

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Medikamenteninteraktionen in der
Gastroenterologie**

Storka A, Pleiner J

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2008; 6 (4), 21-25

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Medikamenteninteraktionen in der Gastroenterologie

A. Storcka, J. Pleiner

Kurzfassung: Arzneimittelinteraktionen können in allen Bereichen der Medizin, so auch in der Gastroenterologie auftreten und zu unerwünschten Wirkungen führen. Medikamentenwechselwirkungen können auf allen Ebenen der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik stattfinden, wobei vor allem der CYP-Enzym-abhängige Metabolismus von besonderer Bedeutung ist.

Vor allem bei Medikamenten mit einer geringen therapeutischen Breite kann es zu klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen kommen. Aber auch bei der Anwendung der als sicher postulierten Protonenpumpenhemmer kann es unter Umständen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln kommen. Die gefährlichste Wechsel-

wirkung wurde mit oralen Antikoagulantien beobachtet.

Obwohl Arzneimittelinteraktionen relativ häufig auftreten, sind klinisch bedeutsame Interaktionen selten und zumeist durch eine Dosisreduktion oder einen Wechsel auf ein anderes Medikament beherrschbar.

Abstract: Drug Interactions in the Field of Gastroenterology. Drug interactions are seen in all areas of medicine, therefore also in the field of gastroenterology, and can lead to unwanted side effects. Interactions can take place on all pharmacodynamic and pharmacokinetic levels, with

the CYP enzyme-dependent metabolism seeming to play a key role.

Drugs with a low therapeutic index are more likely to be the target of clinically relevant interactions. However, also the use of the presumably safe proton pump inhibitors may lead to interactions with other drugs, the most dangerous being interactions between proton pump inhibitors and oral anticoagulants.

Although the incidence of drug interactions is quite frequent, clinically relevant interactions are rare and can be managed by dose reduction or by replacing one of the possibly interacting drugs.

J Gastroenterol Hepatol Erkr 2008; 6 (4): 21–25.

■ Einleitung

Interaktionen zwischen Arzneimitteln kommen in allen Bereichen der Medizin vor, in denen Medikamente verwendet werden, so natürlich auch in der Gastroenterologie. Sie können zu (schwerwiegenden) unerwünschten Wirkungen und auch zu Non-compliance der Patienten führen. Das rechtzeitige Erkennen von möglichen Interaktionen und Risikosituationen ist daher für den behandelnden Arzt sicherlich sehr wichtig.

Andererseits gibt es eine unüberschaubare Flut von Informationen über mögliche Interaktionen, wobei deren klinische Bewertung auch eine nicht zu unterschätzende Herausforderung darstellt.

Eine sehr wichtige Rolle bei der Entstehung von Medikamenteninteraktionen dürfte die Anzahl der eingenommenen Medikamente spielen. Das Interaktionsrisiko beträgt bei Einnahme von 2 Arzneimitteln im Durchschnitt 13 %, bei 4 Arzneimitteln 38 % und bei 7 Arzneimitteln sind es sogar 82 % [1]. Umgekehrt könnte wahrscheinlich bereits das Weglassen von einem Medikament einige Arzneimittelinteraktionen verhindern. Vor allem bei älteren Menschen, die zumeist eine Vielzahl an unterschiedlichen Medikamenten einnehmen, kommt es altersbedingt zu Veränderungen im Metabolismus, wodurch eine genaue Abschätzung der Pharmakokinetik und -dynamik von Medikamenten in diesem Patientenkollektiv noch schwieriger ist. So hat sich gezeigt, dass bei 56 % der Patienten zwischen 70 und 103 Jahren unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten, wovon etwa 4–22 % auf Interaktionen zurückzuführen sind [2].

■ Grundlagen der Arzneimittelinteraktionen

Abhängig vom Mechanismus werden pharmakodynamische von pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen unterschieden

Aus der Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Johannes Pleiner, Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: johannes.pleiner@meduniwien.ac.at

(Abb. 1). Während pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen meist durch Wechselwirkungen (synergistische und/oder antagonistische Effekte) am Rezeptor entstehen, wird bei pharmakokinetischen Interaktionen der Spiegel eines Medikaments von einem anderen Medikament verändert.

