



universität
wien

MASTER THESIS

Titel der Master Thesis / Title of the Master's Thesis

„Arzneimittelwechselwirkungen auf der Basis von
CYP-450-Interaktionen“

verfasst von / submitted by

Mag.pharm. Dinka Gazibegovic

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien, 2019 / Vienna 2019

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
Postgraduate programme code as it appears on
the student record sheet:

A 992 580

Universitätslehrgang lt. Studienblatt /
Postgraduate programme as it appears on
the student record sheet:

Pharmazeutisches Qualitätsmanagement /
Pharmaceutical Quality Management

Betreut von / Supervisor:

ao. Univ.-Prof. Martin Hohenegger

Danksagung

Mein erster und größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Hohenegger, der mir dieses spannende Thema anvertraut, mich mit viel Geduld betreut hat und mir bei der Entstehung dieser Arbeit jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiters möchte ich mich bei allen KollegInnen und Freunden vor allem bei meinem lieben Stefan Petrusic bedanken. Sie alle haben mich immer motiviert und haben meine Zeit während des Postgraduate Programs in jedem Hinblick bereichert.

Großer Dank gilt auch dem Kollektiv der Bösel Apotheke (3430 Tulln). Vielen Dank, liebe Chefin, liebe Kolleginnen und lieber Kollege für die Flexibilität hinsichtlich der Dienstzeiten, die ihr mir ermöglicht habt sowie für die moralische Unterstützung.

Am Ende möchte ich mich bei meinen lieben Eltern bedanken. Bez vas ne bih bila tu gdje sam danas. Danke euch!

1	Einleitung	4
1.1	Was versteht man unter dem Begriff Arzneimittelwechselwirkungen und ist die Wahrscheinlichkeit dafür wirklich so hoch?.....	4
1.2	Pharmakodynamische Interaktionen.....	6
1.3	Pharmakokinetische Interaktionen	9
1.3.1	Arzneimittel-Resorption	9
1.3.2	Biotransformation	11
1.3.2.1	Phase-I-Reaktionen	12
1.3.2.2	Phase-II-Reaktionen	28
1.3.2.3	Transportproteine (Phase III)	29
1.3.2.4	Einflussfaktoren auf die Arzneimittelbiotransformation.....	30
1.3.3	Route der Elimination	30
1.3.4	Enterohepatischer Kreislauf	31
1.3.5	First-Pass-Effekt.....	32
1.3.6	Prodrugs	33
1.4	Fragestellung	35
2	Methode.....	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Wie gefährlich sind Arzneimittelwechselwirkungen und wie oft treten sie auf? An welchen Stellen im Gesundheitssystem können sie erkannt werden? (Patient, Arzt/Spital, ApothekerIn/Apotheke)	37
3.2	Können für neue Medikamente Arzneimittelwechselwirkungen vorhergesehen werden?	44
3.2.1	Neue Arzneimittel in Bezug auf die Pharmakokinetik und wahrscheinliche CYP-450-Wechselwirkungen	44
3.2.2	Physiologisch basierte pharmakokinetische Modelle (PBPK).....	46
3.2.3	Die Rolle der Polypharmazie	47
3.3	Sind auch Biologicals (z. B. Antikörper) Kandidaten für Arzneimittelwechselwirkungen?.....	47
4	Diskussion	50
5	Zusammenfassung	54
6	Quellenverzeichnis	55
6.1	Literaturverzeichnis	55
6.2	Abbildungsverzeichnis	65
6.3	Tabellenverzeichnis	66

1 Einleitung

Das Verständnis von Arzneimittelwechselwirkungen ist bereits seit Jahrzehnten ein sehr interessantes Thema. Es stellt für Ärzte und Apotheker eine große Herausforderung dar, den sicheren Einsatz von Medikamenten am Patienten zu gewährleisten. Deshalb ist es sehr wichtig, und auch die Pflicht von Ärzten und Apothekern über mögliche Wechselwirkungen von Medikamenten gut und ständig informiert bzw. auf dem letzten Wissensstand zu sein.

Im Laufe meines Pharmaziestudiums an der Universität Wien bin ich vermehrt auf das Thema Arzneimittelwechselwirkungen gestoßen und seitdem hat es bei mir immer großes Interesse geweckt. Der Pharmazeutin und dem Pharmazeuten kommt eine wichtige Rolle an der Schnittstelle zwischen Arzt/Ärztin und Patient/Patientin zu. Wechselwirkungen und Interaktionen zwischen Medikamenten sollten a priori vermieden werden und dementsprechend in einer öffentlichen Apotheke angesprochen werden. Die richtige Einnahme von Arzneimitteln setzt aber ein molekulares Verständnis von der Wirkung und Pharmakokinetik von Arzneimitteln voraus, insbesondere zur Vermeidung von möglichen Interaktionen und Wechselwirkungen von Medikamenten.

1.1 Was versteht man unter dem Begriff Arzneimittelwechselwirkungen und ist die Wahrscheinlichkeit dafür wirklich so hoch?

Arzneimittelwechselwirkungen oder Interaktionen entstehen bei einer gleichzeitigen Einnahme von zwei oder mehreren Medikamenten. Durch pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktionen beeinflussen sich diese Medikamente in ihrer Wirkung. Dadurch kann es zu einer verstärkten oder abgeschwächten Wirkung kommen, was bis zur Aufhebung der erwünschten therapeutischen Effekte oder einer Erhöhung der Toxizität führen kann (Mutschler et al., 2013). In den Leitlinien zur Untersuchung von Arzneimittelwechselwirkungen, die von der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ausgestellt sind, ist angeführt, dass die Arzneimittelwechselwirkungen ein sehr häufiges Problem während der Patientenbehandlung sind und oft zu Hospitalisierungen mit schweren, unerwünschten und sogar fatalen Ereignissen führen. Weiters ist angegeben, dass die Polypharmazie, die immer wieder häufiger in der alternden europäischen Bevölkerung vorkommt, die Wahrscheinlichkeit für die Interaktionen erhöht (EMA, 2012).

Obwohl eine im Jahr 2015 vom Institut für Pharmaökonomische Forschung erstellte Studie gezeigt hat, dass der Arzneimittelverbrauch in Österreich im internationalen Vergleich mit den 25 Ländern der Europäischen Union und der Schweiz im Mittelfeld liegt (ÖAK, 2018), berichtete der Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Interaktion doch ziemlich hoch ist, da rund eine halbe Million Menschen in Österreich, die über 60 sind, mehr als fünf Medikamente gleichzeitig erhalten (SV, 2018). Mit zunehmendem Alter und der damit verbundenen Multimorbidität steigt die Anzahl der eingenommenen Medikamente zusätzlich. Im Jahr 2008 wurde eine Studie in Österreich durchgeführt, die 543 Patienten (Altersmedian 82 Jahre) inkludierte. Die potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen wurden bei 65,8% der Patienten gefunden. In 56,7% der Fälle war die unerwünschte Arzneimittelwirkung Grund für die Hospitalisierung und bei 18,7% war eine Arzneimittelwechselwirkung sehr wahrscheinlich an der Entstehung

beteiligt. Es wurde auch festgestellt, dass die Polypharmazie bei älteren Patienten häufiger als in anderen westlichen Ländern vorkommt (Schuler et al., 2008).

In den Vereinigten Staaten wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt mit dem Ziel die Rate der Polypharmazie in verschiedenen Altersgruppen zu analysieren. Wie erwartet, zeigten die Ergebnisse, dass die Anzahl der verschriebenen Medikamente pro Patient mit dem Alter steigt. Es konnte verdeutlicht werden, dass 30% der Patienten, die 65 und älter sind, 5 oder mehr Medikamente zu sich nehmen (Sutherland, 2015).

Die Wahrscheinlichkeit für Arzneimittelwechselwirkungen wird auch durch neu zugelassene Medikamente am Markt erhöht. Wenn man sich die Liste der von der Food and Drug Administration (FDA) 2017 und im ersten Quartal 2018 zugelassenen Medikamente ansieht, lässt sich erkennen, dass der Trend, neue Medikamente auf den Markt zu bringen, seit 2007 wieder steigt (Abbildung 1). Diese Zulassungen decken alle medizinischen Bereiche ab, wie in Abbildung 2 ersichtlich ist (Mullard, 2018).

