, der dann u. a. über das Enzym Xanthinoxidase abgebaut wird.

Da Allopurinol die Xanthinoxidase hemmt, wird auch der Abbau von 6-Mercaptopurin vermindert. Dadurch kommt es zu einer **Anreicherung** des aktivierten Antimetaboliten und infolgedessen zu vermehrten Nebenwirkungen und **erhöhter Toxizität**. [FI Allopurinol-ratiopharm 2021, FI Azathioprin-hexal 2021, FI Puri-Nethol® 2022, Min 2014, Mutschler 2020]

## Patientenrelevante Folgen der Interaktion, klinische Relevanz und Datenlage

Bei gleichzeitiger Anwendung von Allopurinol mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin muss laut Fachinformationen die Dosis des Antimetaboliten **auf 25%** der Normaldosis gesenkt werden. Aufgrund myelotoxischer (knochenmarkschädigender) und hepatotoxischer Eigenschaften von Azathioprin muss eine Blutbildüberwachung sowie eine Kontrolle der Leberwerte durchgeführt werden.

Auch bei dem neueren Xanthinoxidase-Hemmer Febuxostat wird von dieser Wechselwirkung mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin ausgegangen

und von einer gemeinsamen Anwendung abgeraten. Bei zwingend notwendiger Gabe muss hier die Dosis des Antimetaboliten auf wenigstens 20% der vorherigen Dosis reduziert werden. Eine weitere Dosisanpassung sollte anhand der Wirkung sowie möglicher Toxizität erfolgen. Eine engmaschige Überwachung der hämatologischen Parameter ist erforderlich.

Der Patient muss bei Beginn einer Azathioprin-Therapie auf Anzeichen einer Myelotoxizität, wie **Ulzera im Rachenraum, Fieber, Infektionen** oder **Blutergüsse**, geschult werden und bei Auftreten sofort einen Arzt kontaktieren. [FI Adenuric 2022, FI Azathioprin-hexal 2021, FI Puri-Nethol® 2022]



### **Mögliches Vorgehen in der Praxis**

Sie klären den Patienten über die Wechselwirkung auf und informieren den behandelnden Arzt über die Arzneimittelwechselwirkung.

Unter Umständen muss der Patient, wenn weniger als ein Gichtanfall/Jahr stattgefunden hat, kein Urikostatikum erhalten. Bei isolierter, asymptomatischer Harnsäure-Erhöhung ist ebenfalls keine Indikation zur Therapie mit Allopurinol gegeben. [DEGAM S2e-Leitlinie 2020]



### Gruppeneffekt: MAO-Hemmer – Tyramin

Ein jüngerer Herr berichtet Ihnen von immer wiederkehrenden Kopfschmerzen, Übelkeit und erhöhtem Blutdruck. Auf Nachfrage nach seiner aktuellen Medikation erzählt er Ihnen, dass er vor einigen Wochen neu auf Tranlycypromin als Antidepressivum eingestellt wurde.



## Interaktionsmechanismus

Tranlylcypromin ist ein irreversibler, unselektiver Hemmer der Monoaminoxidasen-(MAO-) A und B. Durch die Hemmung der Monoamin-abbauenden Enzyme kommt es zu einer **vermehrten Bereitstellung** von Serotonin, Dopamin und **Noradrenalin** im synaptischen Spalt. Auf der Erhöhung u. a. der Serotoninkonzentration beruht der therapeutische Effekt von Tranlylcypromin bei depressiven Störungen.

Monoaminoxidasen katalysieren nicht nur den Abbau von endogenen Monoaminen, sondern auch von dem aus der Nahrung aufgenommenen Tyramin. Dieses wirkt als indirektes

Sympathomimetikum und führt zu einer **Freisetzung von Noradrenalin** aus adrenergen Neuronen.