Prinzipiell treten daher klinisch relevante Interaktionen von Arzneimitteln häufiger bei Medikamenten mit einer geringeren therapeutischen Breite auf.

Pharmakodynamische Interaktionen

Pharmakodynamische Interaktionen kann man erwarten, wenn zwei gleichzeitig verabreichte Wirkstoffe an dem gleichen Rezeptor, an einem Erfolgsorgan oder in einem Regelkreis synergistisch oder antagonistisch wirken. Diese Interaktionen lassen sich bei bekannten Wirkungsmechanismen bzw. Angriffspunkten der Arzneistoffe in der Regel gut abschätzen. Manchmal nutzt man diese deshalb auch bewusst zur Therapie, wie z. B. bei der Kombinationstherapie der Hypertonie, des Diabetes mellitus, von Infektionskrankheiten oder bei Narkoseverfahren. Andererseits sind auch negative Auswirkungen zu beobach-

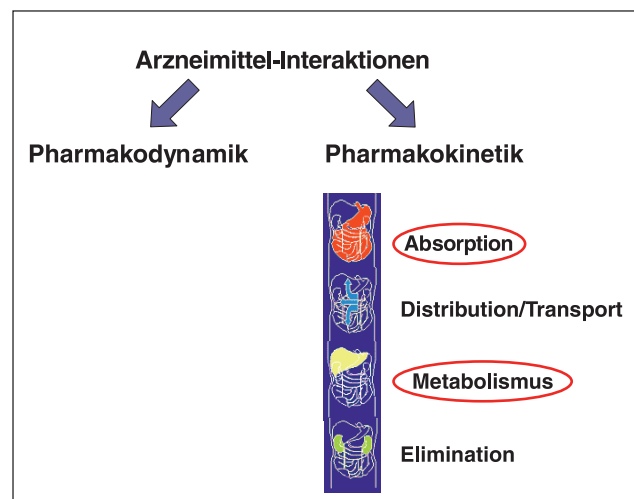


Abbildung 1: Schematische Darstellung der möglichen Ebenen von Arzneimittelinteraktionen.

ten: So können Diuretika beispielsweise eine Hypokaliämie induzieren, welche zu einer (toxischen) Wirkungsverstärkung von Digitalispräparaten führen kann [2].

Pharmakokinetische Interaktionen

Häufiger und leider oft nicht leicht vorhersehbar sind pharmakokinetische Wechselwirkungen; sie können auf allen Stufen von der Absorption bis zur Elimination eines Medikaments vorkommen.

Absorption

Interaktionen auf dem Level der Absorption kommen oft bei Medikamenten vor, die in der Gastroenterologie eingesetzt werden. Dies kann einerseits durch Änderungen des pH-Werts im oberen Gastrointestinaltrakt (Protonenpumpenhemmer) oder durch Beeinflussung der Dauer der Darmpassage (Prokinetika, z. B. Metoclopramid) erfolgen. Weiters können Arzneimittel andere Arzneimittel adsorbieren und damit die Resorption verändern (aluminium- und magnesiumhaltige Antacida).

Transport/Distribution

Ein wichtiges membrangebundenes Transportsystem, das an der apikalen Seite von Enterozyten und auch in anderen Geweben (z. B. Blut-Hirn-Schranke, Niere, Leber) vorkommt, stellt das P-Glycoprotein (PGP) dar. Es gehört zur Familie der ATP-Binding-Cassette-Proteine und ist ein Produkt des Multi Drug Resistance 1- (MDR1-) Gens. Das PGP-Transportsystem ist auch an der Verteilung und dem Transport von Medikamenten beteiligt. Viele Substrate, Hemmer und Induktoren dieses Transportsystems sind bekannt und beinhalten Digoxin, Cimetidin, Tacrolimus, Nifedipin, Ketokonazol und Amitriptylin [3]. So haben In-vitro-Untersuchungen gezeigt, dass Protonenpumpenhemmer in einem unterschiedlichen Ausmaß mit PGP interagieren und sowohl als Substrate als auch als Hemmer fungieren können. Omeprazol, Lansoprazol und Pantoprazol reduzierten z. B. den PGP-medierten Efflux von Digoxin um ca. 50 % [4].