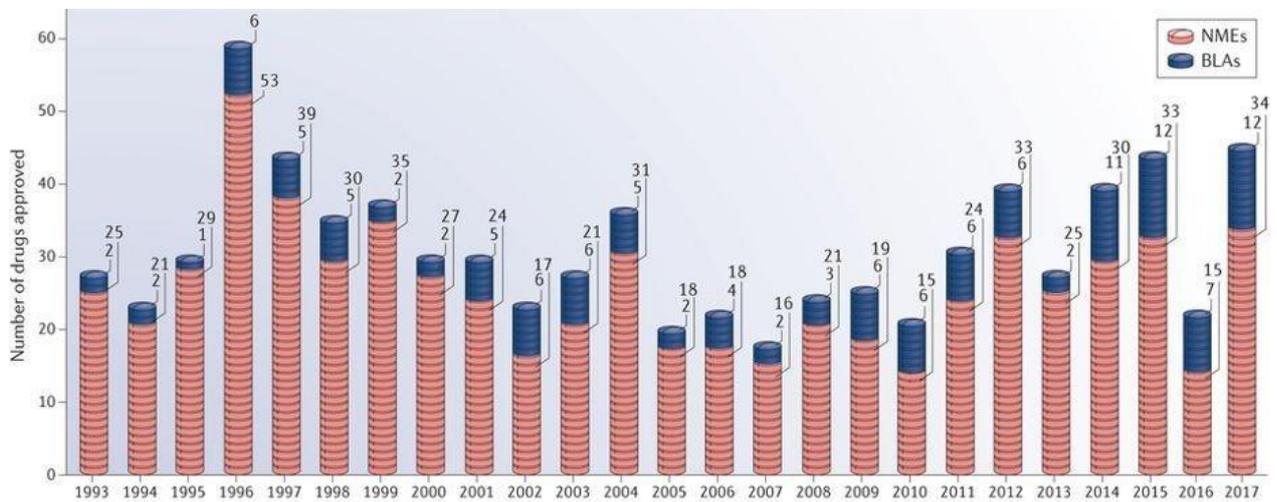


Abbildung 1: FDA-zugelassene Medikamente seit 1993; New molecular entities (NMEs) und Biologics License Applications (BLAs) zugelassen von dem Center of Drug Evaluation and Research (Mullard, 2018)

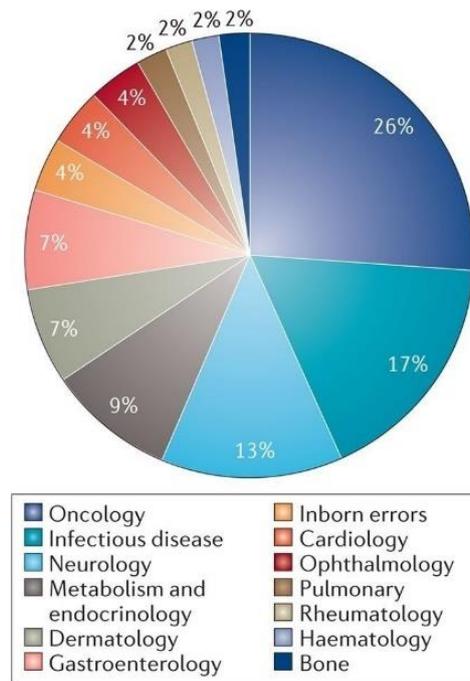


Abbildung 2: Zugelassene Medikamente vom Center of Drug and Evaluation Research für das Jahr 2017 nach ihrem therapeutischen Bereich (Mullard, 2018)

Die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat bereits eine Liste über ihre wichtigsten Empfehlungen aus dem Jahr 2018 für die Zulassung von Arzneimitteln veröffentlicht. Im Jahr 2018 empfahl die EMA 84 Arzneimittel zur Marktzulassung (EMA, 2019). Alle diese neu zugelassenen Medikamente stellen einerseits neue Optionen für eine Behandlung von verschiedenen Krankheiten dar – andererseits sind sie auch potenzielle Kandidaten für Wechselwirkungen mit bereits länger zugelassenen Medikamenten. Um schwere Folgen zu vermeiden, ist es umso wichtiger die Arzneimittelinteraktionen besser vorhersagen zu können.

Die Food and Drug Administration, die Europäische Arzneimittel-Agentur und die japanische Arzneimittel- und Medizinprodukte-Agentur haben in ihren Leitlinien zur Untersuchung von Arzneimittelinteraktionen Empfehlungen zu verschiedenen Methoden (in vitro, in silico und klinisch) gegeben, um das Arzneimittelwechselwirkungspotenzial zu bewerten und geeignete Strategien zu deren Bewältigung zu bestimmen (Rekić, 2017).

1.2 Pharmakodynamische Interaktionen

Pharmakodynamische Interaktionen entstehen durch eine Verabreichung von mehreren Medikamenten, die an derselben Zielstruktur angreifen oder über dasselbe Organ oder denselben Regelkreislauf ihre Wirkung entfalten. Dadurch wird eine synergistische, additive oder antagonistische Wirkung ausgelöst bzw. die Wirkung wird durch diese Kombination stärker, gleich oder schwächer als die Summe der Einzelwirkungen der eingesetzten Medikamente (Tabelle 1) (Jia et al., 2009).

Tabelle 1: Typische pharmakodynamische Wechselwirkungen
(additive und antagonistische) (Casorbi, 2012)

	Arzneistoff I	Arzneistoff II	Möglicher Effekt
Additive Wechselwirkungen	NSAID	SSRI, Phenprocoumon	Erhöhte Blutungsgefahr
	NSIAD	Glukokortikoide	erhöhte Magenblutungsgefahr
	ACE-Hemmer	Spirolacton, Amilorid	Hyperkaliämie
	SSRI	Triptane	Serotoninsyndrom
	Trizyklische Antidepressiva	Niederpotente Neuroleptika	Verstärkung anticholinergischer Effekte
	Chinolone	Makrolide, Citalopram	QT-Zeitverlängerung
Antagonistische Wechselwirkung	ASS	Ibuprofen	Wirkungsabschwächung
	ACE-Hemmer	NSAID	Wirkungsabschwächung
	Levodopa	Klassische Neuroleptika	Wirkungsabschwächung
	Phenprocoumon	Vitamin K	Wirkungsabschwächung

Demzufolge sind die Interaktionen zwischen Salicylaten (z. B. Acetylsalicylsäure-ASS) in hohen Dosen (≥ 3 g/Tag) und andere nicht-steroidale Antirheumatika (z. B. Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Metamizol) wichtig zu erwähnen, da diese Medikamente meistens zur Selbstmedikation eingesetzt werden und rezeptfrei in der Apotheke zu bekommen sind. Acetylsalicylsäure ist ein Cyclooxygenase-Enzymhemmer sowie ein Thrombozytenaggregationshemmer, da sie die Synthese von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten blockiert (Aspirin Fachinformationen, 2019). Nichtsteroidale Antirheumatika hemmen die Prostaglandinsynthese und können dadurch eine antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirkung entfalten. In hohen Dosen wird eine Thrombozytenaggregation ausgelöst (Aspirin Fachinformationen, 2019). Durch synergistische Effekte dieser Medikamente kommt es zu einem erhöhten Risiko von Geschwüren und Blutungen im Magen-Darm-Trakt. Es kann auch zu einer wechselseitigen Verminderung der Serumkonzentration kommen (Aspirin Fachinformationen, 2019).

Durch eine gleichzeitige längerfristige Behandlung mit Ibuprofen kann die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure zur Kardioprotektion vermindert werden. Ibuprofen hemmt kompetitiv durch sterische Abschirmung die irreversible Bindung von Acetylsalicylsäure an Cyclooxygenase-1. Die gleichzeitige Verabreichung von Paracetamol oder Diclofenac hatte keinen Einfluss auf die Pharmakodynamik von ASS (Catella-Lawson, 2001). Die Hemmung der ASS-Wirkung durch die sterische Abschirmung ist auch für Metamizol und Naproxen beschrieben. Um das zu verhindern, ist die Empfehlung, ein ASS-Präparat eine halbe Stunde vor dem Ibuprofen anzuwenden (Ibuprofen Fachinformationen, 2019).

Auch die Kombination von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und oralen Antikoagulantien wie Dabigatran (ein direkter Thrombinhemmer) erfordert bei einer längerfristigen Anwendung eine besondere Vorsicht, da es hier zu einem additiven Effekt auf die Blutgerinnung kommt sowie zur Schädigung der Magenschleimhaut und Verdrängung von

oralen Antikoagulantien aus ihrer Plasmaproteinbindung (Pradaxa Fachinformationen, 2019). Eine gleichzeitige Gabe von NSAR und Phenprocoumon (ein Vitamin K-Antagonist) sollte vermieden werden, da auch hier durch die additive Wirkung nicht nur das Blutungsrisiko erhöht wird, sondern auch die Nebenwirkungen von NSAR stärker ausgeprägt werden (Pradaxa Fachinformationen, 2019).