Im Normalfall beeinflusst über die Nahrung aufgenommenes Tyramin das noradrenerge System nur wenig und führt nicht zu Komplikationen, da es sehr schnell hauptsächlich durch MAO-A in Darm und Leber verstoffwechselt wird.

Durch die Gabe eines irreversiblen MAO-Hemmers kann Tyramin nicht mehr abgebaut werden und es kann durch einen verstärkten systemischen noradrenergen Tonus zu einer hypertensiven Krise kommen. [FI Jatrosom® 2021, Merriman 1999, Mutschler 2020, label Zelapar 2021]

## Patientenrelevante Folgen der Interaktion, klinische Relevanz und Datenlage

Da Tranylcypromin ein irreversibler Hemmstoff der Monoaminoxidasen ist, hält die Wirkung auf die Enzymaktivität deutlich länger an (drei bis fünf Tage), als die Eliminationskinetik (HWZ 2,5 Stunden) des Wirkstoffes vermuten lässt.

Aus diesem Grund ist der Konsum von tyraminreicher Nahrung während sowie bis 14 Tage nach Beendigung der Therapie mit Tranylcypromin kontraindiziert. Entsprechend muss eine tyraminarme Diät eingehalten und auf viele Lebensmittel z. B. auf gereiften Käse, Salami, Rotwein und Bitterschokolade verzichtet werden.

Moclobemid, ein selektiver und reversibler MAO-A-Hemmer gilt als risikoärmer, wahrscheinlich, da Moclobemid aus seiner Bindung an MAO-A verdrängt werden kann. Auf große Mengen tyraminreicher Kost sollte dennoch auch hier verzichtet werden.

Selektive MAO-B-Hemmer (Rasagilin, Selegilin) werden in der Parkinsontherapie eingesetzt und gelten innerhalb ihrer empfohlenen Tagesdosen als unproblematisch bezüglich tyraminreicher Nahrung. Bei Überdosierung (z. B. auch durch Interaktionen möglich) verlieren sie allerdings ihre Selektivität.

Eine aus der Noradrenalinakkumulation resultierende hypertensive Krise kann schnell in einen hypertensiven Notfall übergehen, u. a. charakterisiert durch Sehstörungen, Brustschmerz, Luftnot und Bewusstseinsstörungen.

Entsprechend stellt ein Nichteinhalten der vorgeschriebenen diätetischen Maßnahmen eine Kontraindikation für die Therapie mit Tranylcypromin dar. [FI Jatrosom® 2021, NVL Depression 2022, Rees 2010, Mutschler 2020, FI Azilect 2021, FI Selegilin Stadapharm 2016]



### Mögliches Vorgehen in der Praxis

Sie fragen Ihren Kunden, ob er von seinem behandelnden Arzt über die Notwendigkeit einer diätetischen Maßnahme unter der Therapie mit Tranlylcypromin aufgeklärt wurde und ob er sich an diese Auflagen halte.

Daraufhin bestätigt Ihr Kunde, einen Diätplan erhalten zu haben und auch in einem Gespräch aufgeklärt worden zu sein, sich aber nicht immer vollumfänglich an die Vorgaben zu halten.

Sie erklären ihm die Wichtigkeit der Einhaltung seines Ernährungsplans und bieten ihm an noch einmal die diätetischen Maßnahmen mit ihm zu besprechen.

Der Patient sollte sich in jedem Fall zur Überprüfung der Therapie und Blutdruckmessung ggf. mit 24-Stunden Profil, bei seinem behandelnden Arzt vorstellen.

**Gruppeneffekt: ACE-Hemmer – Allopurinol**

Der 70-jährige Helmut Maier ist treuer Stammkunde in Ihrer Apotheke. Allopurinol nimmt der Patient seit ca. vier Wochen ein, wobei ihm der Arzneistoff nach einem akuten Gichtanfall neu verordnet wurde. Aus der Kundendatei geht hervor, dass Herr Maier seit mehreren Jahren Enalapril erhält.