Metabolisierung

Am häufigsten basieren Arzneimittelinteraktionen jedoch auf der Ebene der Metabolisierung, in deren Zentrum das Cytochrom-P₄₅₀-Enzym (CYP) steht. Beim Menschen sind bisher ca. 70 unterschiedliche CYP-Gene identifiziert worden, die in 18 Familien und 43 Subfamilien eingeteilt werden. Für den Arzneimittelstoffwechsel sind 12 Isoformen relevant, die zu 7 Subfamilien der Genfamilien 1, 2 und 3 gehören. Ein Medikament kann jedoch über mehrere CYP-Isoenzyme gleichzeitig oder hintereinander metabolisiert werden. Für 60 % der Metabolisierung von Medikamenten überhaupt und für 90 % der Oxidationen sind 6 Subfamilien von Bedeutung: CYP3A, CYP2D, CYP1A, CYP2B, CYP2C und CYP2E [5, 6]. Die CYP-Isoenzyme kommen ubiquitär, wie z. B. in den Enterozyten, im Gehirn und in der Niere vor. Die Leber ist jedoch, mit 90–95 % des Gesamtzytanteils, das Organ mit dem höchsten CYP-Gehalt. Mit ca. 30 % ist CYP3A4 der wichtigste Vertreter, und 60 % der therapeutisch eingesetzten Arzneimittel sind Substrate dieser Enzymisoform. In der Expression von

CYP-Isoformen gibt es interindividuelle Unterschiede, die z. T. auf genetischen Polymorphismen beruhen (CYP2B6, CYP2C19 und CYP2D6). Weiters spielt auch das Alter eine wichtige Rolle, da die Aktivität und damit die Kapazität des CYP-Systems im Alter abnimmt. Dies erklärt auch die interindividuellen Unterschiede in der Eliminationsgeschwindigkeit.

Arzneimittel können über das CYP-System als Substrat metabolisiert werden, oder sie können es induzieren oder auch hemmen und somit die Plasmakonzentrationen von anderen Arzneimitteln beeinflussen. Dabei kann ein Substrat auch gleichzeitig ein Hemmer oder Induktor sein. Eine Enzymhemmung geht meist rascher (Tage) als eine Induktion (Wochen), bei der erst ein neues Enzym gebildet werden muss (Abb. 2) [7].

■ Spezielle Interaktionen in der Gastroenterologie

Thiopurine

Azathioprin (AZA) und 6-Mercaptopurin (6-MP) werden häufig zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, malignen und rheumatologischen Erkrankungen sowie nach Organtransplantationen zur Immunsuppression eingesetzt. Sie weisen einen geringen therapeutischen Index auf. Die bekanntermaßen gefährlichste unerwünschte Wirkung ist die Myelosuppression. AZA und 6-MP werden über die Thiopurin-Methyltransferase metabolisiert (Abb. 3).

Aminosalicyl-Präparate wie Sulfasalazin und in geringerem Maße auch 5-Aminosalicylat führen in vitro zu einer Hemmung der Thiopurin-Methyltransferase und klinisch ist eine signifi-

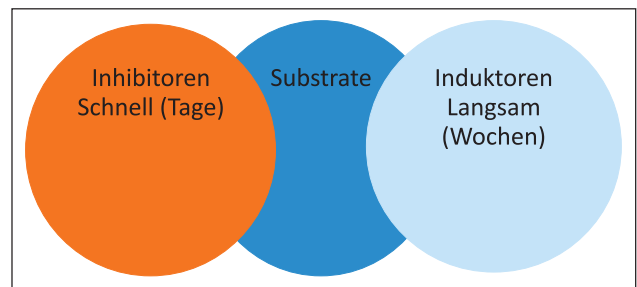


Abbildung 2: Überblick über die Wirkung von Substraten auf die Enzyme und über die Wirkungsdauer.