Das Serotonin-Syndrom ist ein weiteres Beispiel, das durch pharmakodynamische Wechselwirkungen verursacht wird, und zwar durch die Kombination von zwei oder mehr „serotonergen“ Medikamenten. Dabei kommt es zu einer übermäßigen Anhäufung des Botenstoffes Serotonin. Die Folge sind Unruhe, Halluzinationen, Tremor, Hyperthermie und Hypertonie. Ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Citalopram, Fluoxetin, Sertralin) in Kombination mit einem Monoaminoxidaseinhibitor (z.B. Tranylcypromin, Moclobemid, Selegilin) löst solche Fälle aus (Bijl, 2004). Auch die Kombination mit Triptane und Tramadol kann zum Serotonin-Syndrom führen (Cipralext Fachinformationen, 2019).

Außerdem sind erhöhte gastrointestinale Blutungen möglich, wenn selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) gleichzeitig mit NSAR eingenommen werden. SSRI hemmen den Transport von Serotonin in die Blutplättchen, was zu einer weiteren Funktionsbeeinträchtigung und Verdopplung des Blutungsrisikos führt (Cascorbi, 2012).

Die SSRI-vermittelte Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion kann auch das Blutungsrisiko aufgrund von Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin (Hauta-Aho, 2009) und Phenprocoumon erhöhen (Schalekamp et al., 2008).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern kann durch NSAR abgeschwächt werden. Der Hauptmechanismus besteht in einer Reduktion der glomerulären Perfusion durch eine Reduktion der lokalen Prostaglandin-E₂-Synthese mit entsprechender reaktiver Renin-Sekretion. In einer kontrollierten klinischen Studie stieg der Blutdruck von mit Lisinopril behandelten gesunden Probanden um 7 bis 9 mm Hg an, als ihnen Piroxicam (ein selektiver COX-2-Hemmer) verabreicht wurde. Es wurde auch berichtet, dass diese wichtigen Wechselwirkungen von NSAR auch für Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Blocker zutreffen. Niedrig dosierte ASS scheinen dagegen keinen Einfluss auf den arteriellen Blutdruck zu haben. Dosen von 300 mg ASS und höher können jedoch die Wirkung von ACE-Hemmern verringern (Cascorbi, 2012).

Obwohl hier alle angeführten Beispiele von pharmakodynamischen Interaktionen eine unerwünschte Wirkung für den Patienten darstellen, ist aber oftmals eine pharmakodynamische Wechselwirkung erwünscht und zwar bei der Anwendung von Antiinfektiva (Cascorbi, 2012) oder in der Schmerztherapie wie z.B. eine synergistische Kombination von Tramadol und Paracetamol, die eine stärkere Schmerzreduktion und eine verbesserte antihyperalgetische Wirkung als die allein eingenommenen Medikamente zeigte (Filitz et al., 2008).

1.3 Pharmakokinetische Interaktionen

Wechselwirkungen, bei denen ein Arzneistoff auf einen anderen Arzneistoff während seiner Passage durch den Organismus einwirkt, werden als pharmakokinetische Interaktionen genannt. Die Wirkung eines Arzneistoffes kann durch weitere Arzneistoffe auf der Ebene der Resorption, der Distribution (Verteilung), der Metabolisierung (Biotransformation) und der Elimination modifiziert bzw. verändert werden (Jia et al., 2009). Diese gegenseitige Beeinflussung von Medikamenten kann durch Komplexbildung, Konkurrenz um Aufnahmetransporter, aber auch durch Induktion oder Inhibition von metabolisierenden Enzymen verursacht werden (Cascorbi, 2012). Damit man solche Interaktionen besser verstehen bzw. vorhersagen kann, ist das Wissen über die Arzneimittelkinetik sowie über die Arzneimittelwege im Körper sehr wichtig. Die Abkürzung ADME steht für Absorption (A), Distribution (D), Metabolismus (M) und Eliminierung (E) und beschreibt die Pharmakokinetik von Arzneimitteln seit mehr als 50 Jahren. Heutzutage ist es ein Standardbegriff, der in der Literatur, in der Lehre, in der Arzneimittelregulierung und in der klinischen Praxis weit verbreitet ist (Doogue und Polasek, 2013).

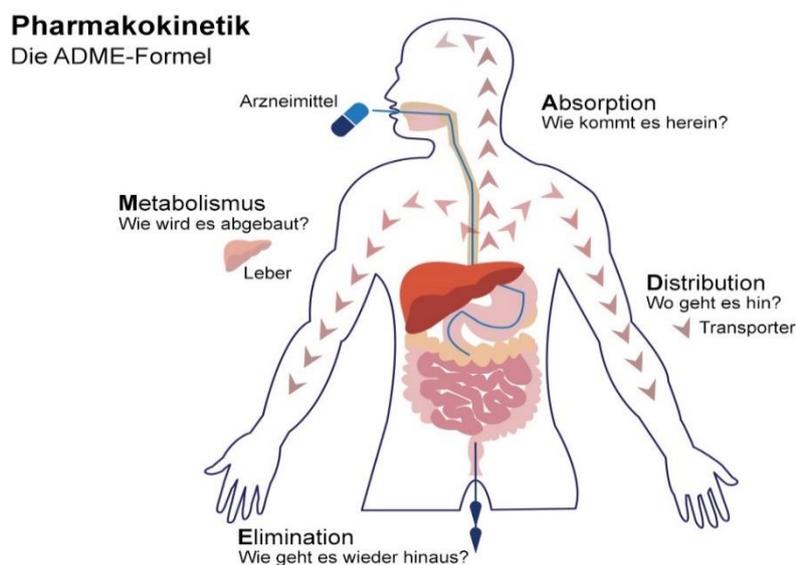


Abbildung 3: Die grundlegenden pharmakokinetischen Prozesse (EUPATI, 2019)

1.3.1 Arzneimittel-Resorption

Ein entscheidender Schritt der Pharmakokinetik für die festen Darreichungsformen, die oral verabreicht werden, ist die Resorption. Dabei müssen viele Barrieren überwunden werden, damit ein Wirkstoffmolekül seinen Wirkungsort erreichen kann. Um diese Barrieren effektiv zu überwinden, müssen physikochemische Arzneimittleigenschaften, Formulierungsprobleme sowie die patho- und physiologischen Veränderungen im Magen-Darm-Trakt berücksichtigt werden (Conrado, Gonzalez und Derendorf, 2010).

Unter dem Begriff Arzneimittelresorption versteht man die Aufnahme eines Arzneistoffes vom Ort seiner Applikation, die in der Tabelle 2 ersichtlich ist, in den systemischen Blutkreislauf, von wo aus die Distribution in den Gesamtorganismus erfolgt. Ein Medikament gilt erst dann als resorbiert, wenn es in die Blutkapillaren gelangt ist. Die Oberflächenmembran der Zellen

ist die eigentliche Resorptionsbarriere und der Substanzdurchtritt durch die Membran erfolgt durch passive Diffusion, Carrier-vermittelten Transport, aktiven Transport oder durch Pinozytose, Phagozytose und Persorption (Alavijeh et al., 2005).

Tabelle 2: Verschiedene Applikationsorte und -arten von Medikamenten; X-Arzneistoffe unterliegen nicht dem First-Pass-Effekt; \checkmark -Arzneistoffe unterliegen dem First-Pass-Effekt (Alavijeh et al., 2005)

Applikation	Ort der Resorption	First Pass Metabolismus
Mund	Mundhöhle	X
	Sublingual	X
Oral	Magen	\checkmark
	Dünndarm	\checkmark
	Dickdarm	\checkmark
Inhalation	Lunge	X
Topische	Haut	X
Intramuskuläre	Muskeln	X
Subcutane	Haut/Muskeln	X
Intravenös	Unzutreffend	X

Die orale Verabreichung von Arzneimitteln kommt am häufigsten vor. Die Resorption dieser Arzneimittel kann durch verschiedene Faktoren wie z. B. den pH-Wert im Magen, Transportproteine (z. B. P-Glykoprotein), Lipophilie des Arzneistoffs, Komplexbildung sowie die veränderte Motilität des gastrointestinalen Trakts beeinflusst werden, wodurch verschiedene pharmakokinetische Interaktionen ausgelöst werden können (Palleria et al., 2013).

Ein pH-Wert im Magen zwischen 2,5 und 3 wird von den meisten oral verabreichten Medikamenten erfordert, damit sie gelöst und aufgenommen werden können. Daher können die Medikamente, die den pH-Wert im Magen erhöhen wie z. B. Protonenpumpenhemmer (PPI) oder Histamin-2-Antagonisten die Kinetik anderer gleichzeitig verabreichter Arzneimittel verändern. Die H2-Antagonisten (z. B. Ranitidin) und PPI (z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol) führen tatsächlich zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Cefpodoxim, andererseits wird die Aufnahme von Betablockern (z. B. Bisoprolol) erleichtert. Ketoconazol oder Itraconazol, die man für die Behandlung von Pilzkrankungen verwendet, benötigen ein saures Milieu, um richtig aufgelöst zu werden. Eine gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten, die den pH-Wert im Magen erhöhen, kann daher sowohl die Auflösung als auch die Resorption von Antimykotika beeinflussen (Palleria et al., 2013). Protonenpumpenhemmer gehören heutzutage zu einer der am häufigsten verschriebenen Medikamentengruppen der Welt (Forgacs und Loganayagam, 2008).