## Interaktionsmechanismus

Gemeinsame Anwendung von Allopurinol und ACE-Hemmern kann **immunologische Reaktionen** wie Anaphylaxie oder schwere Hautreaktionen hervorrufen. Es besteht eine erhöhte Gefahr für Veränderungen im Blutbild wie z. B. Leukopenie/ Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie.

Der Mechanismus der Interaktion ist nicht vollständig geklärt. Da die Wirkstoffe auch in Mono-

therapie zu immunologischen Reaktionen führen können, wird eine **Addition der Risiken** (Synergismus) vermutet.

Da alle ACE-Hemmer dieses immunologische Nebenwirkungs-Profil aufweisen, ist davon auszugehen, dass die Wechselwirkung mit Allopurinol ein Gruppeneffekt aller ACE-Hemmer ist. [FI Xanef® 2021, FI Zyloric® 2015]

## Patientenrelevante Folgen der Interaktion, klinische Relevanz und Datenlage

Anfangs zeigen sich meist grippeartige, unspezifische Allgemeinsymptome mit Temperaturerhöhung und Eosinophilie. Im Anschluss können Hauterscheinungen auftreten. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen unter Allopurinol sind u. a. makulopapulöser Hautausschlag, DRESS (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen), SJS (Stevens-Johnson-Syndrom) und TEN (toxisch epidermale Nekrolyse). Laut EuroSCAR-Studie ist Allopurinol der häufigste Auslöser für Medikamenten-induziertes Auftreten von SJS und TEN. Diese beiden Hauterkrankungen treten selten auf, können aber tödlich enden.

Die Gefahr **immunologischer (Haut-)Reaktionen** steigt unter der Kombination von Allopurinol mit ACE-Hemmern. Es gibt Berichte über das Auftreten eines SJS und über die Entstehung von Anaphylaxien, die nach gemeinsamer Anwendung

von Allopurinol mit Captopril bzw. Enalapril zu Koronarspasmen und Herzinfarkt führten.

Allerdings beruhen diese Berichte nur auf einigen wenigen Fällen. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle verläuft die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Allopurinol unproblematisch. ACE-Hemmer spielen u. a. eine wichtige Rolle in der Therapie der Herzinsuffizienz; Allopurinol bei der Behandlung der Hyperurikämie bzw. Gicht. Deshalb sollten Patienten aufgrund der Interaktion **nicht verunsichert** werden, um die Adhärenz nicht zu gefährden.

Vor allem zu Beginn der Kombinationstherapie sowie bei **Nierenfunktionsstörungen** muss auf Anzeichen von UAW geachtet werden. Allgemein sind regelmäßige Kontrollen insbesondere der Leukozyten und der Nierenfunktion angezeigt. Patienten sollten über initiale Symptome von SJS/TEN, z. B. Fieber und akut auftretende Hautausschläge, aufgeklärt werden. [Ahmad 1995, FI Xanef® 2021, FI Zyloric® 2015, Foong 2009, Pennell 1984]



### Mögliches Vorgehen in der Praxis

Ihr Kunde nimmt Enalapril seit längerer Zeit bei guter Verträglichkeit ein. Allopurinol wurde erst kürzlich in der 100 mg-Dosierung angesetzt, nun soll Herr Maier die Dosierung auf 300 mg täglich steigern.

Sie wissen, dass in einigen Fällen immunologische Reaktionen kurz nach Beginn der Kombinationstherapie aufgetreten sind, die Wahrscheinlichkeit

für Komplikationen aber sehr gering ist. Deshalb erachten Sie eine Rücksprache mit dem verordnenden Arzt in diesem Fall als nicht erforderlich.

Sie raten dem Patienten aber, vor allem in den nächsten Wochen auf Anzeichen von Infektionszeichen wie Fieber oder Hautausschlägen zu achten. Treten entsprechende Anzeichen auf, sollte der Patient seinen Arzt kontaktieren.