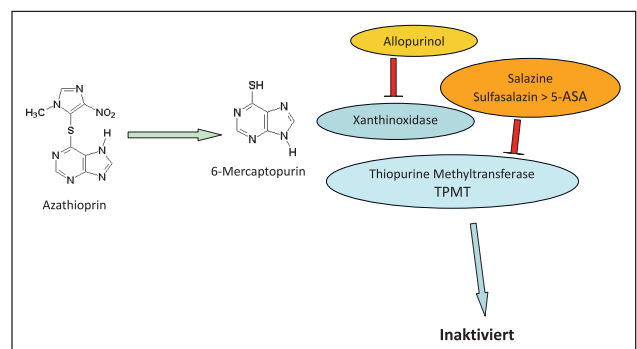


Abbildung 3: Darstellung der Wechselwirkung von Allopurinol und Sulfasalazin mit dem Metabolismus von 6-Mercaptopurin und Azathioprin.

kante pharmakokinetische Interaktion mit Olsalazin beschrieben worden. In klinischen Studien bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die unter einer Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin standen und zusätzlich Aminosalicylat erhielten, kam es zu einer Hemmung der Leukozytenproliferation. Dies resultierte in einem gehäuften Auftreten von Leukopenien. In dieser Studie führten sowohl Mesalazin als auch Sulfasalazin zu milden bis mäßigen Leukopenien [8–10].

Weiters soll eine zusätzliche Gabe von Allopurinol vermieden werden, da es den First-pass-Metabolismus des aktiven 6-Mercaptopurins durch die Xanthinoxidase deutlich hemmt. In weiterer Folge steigt die orale Bioverfügbarkeit von AZA unter Allopurinol um den Faktor 5 an und kann zu schwerwiegenden Panzytopenien führen [11–13].

Protonenpumpenhemmer

Protonenpumpenhemmer (PPI) gehören zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. Sie zeichnen sich v. a. dadurch aus, dass sie als wirksame und v. a. auch sichere Arzneimittel gelten. Der gemeinsame spezifische Angriffspunkt ist bekanntlich die H⁺/K⁺-Adenosin-Triphosphatase (ATPase, Protonenpumpe), die an der luminalen Seite der Parietalzellen in der Magenschleimhaut lokalisiert ist [14]. PPI stellen die bevorzugten Medikamente in der Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung, peptischer Ulzera und des Zollinger-Ellison-Syndroms dar [15]. Zusätzlich haben sie auch ihren Stellenwert in der Prophylaxe von Stress- und durch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) induzierten peptischen Ulzera [16, 17].

Pharmakokinetische Interaktionen von PPI auf der Ebene der Absorption

Alle PPI erhöhen den pH-Wert im Magen von Basis-pH-Werten von 1–2 auf pH-Werte von ca. 3–5 und darüber, unabhängig vom primären Stimulus [18]. Dies beeinflusst wiederum die Resorption von anderen Arzneimitteln, wie z. B. Digoxin, Nifedipin, Acetylsalicylsäure und Methadon, die besser resor-

biert werden. Im Gegensatz dazu werden Substanzen wie z. B. Ketokonazol oder Itrakonazol schlechter resorbiert. Festzuhalten ist allerdings, dass es sich um einen Klasseneffekt handelt, der zugleich die Wirkung der PPI ausmacht und somit weder durch einen Präparatwechsel innerhalb der Substanzklasse noch durch Wechsel auf einen H₂-Antagonisten umgangen werden kann.

Cytochrom-P450-Enzym-abhängige Interaktionen von PPI

Alle PPI werden in der Leber über Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme metabolisiert. In diesem Zusammenhang sind vor allem die 2 Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A4 involviert, wobei die Affinität zu CYP2C19 größer ist und daher sicherlich das Schlüsselenzym in der Biotransformation aller PPI darstellt [19]. Für CYP2C19 sind 2 Genotypen bekannt: Es werden langsame Metabolisierer (homozygote Erbanlage mit fehlender Expression eines funktionell aktiven Enzyms), heterozygote Metabolisierer und schnelle Metabolisierer unterschieden. Ein homozygotes Fehlen der Expression einer funktionellen Form ist für 2–6 % in der kaukasischen Bevölkerung und für 15–20 % in der asiatischen Bevölkerung postuliert. Es führt zu einem durchschnittlich 7-fachen Anstieg der Fläche unter der Kurve (AUC) der PPI-Plasmakonzentration [20]. Da die einzelnen PPI z. T. unterschiedliche Hauptwege im Metabolismus aufweisen (Abb. 4), wirkt sich der CYP2C19-Genotyp unterschiedlich aus. Er führt bei langsamem Metabolisieren zu erhöhten PPI-Plasmaspiegeln, wobei diese Effekte am stärksten bei Omeprazol, gefolgt von Lansoprazol, Esomeprazol, Pantoprazol und Rabeprazol, sind [21].