In Anbetracht dieser Tatsache ist es auch klar, dass die Wahrscheinlichkeit potenzieller pharmakokinetischer Interaktionen, wie z.B. die, die bereits oben erwähnt wurden, hoch ist. Deswegen sollten Ärzte und Apotheker ihren Patienten das Risiko für PPI-assoziierte Interaktionen erklären, da man täglich in der Praxis hört, dass diese Medikamente bei Laien nur

als Magenschutz und nicht als ein richtiges Arzneimittel gesehen werden. Komplexbildung kann auch, wie oben erwähnt, die Resorption von Arzneimitteln beeinflussen. Zur Komplexbildung kommt es bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Tetracyclinen wie z. B. Doxycyclin oder Minocyclin mit mehrwertigen Kationen (z. B. Calcium, Magnesium, Aluminium, Eisen). Diese Komplexe können dann sehr schlecht vom Körper aufgenommen werden und somit ist die Wirkung stark reduziert. Antacida, die die Magensäure neutralisieren, können genauso die Aufnahme von Fluorchinolonen (z. B. Ciprofloxacin) reduzieren, da die Metallionen mit dem Wirkstoff Komplexe bilden (Palleria et al, 2013).

Zu den Resorptionsinteraktionen kann es auch durch Motilitätsstörungen kommen. Arzneimittel, die in der Lage sind, die Magen-Darm-Motilität zu erhöhen (z. B. Metoclopramid, Cisaprid), können die Kontaktzeit zwischen dem Arzneimittel und dem Schleimhautbereich der Resorption reduzieren, wodurch eine Abnahme der Arzneimittelresorption induziert wird (Lee et al., 2000).

P-Glykoprotein (P-gp) ist einer der wichtigsten Transmembrantransporter beim Menschen, der in verschiedenen menschlichen Geweben wie z. B. der Leber, Niere, dem Dün- und Dickdarm und der Bauchspeicheldrüse vorkommt. Das ist ein membranständiges Protein, das durch das Multi-Drug-Resistance-Gen (MDR1) kodiert wird. Es wird auch in den Tumorzellen exprimiert, wo es in der Lage ist, Zytostatika aus dem Inneren der Tumorzellen herauszuschleusen und so die erwünschte Konzentration in der Zelle zu reduzieren. Die P-gp / MDR1-Aktivität ist auch in der nicht-krebsbedingten Behandlung von großer klinischer Bedeutung. Dieser Transmembrantransporter reguliert die Resorption von Arzneimitteln im Darm und fördert deren Ausscheidung. Infolgedessen kann die Verabreichung von Arzneimitteln, die eine P-Glykoprotein/MDR1-Aktivität induzieren oder inhibieren, die Entwicklung von pharmakokinetischen Interaktionen auslösen (Zhou, 2008).

Werden P-gp-Substrate wie Digoxin, Dabigatran-etexilat oder Fexofenidin mit P-gp-Inhibitoren zur gleichen Zeit eingenommen, kann sich die Bioverfügbarkeit dieser Substrate erhöhen und somit zu unerwünschten Wirkungen für den Patienten führen (Akamine, Yasui-Furukori und Uno, 2018). Über die weiteren Wechselwirkungen, die durch P-gp-Inhibition möglich sind, berichteten Shumaker et al. im Jahr 2018. Sie haben gezeigt, dass eine gleichzeitige Verabreichung von Posaconazol (täglich 300 mg) und Digoxin (täglich 0,25 mg) zu Vorhofflimmern mit langsamer ventrikulärer Reaktion und Tachykardie führt (Shumaker et al., 2018).

1.3.2 Biotransformation

Die Umwandlungsprozesse von Arzneimitteln sind in der Fachsprache als Biotransformation bekannt (Abbildung 4). Das Ziel der Biotransformation ist es, Arzneimittel zu „entgiften“ und durch chemische Umwandlung eine Elimination durchzusetzen. Die Leber ist das Hauptorgan der Biotransformation (Meyer, 1996). Jedoch besitzen auch andere Organe wie z. B. der Darm, die Niere, die Lunge, die Milz oder die Haut ebenfalls eine starke metabolische Aktivität. Die Enzymsysteme, die zur Biotransformation beitragen, werden als Phase-I- und Phase-II-Reaktionen bezeichnet (Mutschler et al., 2013).

Biotransformation

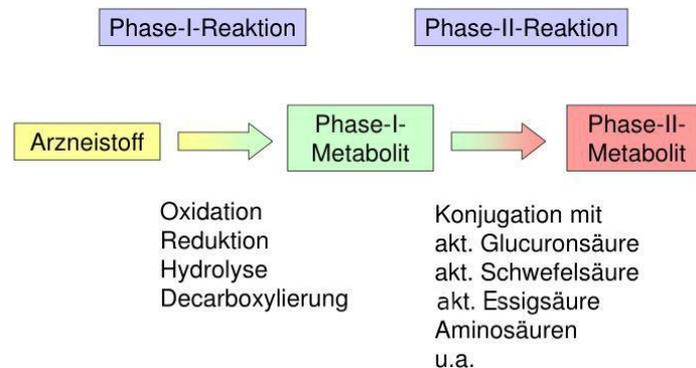


Abbildung 4: Biotransformation von Arzneimitteln (Mutschler et al., 2013)

1.3.2.1 Phase-I-Reaktionen

Die Phase-I-Reaktionen werden auch als Funktionalisierungsreaktionen bezeichnet, da es hier zur Einführung von funktionellen Gruppen in den Substanzen oder zur Veränderung der bestehenden funktionellen Gruppen kommt. Das Pharmakonmolekül wird oxidativ, reduktiv oder hydrolytisch verändert, wobei die Oxidationsreaktionen für die Biotransformation von besonderer Bedeutung sind. An diesen Oxidationsreaktionen sind Enzyme wie Oxidasen, Monooxygenasen und Dioxygenasen beteiligt (Aktories et al., 2017). Die zentrale Rolle für den oxidativen Phase-I-Metabolismus bzw. für die oxidative Biotransformation von Arzneimitteln haben die Monooxygenasen, die Hämproteine des Cytochrom P-450-Typs enthalten (Palleria et al., 2013). Cytochrom P-450-Enzyme befinden sich zum großen Teil in der Leber (90-95%), sind aber auch in anderen Organen wie z. B. im Magen-Darm-Trakt, in der Lunge oder im Gehirn nachweisbar (Peterson und Graham, 1998).

Biochemische Struktur und Nomenklatur

Aus biochemischer Sicht sind CYP-450-Enzyme Hämproteine, die aus etwa 500 Aminosäuren bestehen. Die Nummer 450 bezieht sich auf die Wellenlänge von 450 nm, die von der Häm-Gruppe stark absorbiert werden kann und deshalb rötlich erscheint (P=Pigment) (Hasler et al., 1999). Wie bereits zahlreiche Kristallstrukturen gezeigt haben, weisen alle CYP-450-Enzyme, die an der Medikamentenbiotransformation beteiligt sind, den gleichen dreidimensionalen Aufbau bzw. die gleiche Proteinfaltung auf. Eine große α -helikale-Domäne und eine kleine β -Faltblattdomäne sind die Bestandteile dieser dreidimensionalen Strukturen, was in Abbildung 5 zu sehen ist. Interessanterweise, obwohl diese Enzyme in der Struktur sehr ähnlich sind, ist es nicht leicht ersichtlich, wie die CYP-450-Enzyme eine so hohe Vielfältigkeit an Substraten erreichen. Durch zahlreiche Kristallstrukturen dieser Enzyme, die in verschiedenen Konformationen eingefangen wurden, wurde die Fähigkeit, ihre Strukturen an die verschiedenen Substrate anpassen zu können, erkannt und somit ihre hohe Diversität unter Substraten erklärt (Gay, Roberts und Halpert, 2010).