Auch weisen die einzelnen PPI Unterschiede in der Hemmung von CYP2C19 auf, wobei v. a. Pantoprazol weniger hemmende Effekte als Omeprazol und Lansoprazol aufweisen dürfte. Weiters wird Rabeprazol vorrangig nicht enzymatisch abgebaut und hat daher möglicherweise weniger Interaktionspotential als die übrigen PPI [22]. Diesbezüglich sind genauere klinische Daten allerdings noch ausständig, wobei es fraglich ist, ob sich klinisch relevante Unterschiede zeigen würden.

Interaktionen von PPI mit oralen Antikoagulantien

Die wahrscheinlich bedeutendste und potenziell auch gefährliche Wechselwirkung von PPI wurde mit oralen Antikoagulantien beobachtet. Die Wechselwirkungen dürften aufgrund der relativ geringen therapeutischen Breite dieser Medikamente auftreten [23], sind aber mit einer Frequenz von ca. 0,1 pro Million Packungen relativ selten (Tab. 1).

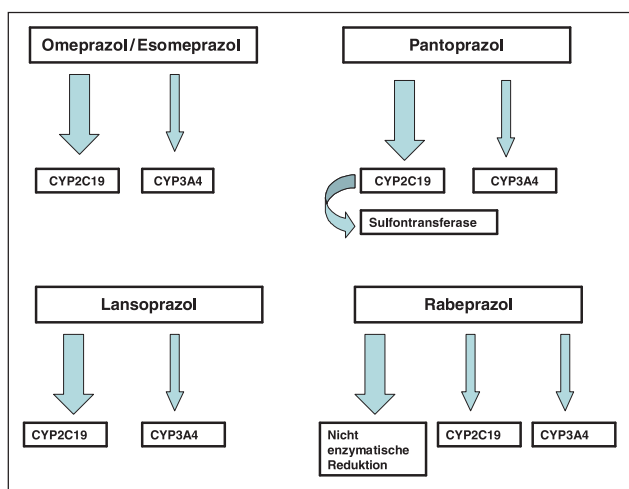


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Metabolismus der PPIs Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol und Rabeprazol, wobei der Hauptmetabolisierungsweg durch dickere Pfeile hervorgehoben ist. Mod. nach [21].

Tabelle 1: Überblick über die USA-weiten Interaktionen zwischen Vitamin-K-Antagonisten und PPI (mit Blutungen oder Änderungen in den Gerinnungsparametern) im Verhältnis zu den verkauften Packungen [23].

PPI	Verkaufte Packungen (Millionen)	Interaktionen mit PPI	Inzidenz pro Million Packungen
Omeprazol	950,1	81	0,09
Lansoprazol	195,4	21	0,11
Pantoprazol	79,6	9	0,11

Hierzu gibt es Studien für Interaktionen von Warfarin mit Pantoprazol [24], Omeprazol [25, 26] und Esomeprazol. Sie zeigten ähnliche Ergebnisse und geringe hemmende Effekte auf den Metabolismus von (*R*)-Warfarin (aktive Form), im Vergleich zu (*S*)-Warfarin (inaktive Form), durch kompetitive Hemmung von CYP2C19. Daten gibt es auch für andere Vitamin-K-Antagonisten, wie das in Österreich häufig verwendete Phenprocoumon [27], die ebenfalls ähnliche Ergebnisse wie Warfarin zeigten. Es werden immer wieder Fallbeispiele publiziert, die über einen signifikanten Anstieg in der Internationalen Normalisierten Ratio (INR) der aktivierten Prothrombinzeit bei einer kombinierten Therapie von PPI mit einem Vitamin-K-Antagonisten berichten [25, 28, 29].

Zum einen treten diese Interaktionen v. a. bei älteren Patienten (Kombinationstherapie von Omeprazol oder Lansoprazol mit Warfarin) auf, zum anderen könnte auch ein genetischer Polymorphismus von CYP2C19 beteiligt sein. Bei langsamen Metabolisierern mit wenig CYP2C19-Kapazität werden die PPI über ein anderes Enzymsystem (CYP3A4, CYP2C9) metabolisiert. Neben den durchschnittlich um das ca. 5-fache erhöhten Plasmakonzentrationen von PPI kommt es zur gesteigerten Hemmung von CYP2C9 und einem Wettstreit mit Vitamin-K-Antagonisten an der Bindungsstelle von CYP2C9. Dadurch kann es unter Kombinationstherapie mit PPI zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Vitamin-K-Antagonisten kommen, was eine große Gefahr für gefährliche Blutungen darstellt. Unter Adaptierung der Dosierung von Vitamin-K-Antagonisten kann diese Gefahr zumeist kontrolliert werden und nach Absetzen der PPI sind diese Interaktionen wieder vollständig rückläufig.

Interaktionen von PPI mit Thrombozytenaggregationshemmern (Clopidogrel und Prasugrel)

Weiters wird auch immer wieder eine mögliche Beeinflussung der plättchenfunktionshemmenden Wirkung von Clopidogrel und Prasugrel durch PPI diskutiert. Thrombozytenaktivierung und -aggregation stellen zentrale Ereignisse in der Atherothrombose dar [30, 31]. Prasugrel und Clopidogrel sind Thienopyridin-Vorstufen, die zur aktiven Form metabolisiert werden und den P2Y₁₂ ADP-Rezeptor der Thrombozyten hemmen. Clopidogrel wird zusammen mit Aspirin bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom [32] und im Rahmen von perkutanen koronaren Interventionen verwendet, wobei präinterventionell eine Loading dose von 300–600 mg appliziert wird. Bei Stentimplantation ist eine anschließende Erhaltungsdosis von 75 mg täglich zur Prophylaxe von In-Stent-Restenosen vorgesehen [33]. Zusätzlich zählt Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 100 mg einmal täglich zur Standardtherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Deshalb werden in diesem Patientenkollektiv häufig Protonenpumpenhemmer zur Prophylaxe von NSAR-induzierten gastrointestinalen Ulzera verschrieben.

Der aktive Metabolit von Clopidogrel entsteht über 2 sequentielle CYP-abhängige Schritte, wobei CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 involviert sind [34, 35]. Vor allem CYP3A4 dürfte einen Hauptweg in der Generierung der aktiven Wirkform darstellen [35, 36].

Klinische Studien haben gezeigt, dass die PPI Lansoprazol [37] und Omeprazol [38] die plättchenaggregationshemmende Wirkung von Clopidogrel vermindern. Möglicherweise ist hierfür eine Interaktion zwischen den PPI und dem CYP-abhängigen Aktivierungsschritt von Clopidogrel verantwortlich, wobei auch CYP2C19 involviert sein könnte [38]. Die Plasmaspiegel des inaktiven Metaboliten scheinen unverändert zu bleiben, und auch pharmakodynamische Interaktionen können nicht zur Gänze ausgeschlossen werden. Ob diese mögliche Interaktion allerdings zu klinisch relevanten Problemen wie vermehrten kardiovaskulären Ereignissen führt, ist nicht geklärt, allerdings eher unwahrscheinlich. So zeigte sich in großen klinischen Studien z. B., dass die Statine Atorvastatin und Simvastatin (CYP3A4-Hemmer) als Ko-Medikation zu Clopidogrel nicht zu vermehrten Ereignissen führten, im Vergleich zu Statinen ohne CYP3A4-Hemmung. Prasugrel könnte aufgrund des unterschiedlichen Metabolisierungswegs diese Interaktionen nicht aufweisen, jedoch fehlen auch hier noch genauere Daten [37].