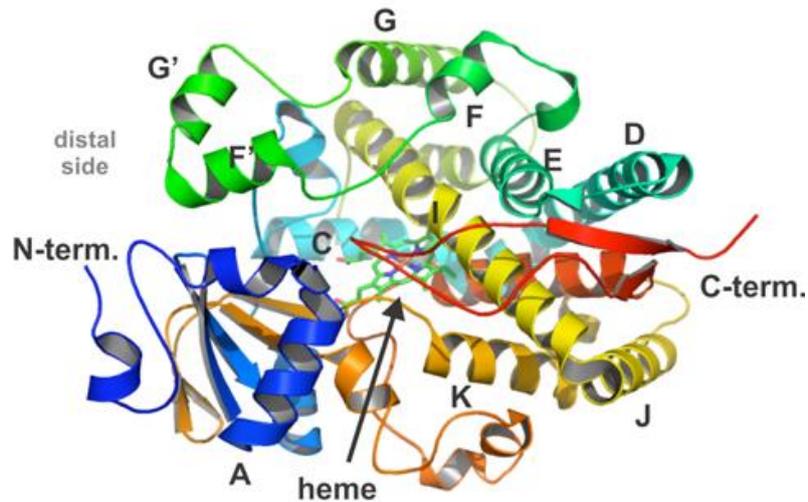


Abbildung 5: Die Struktur von Cytochrom P-450. Spiralartige α -helikale- (gekennzeichnet durch Buchstaben) und die β -Faltblattdomäne (Otyepka, Berka und Anzenbacher, 2012)

Die Einteilung von Cytochrom P-Enzymen in die verschiedenen CYPs Familien erfolgt anhand ihrer Aminosäuresequenzen, die durch die arabische Zahl angegeben sind. Alle Enzyme, die eine Sequenzhomologie von $> 40\%$ haben, werden einer Familie zugeordnet. Weiters sind diese Familien in Unterfamilien eingeteilt, die mit Buchstaben gekennzeichnet sind und die einzelnen Vertreter (Isoformen) dieser Unterfamilien sind durch eine Zahl definiert (Abbildung 6). Die Sequenzhomologie der Isoformen innerhalb einer Unterfamilie ist größer als 55% . Somit steht die Bezeichnung CYP 2D6 für das sechste Enzym der Unterfamilie D aus der Familie 2. Heutzutage sind 18 verschiedene Familien und 44 Unterfamilien beim Menschen bekannt, wobei die Familien 1, 2 und 3 für die Metabolisierung von Medikamenten am wichtigsten sind (Manikandan und Nagini, 2018).

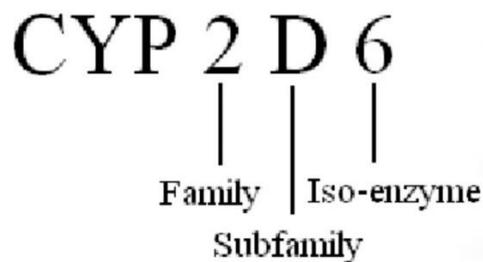


Abbildung 6: Ein Beispiel der Nomenklatur von CYP-450 Enzymen (Wijnen et al.,2007)

Der genaue Mechanismus der Oxidation eines Pharmakons (P) durch CYP P-450-Enzyme ist in Abbildung 7 dargestellt.

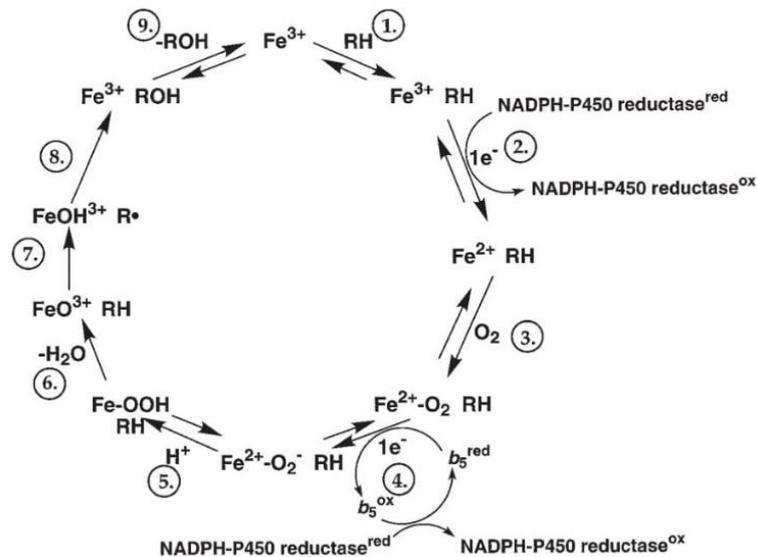
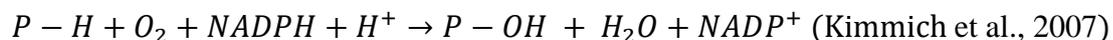


Abbildung 7: Oxidation eines Pharmakons durch CYP (Guengerich et al., 1998)

Das Pharmakon im lipophilen Zustand (P) wird zuerst durch Monooxygenasen an Cytochrom P-450 mit dreiwertigem Eisen gebunden. Dann kommt es zur Übertragung eines Elektrons auf das Eisen. Das erfolgt durch eine Elektronentransferkette, in der eine NADPH-Reduktase und ein Flavinprotein nachgewiesen sind. Dadurch wird Eisen in Cytochrom P-450 zweiwertig. Nach Übertragung eines zweiten Elektrons durch NADPH-Reduktase, entsteht aktivierter Sauerstoff und Wasser. Als Endprodukte bekommt man das hydroxylierte Substrat (R-OH) und Wasser. Daraus folgt eine allgemeine Reaktion:



Für den Arzneistoffmetabolismus sind CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6 und CYP 3A4 am wichtigsten. 90% aller Arzneimittel, die heutzutage auf dem Markt sind, werden über diese 5 Isoenzyme metabolisiert. In der Tabelle 3 sind einige Substrate für diese Enzyme dargestellt (Sychev et al., 2018).

Tabelle 3: Wichtige CYP-450-Enzyme und ihre Substrate (Sychev et al., 2018)

CYP-450-Enzym	Substrat
CYP 1A2	Paracetamol, Coffein, Theophyllin, Phenacetin, Clozapin, R-Warfarin
CYP 2C9	S-Warfarin, Tolbutamid, Phenytoin, Losartan, NSAR, COX-2-Hemmer
CYP 2C19	Omeprazol, Testosteron, Zidovudin, Diazepam, Phenytoin
CYP 2D6	Trizyklische Antidepressiva, Betablocker, Codein, Tramadol, Pravastatin
CYP 3A4	Alprazolam, Midazolam, Diazepam, Amiodaron, Loratidin, Calciumkanalblocker, HIV-Proteasehemmer, Tamoxifen, Tacrolimus, Atorvastatin, Lovastatin, Carbamezpin

Induktion, Inhibition, genetischer Polymorphismus

Durch Induktoren kann die Synthese von CYP-Isoenzymen gesteigert werden. Es gibt viele Beispiele für solche Enzyminduktoren. Das geschieht durch verschiedene Medikamente wie z. B. Rifampicin, Phenobarbital und Phenytoin. Die Induktion von CYP-450-Enzymen ist aber auch durch Nahrung wie Grapefruit und Genussmittel wie z. B. Zigaretten, Alkohol und koffeinhaltige Getränke möglich (Palleria et al., 2013). Durch die Wechselwirkung des Induktors mit spezifischen intrazellulären Rezeptoren wie z. B. Pregnan-X-Rezeptor (PXR), konstitutiver Androstanrezeptor (CAR) und Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR) entsteht ein Rezeptor-Induktorkomplex, der in den Zellkern eindringen kann und somit eine erhöhte Expression des CYP kodierenden Gens auslöst (Sychev et al., 2018). Dadurch wird das Enzym vermehrt bereitgestellt und dementsprechend mehr Arzneistoff pro Zeiteinheit metabolisiert, was wiederum die Arzneistoffkonzentration im Plasma verringert und den therapeutischen Effekt verkürzt. Andererseits können durch eine schnelle Verstoffwechslung einer Muttersubstanz reaktive Metabolite entstehen, die dann zu unerwünschten Nebenwirkungen führen (Palleria et al., 2013). Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Phenobarbital und Lamotrigin kam es beispielsweise zur Produktion von reaktiven Metaboliten von Lamotrigin, die im Verdacht stehen, Leukopenie und Thrombose beim Patienten zu verursachen. Deswegen wird bei der Kombination dieser Arzneimittel eine vorsichtige Überwachung der hämatologischen Parameter gefordert (Siniscalchi et al., 2010).

Durch verschiedene in vivo Untersuchungen wurde festgestellt, dass es drei Typen von Induktoren gibt, die an dieser Stelle vorgestellt werden sollen. Starke CYP-450-Induktoren führen zu einer $\geq 80\%$ Reduktion der Bioverfügbarkeit. Das sind z. B. Rifampicin, Johanniskraut und Phenytoin. Der zweite Typ sind die moderaten Induktoren, die eine 50 bis 80%ige Reduktion der Bioverfügbarkeit verursachen und der dritte Typ bewirkt eine 20 bis 50%ige Reduktion der Bioverfügbarkeit. Sie werden daher als schwache Induktoren bezeichnet. Die am meisten vorkommenden moderaten Induktoren sind Montelukast, Nafcillin und Efavirenz und bei den schwachen sind das Aprepitant, Pioglitazon und Prednisolon (Sychev et al., 2018).