■ Zusammenfassung

Arzneimittelinteraktionen treten auch in der Gastroenterologie häufig auf, jedoch führen sie nur in sehr seltenen Fällen zu wirklich klinisch relevanten Problemen oder gar zu lebensbedrohlichen Zuständen. Wechselwirkungen können sowohl auf der Ebene der Pharmakodynamik als auch auf allen Stufen der Pharmakokinetik erfolgen. Bei den häufigeren pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen steht das CYP-Enzymsystem im Zentrum. In der Gastroenterologie wichtig, weil unter Umständen klinisch relevant, sind v. a. die Wechselwirkungen von Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Aminosalicylaten – Medikamente, die in der Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden.

Aber auch die prinzipiell als sicher geltenden PPI können zu Arzneimittelinteraktionen führen und sind v. a. aufgrund ihrer großen Präsenz im klinischen Alltag von Bedeutung. Aufgrund der großen Konkurrenz und Breite des Marktes gibt es sehr viele Daten zu möglichen Interaktionen von PPI. Oft beruhen die Daten jedoch zum größten Teil auf In-vitro-Untersuchungen oder Fallstudien; große klinische Studien fehlen. Obwohl sich kleine Unterschiede im Metabolismus der verschiedenen PPI zeigen, ist die klinische Relevanz eher zweifelhaft. Von Bedeutung dürfte die seltene, aber mögliche Interaktion zwischen PPI und oralen Antikoagulantien sein; zumindest bei älteren Patienten und Patienten mit einem CYP2C19-Polymorphismus.

Genaue Zahlen über das Auftreten von Arzneimittelinteraktionen im klinischen Alltag fehlen, weshalb einerseits die Häufigkeit durch vorliegende nicht-klinische Daten überschätzt, jedoch auch andererseits viele Interaktionen im klinischen Alltag unentdeckt bleiben. Klinisch bedeutsame Medikamentenwechselwirkungen sind zum Glück relativ selten, aber es sollte an diese Möglichkeit gedacht und diese bei Auftreten von atypischen Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden. Wichtig dürfte v. a. das Erkennen von Risikosituationen und -patienten sein, in denen Interaktionen vermehrt auftreten können. Dazu zählen: ältere Patienten, immunsupprimierte Patienten (wegen des Me-

tabolismus und der geringen therapeutischen Breite der meisten Immunsuppressiva) und Vielmedikation (mehr als 7 Medikamente).

Interaktionen zwischen Arzneimitteln können aber zumeist über eine Dosiskorrektur oder durch Absetzen der störenden Ko-Medikation bzw. durch den Wechsel auf eine andere Substanz vermieden werden.

■ Relevanz für die Praxis

- An Arzneimittelinteraktionen denken. Vor allem bei Risikosituationen (z. B. immunsupprimierter Patient, alter Patient, Polymedikation).
- Klinische Relevanz von Arzneimittelinteraktionen kritisch hinterfragen.
- Vorsicht bei (bekannten) starken Hemmern bzw. Induktoren des CYP-Systems.

Literatur:

- Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 447–50.
- Klotz U, Beil W, Gleiter C, Drewelow B, Garbe E, Gillissen A, Mutschler E. [Drug interactions. Mechanisms and clinical relevance]. *Internist (Berl)* 2003; 44: 1444–9.
- Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions: Proteins, pumps, and P-450s. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 467–88.
- Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2001; 364: 551–7.
- Guengerich FP, Hosea NA, Parikh A, Bell-Parikh LC, Johnson WW, Gillam EM, Shimada T. Twenty years of biochemistry of human P450s: purification, expression, mechanism, and relevance to drugs. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 1175–8.
- Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 210–58.
- Yang J, Liao M, Shou M, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Cytochrome p450 turnover: regulation of synthesis and degradation, methods for determining rates, and implications for the prediction of drug interactions. *Curr Drug Metab* 2008; 9: 384–94.
- Xin H, Fischer C, Schwab M, Klotz U. Effects of aminosaliclates on thiopurine S-methyltransferase activity: an ex vivo study in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1105–9.
- Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Szumlanski CL, Mays DC, Loftus EV, Tremaine WJ, Lipsky JJ, Weinshilboum RM, Sandborn WJ. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut* 2001; 49: 656–64.
- Gilissen LP, Bierau J, Derijks LJ, Bos LP, Hooymans PM, van Gennip A, Stockbrügger RW, Engels LG. The pharmacokinetic effect of discontinuation of mesalazine on mercaptopurine metabolite levels in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 605–11.
- Cummins D, Sekar M, Halil O, Banner N. Myelosuppression associated with azathioprine-allopurinol interaction after heart and lung transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1661–2.
- Zimm S, Collins JM, O'Neill D, Chabner BA, Poplack DG. Inhibition of first-pass metabolism in cancer chemotherapy: interaction of 6-mercaptopurine and allopurinol. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 810–7.
- Lewis LD, Benin A, Szumlanski CL, Otterness DM, Lennard L, Weinshilboum RM, Nierenberg DW. Olsalazine and 6-mercaptopurine-related bone marrow suppression: a possible drug-drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 464–75.
- Horn J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. *Clin Ther* 2000; 22: 266–85.
- Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000; 40: 52–62.
- Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2037–46.
- Singh G, Triadafilopoulos G. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1210–7.
- Lanzon-Miller S, Pounder RE, Hamilton MR, Ball S, Chronos NA, Raymond F, Olausson M, Cederberg C. Twenty-four-hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration before and during treatment with either ranitidine or omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1987; 1: 239–51.
- Thjodleifsson B. Treatment of acid-related diseases in the elderly with emphasis on the use of proton pump inhibitors. *Drugs Aging* 2002; 19: 911–27.
- Andersson T, Holmberg J, Rohss K, Walan A. Pharmacokinetics and effect on caffeine metabolism of the proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 369–75.
- 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.
- Martin de Argila C. Safety of potent gastric acid inhibition. *Drugs* 2005; 65 (Suppl 1): 97–104.
- Labenz J, Petersen KU, Rosch W, Koelz HR. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1015–9.
- Duursema L, Müller FO, Schall R, Middle MV, Hundt HK, Groenewoud G, Steinijans VW, Bliesath H. Lack of effect of pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 700–3.
- Sutfin T, Balmer K, Bostrom H, Eriksson S, Hoglund P, Paulsen O. Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men. *Ther Drug Monit* 1989; 11: 176–84.
- Unge P, Svedberg LE, Nordgren A, Blom H, Andersson T, Lagerström PO, Idström JP. A study of the interaction of omeprazole and warfarin in anticoagulated patients. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 509–12.
- Ehrlich A, Fuder H, Hartmann M, Wieckhorst G, Timmer W, Huber R, Birkel M, Bliesath H, Steinijans VW, Wurst W, Lückner PW. Lack of pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between pantoprazole and phenprocoumon in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 277–81.
- Brekke M, Rognstad S, Straand J, Furu K, Gjelstad S, Bjørner T, Dalen I. Pharmacologically inappropriate prescriptions for elderly patients in general practice: How common? Baseline data from The Prescription Peer Academic Detailing (Rx-PAD) study. *Scand J Prim Health Care* 2008; 26: 80–5.
- Enderle C, Muller W, Grass U. Drug interaction: omeprazole and phenprocoumon. *BMC Gastroenterol* 2001; 1: 2.
- Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 937–54.
- Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002; 8: 1227–34.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ, CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–20.
- Savi P, Combalbert J, Gaich C, Rouchon MC, Maffrand JP, Berger Y, Herbert JM. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb Haemostasis* 1994; 72: 313–7.
- Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest CS 2nd, Brandt JT, Darstein C, Jakubowski JA, Salazar DE. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 735–41.
- Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, Guyer KE, Tait AR, Bates ER. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109: 166–71.
- Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 475–84.
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256–60.

PD Dr. Johannes Pleiner

Geboren 1974. Medizinstudium an der Universität Wien, Promotion 1998. Anschließend Assistenzarzt an der Univ.-Klinik f. Klinische Pharmakologie der Medizinischen Universität Wien. 2005 Venia docendi für das Fach „Klinische Pharmakologie“. Seit 2007 Facharzt für Innere Medizin und Facharzt an der Univ.-Klinik f. Klinische Pharmakologie, Mitglied der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien und des AKH Wien sowie nationaler Koordinator für das Forschungsnetzwerk ATCRIN/ECRIN. Seit 2008 Leiter des „Academic Studies Support Office“ der Medizinischen Universität Wien.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)