Wenn zwei oder mehrere verabreichte Arzneimittel durch dasselbe Isoenzym verstoffwechselt werden, besteht die Möglichkeit, dass es zu einer Enzyminhibition kommt. Dadurch kann die Geschwindigkeit einer katalytischen Reaktion herabgesetzt werden bzw. es kann zu einer Hemmung der Biotransformation kommen und damit zu einer verlängerten pharmakologischen Wirkung von Arzneistoffen und/oder Inhibitoren. Falls die verabreichten Arzneimittel Prodrugs sind, kann ihre pharmakologische Wirkung in diesem Fall verringert werden (Palleria et al., 2013).

Je nachdem, wie sich der Inhibitor an das Enzym bindet, unterscheidet man zwischen der reversiblen und irreversiblen Inhibition von Isoenzymen. Weiters sind bei der reversiblen Hemmung eine kompetitive, nicht-kompetitive und unkompetitive Hemmung bekannt. Wenn der Inhibitor und das Substrat um die Besetzung des aktiven Zentrums des Isoenzym konkurrieren, dann spricht man über kompetitive Hemmung. Diese Art der Enzyminhibition kann durch die Erhöhung der Wirkstoffkonzentration überwunden werden. Bei der nicht-kompetitiven reversiblen Inhibition bindet der Inhibitor an eine andere Stelle des Isoenzym und nicht an das aktive Zentrum. Somit wird die Konformation des Enzym verändert und eine

Bindung des Substrats an das Enzym verhindert. Wenn ein Inhibitor an den Enzym-Substrat-Komplex bindet und dessen Funktion blockiert, wird dies als unkompetitive reversible Hemmung bezeichnet. Der Mechanismus der irreversiblen Hemmung beruht auf einer Bindung des Inhibitors an das Häm des CYP-Isoenzym. Dadurch wird die katalytische Aktivität des Enzyms blockiert (Synchev et al., 2018).

Mittels einer Inhibitionskonstante (K_i) wird die Affinität eines Stoffes für das Enzym gemessen. Die Inhibitionskonstante wird in In-vitro-Studien an humanen Lebermikrosomen gemessen. Durch dieses In-vitro-Messsystem ist es möglich, Arzneimittel schon sehr früh in ihrer Entwicklung auf metabolische Interaktionen zu untersuchen (Bachmann und Lewis, 2005). Es wurde bereits erwähnt, dass Menschen eine Variabilität in Bezug auf den Arzneistoffmetabolismus aufweisen, wobei diese Variabilität der Stoffwechselrate durch genetische Faktoren bzw. deren Polymorphismus bedingt ist. Als genetischen Polymorphismus bezeichnet man Allelvariationen, die mit einer Häufigkeit von 1% oder mehr in der Bevölkerung vorkommen (Raucy und Allen, 2001). Diese Allelvariationen umfassen Mutationen, an denen Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (engl. Single Nucleotide Polymorphism) wie Substitutionen, Insertionen und Deletionen beteiligt sind, sowie die Kopiezahlvariationen (engl. Copy Number Variation) wie Genduplikationen und Gendeletionen. Diese Polymorphismen können das Enzym verändern und somit zu einer reduzierten, fehlenden oder erhöhten katalytischen Aktivität des Enzyms führen. Vor allem sind CYP 2D6, CYP 2C9 und CYP 2C19 dafür bekannt, genetisch polymorph zu sein. In Bezug auf diese genetischen Variationen sind heutzutage 4 Arten von phänotypischen Änderungen in CYP-Enzymen bekannt. Diese 4 Arten haben verschiedene Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit bzw. Biotransformation von Arzneimitteln. Man unterscheidet zwischen normalen (extensive metabolizer), intermediären (intermediate metabolizers), langsamen (poor metabolizer) und besonders schnellen Metabolisierern (ultra rapid metabolizer) (Manikandan und Nagini, 2017).

CYP 1A2

Ca. 13% der hepatischen Cytochrom P-450-Enzyme entfallen auf CYP-Isoenzym 1A2, welches am oxidativen Metabolismus von ca. 8% aller klinisch relevanten Arzneimittel beteiligt ist. Wie in der Tabelle 4 ersichtlich ist, sind CYP 1A2 Enzyme für die Biotransformation von einigen Antidepressiva, Neuroleptika und Methyl-Xanthinen zuständig, besitzen aber auch eine große Bedeutung für den Metabolismus von kanzerogenen Verbindungen sowie heterozyklischen aromatischen Aminen (HAA), die im Tabakrauch und in gegrilltem Fleisch vorkommen. CYP 1A2 hat keine endogenen Substrate (Sychev et al., 2018).

Tabelle 4: Substrate, Inhibitoren und Induktoren von CYP 1A2 (Sychev et al., 2018)

Substrate	Inhibitoren	Induktoren
HAA Methylxantine: Theophyllin, Coffein Diverse Arzneistoffe: Clozapin, Paracetamol, Warfarin, Phenacetin, Duloxetine	Coffein Ciprofloxacin Fluvoxamin Enoxacin Verapamil	Brokkoli polyzyklische KW in Tabakrauch oder gegrillten Nahrungsmitteln Montelukast Omeprazol

Heutzutage scheinen die Wechselwirkungen, die durch starke CYP 1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin oder Fluvoxamin) oder Induktoren (z. B. Zigarettenrauch) bedingt sind, konsistent und klinisch signifikant zu sein. Es wird berichtet über Wechselwirkungen zwischen Clozapin, bei dem CYP 1A2 eine wichtige Rolle im oxidativen Metabolismus spielt, und CYP 1A2-Inhibitoren oder Induktoren, die ebenfalls starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP 3A4 oder CYP 2D6 sind (Chetty und Murray, 2007).

Im Jahr 2009 wurde über zwei Wechselwirkungsfälle zwischen Ciprofloxacin und Clozapin berichtet. Der erste Fall war ein 46-jähriger männlicher Patient, der eine tägliche Dosis Clozapin 900 mg als Dauertherapie erhielt. Er wurde mit Urosepsis hospitalisiert und 5 Tage mit zwei Antibiotika (Ciprofloxacin und Amoxicillin) behandelt. Zwei Tage nach Abschluss dieser Therapie zeigte der Patient Symptome einer Rhabdomyolyse. Die Clozapin-Therapie wurde abgebrochen, und die Messung der Clozapin-Plasmakonzentration des Patienten zeigte 1 Tag nach Beendigung der Clozapin-Therapie und 3 Tage nach Beendigung der Ciprofloxacin-Behandlung, dass die empfohlenen therapeutischen Werte überschritten wurden (Brouwers et al., 2009).

Im zweiten Fall wurde ein 58-jähriger Mann, der mit einer täglichen Dosis von 300 mg Clozapin behandelt wurde, wegen Delirium und Verdacht auf Harnwegsinfektion oder Lungenentzündung ins Krankenhaus eingeliefert. Zur Behandlung der Harnwegsinfektion erhielt er Ciprofloxacin. Die Messung der Clozapin-Plasmakonzentrationen vor und 3 Tage nach Beginn des Ciprofloxacins zeigte, dass sich die Clozapin-Konzentrationen in diesem Zeitraum verdoppelten. Wie man aus der Tabelle 4 entnehmen kann, wird Clozapin stark über CYP 1A2 metabolisiert, wobei Ciprofloxacin ein starker CYP 1A2 Inhibitor ist. Dementsprechend kommt es bei einer gleichzeitigen Gabe von diesen Medikamenten zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Clozapin - was zu schweren Nebenwirkungen führt. Um das zu verhindern, ist die Anwendung eines anderen Antibiotikums empfehlenswert. Die zweite Möglichkeit wäre eine Senkung der Clozapin-Dosis bzw. die Überwachung des Clozapin-Spiegels (Brouwers et al., 2009).

Im Jahr 2013 wurde auch über Wechselwirkungen in Zusammenhang mit CYP 1A2 berichtet. Ein 49-jähriger Mann, der aufgrund von Schizophrenie mit Clozapin behandelt wurde, bekam Ciprofloxacin, wegen einer Entzündung, die nach einer Cholezystektomie auftrat. Die Symptome einer Clozapin-Intoxikation waren vier Tage nach der Operation erkennbar, da Ciprofloxacin, wie oben erwähnt, ein CYP 1A2-Inhibitor ist (van Zuilekom und Gijsman, 2013).

Dass Wechselwirkungen zwischen Clozapin und Ciprofloxacin möglich sind, ist seit mehr als 20 Jahren bekannt. Bisher wurde aber nicht über ein mögliches Todesrisiko berichtet. Im Jahr 2016 berichteten Meyer et al. über den Fall einer 28-jährigen Nichtraucherin mit intellektueller Beeinträchtigung, die von 2009 bis 2012 zweimal täglich 100 mg Clozapin oral eingenommen hatte. Wegen einer Harnwegsinfektion bekam die Patientin Ciprofloxacin 500 mg in Tablettenform. Zwei Tage später kollabierte die Patientin und starb trotz Wiederbelebungsversuchen. Am nächsten Tag zeigte die Obduktion, dass die Todesursache eine akute Clozapin-Toxizität war (Meyer et al., 2016). Deswegen wird empfohlen, dass Fälle, in denen Patienten mit Clozapin behandelt und stationär aufgenommen werden, zwischen einem Psychiater und anderen Fachärzten/klinischen Pharmazeuten proaktiv besprochen

werden und der Plasmaspiegel des Patienten gemessen wird, um die Wechselwirkungen und damit verbundene Intoxikationen zu vermeiden (van Zuilekom und Gijsman, 2013).

In Tabelle 4 ist ersichtlich, dass die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK), die in Tabakrauch enthalten sind, starke CYP 1A2-Induktoren sind. Die Gene der CYP 1A2-Unterfamilie haben Bindungsstellen für den Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor und die PAK (wie der Name impliziert) sind Agonisten dieses Rezeptors. Wichtig zu erwähnen ist, dass die Raucherentwöhnung mit einer schnellen Reduktion von CYP 1A2-Enzymen verbunden ist. Dadurch wird bereits in den ersten Tagen nach der Raucherentwöhnung eine Senkung der Dosis der CYP 1A2-Substrate notwendig sein, um Überdosierungen und damit verbundene unerwünschte Wirkungen zu vermeiden. Vor allem ist das wichtig für Medikamente, die eine enge therapeutische Breite, wie z.B. Theophyllin, haben (Anderson und Chan, 2016).

Ein weit verbreitetes Muskelrelaxans, Tizanidin, das den Blutdruck senken kann, wird durch Cytochrom-P450 1A2 metabolisiert. Eine retrospektive Kohortenstudie hat gezeigt, dass Patienten, die gleichzeitig Tizanidin und einen CYP1A2-Inhibitor verschrieben bekamen, an einer schweren Hypotonie litten bzw. dass der systolische Blutdruck während der gleichzeitigen Medikamenteneinnahme ≤ 70 mm Hg betrug (Chaugai et al., 2018).

Ein weiteres Arzneimittel, das über CYP 1A2-Enzyme metabolisiert wird, ist Duloxetin. Dieses Antidepressivum ist ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Augustin et al., 2018).

Da über den Einfluss des Rauchens auf die Duloxetin-Plasmakonzentration wenig berichtet wurde, wurde eine Datenbank zur Überwachung therapeutischer Arzneimittel ins Leben gerufen, die die Duloxetin-Plasmakonzentrationen von Januar 2013 bis Juni 2017 analysiert. Zu diesem Zweck wurde eine Gruppe von Nichtrauchern, die sich einer Behandlung mit Duloxetin unterzogen, mit einer Gruppe von aktiven Rauchern verglichen, die ebenfalls Duloxetin erhielten. Die Gruppe der aktiven Raucher erhielt höhere Tagesdosen von Duloxetin und zeigte signifikant niedrigere Duloxetin-Plasmakonzentrationen. Für alle Arzneimittel, die CYP 1A2-Substrate sind, ist die Induktion dieser Enzyme durch Tabakrauch klinisch relevant und muss während der Therapie berücksichtigt werden (Augustin et al., 2018).

Die Tatsache, dass Koffein zu 99% über CYP 1A2-Enzyme metabolisiert wird, muss berücksichtigt werden, wenn ein Patient mit dem Rauchen aufhört. Solche Patienten sollten den Kaffeeconsum um die Hälfte reduzieren, um eine übermäßige Konzentration des Koffeins im Blut zu vermeiden. Reizbarkeit und Schlaflosigkeit sind typische Symptome einer Intoxikation mit Koffein und können oft mit Nikotin-Entzugssymptomen verwechselt werden. In diesem Fall ist eine tägliche Evidenz des Koffeinkonsums sowohl in Medikamenten- bzw. Nahrungsergänzungsmittelform als auch in Form von koffeinhaltigen Getränken ratsam und wichtig (Kroon, 2007).

CYP 2D6

Dieses Cytochrom-P450-Isoenzym ist am Stoffwechsel von ca. 20% der gebräuchlichsten Medikamente beteiligt. Die häufigsten Arzneimittel, die durch dieses Isoenzym verstoffwechselt werden, sind: Psychopharmaka wie trizyklische Antidepressiva, Betablocker, Opioide, Dextromethorphan und Tamoxifen (Sychev et al., 2018). CYP 2D6 wird in der Leber,

im Darm, im Gehirn und in der Lunge exprimiert, wobei es vorwiegend in der Leber an der Metabolisierung von Arzneimitteln beteiligt ist (McDonnell und Dang, 2013).

Es wurde bereits erwähnt, dass die Cytochrom-P-450-Enzyme genetisch bedingt sehr unterschiedlich exprimiert werden können, was zu unterschiedlichen Enzymaktivitäten führt. Bei den CYP 2D6-Isoenzymen ist diese genetische Variabilität besonders ausgeprägt im Vergleich zu den anderen CYP-Isoenzymen (Abbildung 8). Ca. 10% der Bevölkerung haben einen CYP 2D6-Gendefekt, der einen veränderten katalytischen Effekt des Enzyms verursacht und dementsprechend eine Auswirkung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften wie die Bioverfügbarkeit oder Biotransformation des Arzneimittels hat (Sprouse und van Breemen, 2016).

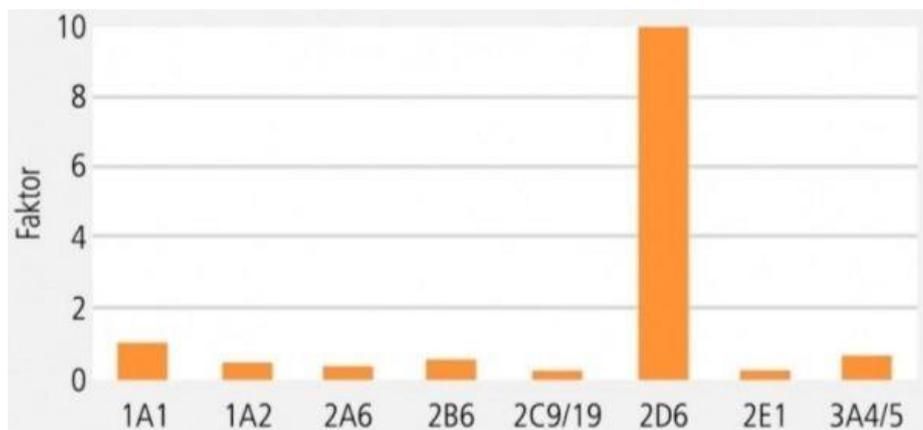


Abbildung 8: Genetisch bedingte Variabilität der Enzymaktivität (Anzenbacher und Anzenbacherova, 2001)

In Abbildung 8 ist zu sehen, dass die CYP 2D6-Aktivität um den Faktor 10 erhöht sein kann. Es ist aber auch möglich, dass die Enzymaktivität vollständig ausbleibt.

Heutzutage zählt das CYP 2D6-Isoenzym zu einem der am besten untersuchten Isoenzyme, da bereits vor 50 Jahren bekannt war, dass es eine individuelle Variabilität in der Verstoffwechslungskapazität von CYP 2D6 gibt. Derzeit sind 105 verschiedene Allele und eine Vielzahl von Allelvarianten in der Bevölkerung bekannt, die für das CYP 2D6 kodieren, und nicht alle diese genetischen Varianten (Allele) geben ein aktives Enzym (Zanger und Schwab, 2013). Diese genetischen Varianten umfassen vollfunktionelle Allele, Allele mit reduzierter Funktion und Null (nicht-funktionelle) Allele, die einen breiten Bereich an Enzymaktivität vermitteln, von keiner Aktivität bis zur ultrarapiden Biotransformation von Substraten. Somit sind anhand der CYP 2D6-Aktivität in der Bevölkerung 4 Metabolisierer-Gruppen zu unterscheiden und zwar normale Metabolisierer (EM), intermediäre Metabolisierer (IM), langsame Metabolisierer (PM) und ultrarapide Metabolisierer (UM) (Zhou, 2009).

Bei den normalen Metabolisierern (extensive metabolizer) werden durch zwei intakte CYP-Allele vollständig funktionierende CYP 2D6-Isoenzyme gebildet, und die Arzneistoffe werden wie erwartet metabolisiert. In der Gruppe der intermediären Metabolisierer kommt es zu einer verringerten CYP 2D6-Funktion, die durch ein defektes und ein beschränkt funktionsfähiges Allel verursacht ist. Unter langsamen Metabolisierern (poor metabolizer, PM) versteht man die Gruppe, bei der die Substrate, durch Fehlen von zwei funktionellen Allelen, besonders langsam verstoffwechselt werden. Damit kommt es bereits bei Standarddosierungen zu einer

Wirkstoffakkumulation, was natürlich zu Nebenwirkungen und Intoxikationen sowie zu Interaktionen führen kann (Bernard et al., 2006).

Ultraschnelle Metabolisierer (ultrarapid metabolizer, UM) besitzen drei oder mehr funktionsfähige Gene und dadurch werden bei dieser Gruppe Arzneistoffe sehr schnell eliminiert und zwar so schnell, dass der gewünschte Wirkstoffspiegel nicht erreicht wird (Bernard et al., 2006). Veröffentlichte Studien und Berichte zeigen, dass signifikante geografische und ethnische Unterschiede im genetischen Polymorphismus von CYP 2D6-Isoenzymen bestehen, was in der Tabelle 5 dargestellt ist.

Tabelle 5: CYP 2D6-Aktivität – unter den verschiedenen Nationalitäten/ethnischen Gruppe (Bernard et al., 2006)

Bevölkerungsgruppe	PM (%)	Verminderte Aktivität von IM (%)	UM (%)
Weißer		1-2	4,3
Amerikaner	7,7		
Briten	8,9		
Polen	8,3		
Schweizer	10		
Dänen			0,8
Deutsche	7,7		0,8
Schweden			1,0
Spanier			10
Türken	1,5		8,7
Kroaten	3,0		4,0
Afrikaner			
Afroamerikaner	1,9-7,3		4,9
Nigerianer	0-8,1		
Ghanaer	6,0		
Ethiopianer	1,8		29
Südafrikaner	19		
Asiaten		51	
Japaner	0		
Chinesen	<1,0		0,9
Thai	1,2		
Indianer	1,8-4,8		
Saudi-Araber	1,2	3-9	21,0
Hispanier			
Kolumbianer	6,6		1,7
Mexikaner	3,2		
Panamer	2,2-4,4		
Nicaraguaner	3,6		

Somit lässt sich aus Tabelle 5 entnehmen, dass die weiße Bevölkerung die höchste Häufigkeit des PM-Phänotyps aufweist, wobei britische und schweizerische Weiße die höchsten Inzidenzen mit 8,9% bzw. 10% haben. In der asiatischen Bevölkerung ist die Häufigkeit von PMs relativ niedrig, vor allem in der thailändischen, chinesischen und japanischen Bevölkerung

(0% –1,2%). Die Prävalenz des PM-Phänotyps ist unter den Asiaten auf dem indischen Subkontinent etwas höher als in den asiatischen Bevölkerungen in Südost- und Ostasien, mit Häufigkeiten von 1,8% bis 4,8%. In der afrikanischen Bevölkerungsgruppe sind die Berichte über die Prävalenz von PM sehr unterschiedlich, wobei die Schätzungen zwischen 0% und 19% liegen. Auch bei der Häufigkeit von PMs, die bei Afroamerikanern gemeldet wurden, gibt es eine breite Palette von 1,9% bis 7,3%. Bis heute gab es wenige Studien zur Prävalenz von CYP 2D6-Phänotypen in der hispanischen Bevölkerungsgruppe. Durch diese Studie wurde festgestellt, dass die Prävalenz von PMs zwischen 2,2% und 6,6% liegt. Weitere Forschungen, um noch mehr pharmakogenetische Daten über diese Bevölkerungsgruppe zu bekommen, wären sicher interessant und wichtig, da die hispanische Bevölkerung ein stetiges Wachstum aufweist, vor allem in den USA. Im Fall des UM-Phänotyps zeigen Berichte, dass Äthiopier (29%) und Saudi-Araber (21%) die höchste Prävalenz dafür haben. Im Mittelmeerraum ist auch eine höhere Prävalenz von UMs zu finden. In der Türkei liegt diese bei 8,7% und in Spanien bei 10%. Im Norden Europas ist die Häufigkeit von UMs eher niedrig und liegt zwischen 0,8% in Dänemark und Deutschland und 1% in Schweden (Bernard et al., 2006).

Heutzutage befinden sich auf dem Markt verschiedene Gentests, mit denen man die spezifischen Genotypen (einen Genotyp) des Patienten herausfinden und damit bestimmen kann, wie er bestimmte Arzneistoffe metabolisiert. Die Ärzte können so die Medikamente besser und individuell an die Patienten anpassen und somit die Nebenwirkungs- und Interaktionsgefahr minimieren. Die FDA hat am 24. Dezember 2004 den ersten pharmakogenetischen Test zugelassen und zwar AmpliChip CYP 450 Test der Firma Roche. Dieser Test erkennt die Genveränderungen von CYP 2D6 und CYP 2D9. Auf der Homepage der FDA sind derzeit noch 13 andere genehmigte Tests zu finden (FDA, 2019).

Bezüglich der Interaktionen auf Basis von CYP 2D6 hat das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Jahr 2010 über die Interaktionen zwischen Tamoxifen und CYP 2D6-Inhibitoren berichtet (BfArM, 2010). Tamoxifen wird als Standardtherapie für Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem (ER+) Brustkrebs verwendet (Irrarrázaval und Gaete, 2016). Durch mehrere Untersuchungen und klinische Studien wurde nachgewiesen, dass eine Kombination von CYP 2D6 Inhibitoren und Tamoxifen zu einer starken Senkung des Tamoxifenspiegels im Blut führt (bis zu 65-70%) und somit zu einer reduzierten Wirksamkeit. Zu den starken CYP 2D6-Inhibitoren zählen vor allem Antidepressiva wie Fluoxetin und Paroxetin (BfArM, 2010). Gerade diese Gruppe der Psychopharmaka wird oft bei Frauen, die an Brustkrebs leiden, verschrieben, um Depressionen, Angstzustände und Hitzewallungen zu behandeln. Antidepressiva wie Citalopram, Escitalopram oder Venlafaxin werden empfohlen, da sie keinen Einfluss auf den Metabolismus von Tamoxifen haben (Irrarrázaval und Gaete, 2016).

Es ist bereits bekannt, dass Paroxetin den Metoprolol-Plasmaspiegel signifikant erhöht und die Herzfrequenz und den systolischen Blutdruck von Patienten sowohl im Ruhe- als auch im Trainingszustand senkt. Bahar et al. haben im Jahr 2018 einen Review-Artikel über die Interaktionen zwischen Metoprolol (ein CYP 2D6-Substrat) und Paroxetin/Fluoxetin (ein CYP 2D6-Inhibitor) veröffentlicht, mit dem Ziel die verfügbare Nachweise sowie die klinischen Auswirkungen der Wechselwirkungen zwischen den erwähnten Medikamenten zu quantifizieren.

In diesem Sinne wurde nach Studien untersucht, die bis April 2018 veröffentlicht wurden. Die meisten Studien zeigten, dass die Kombination von Metoprolol und Paroxetin/Fluoxetin zu unerwünschten Nebenwirkungen führt. Unter anderem wurde berichtet, dass von 8232 Fällen, die wegen Bradykardie ins Krankenhaus eingeliefert wurden, 99 Patienten innerhalb von 30 Tagen vor dem Krankenhausaufenthalt neu mit einem SSRI behandelt wurden. In 23 dieser Fälle wurde Paroxetin oder Fluoxetin verordnet (23,2%). Eine zweite retrospektive Kohortenstudie, die in öffentlichen Apotheken in den Niederlanden durchgeführt wurde, zeigte, dass von 64 578 (≥ 60 Jahre) mit Metoprolol behandelten Patienten, 528 Paroxetin/Fluoxetin verschrieben bekamen und somit den Wechselwirkungen ausgesetzt waren (Bahar et al., 2018). Interessanterweise sind die Interaktionen durch die CYP 2D6-Induktion irrelevant, da dem CYP 2D6-Gen die Bindungsstellen für die nuklearen Rezeptoren fehlen, die eine Induktion vermitteln (Sychev et al., 2018).

CYP 3A4

Da ein Drittel aller Cytochrom-P450-Enzyme in der Leber auf CYP 3A4 entfällt (Abbildung 9) und über 40% aller Arzneimittel über dieses Enzym metabolisiert werden, wundert es nicht, dass das CYP 3A4-Isoenzym das bekannteste Isoenzym der ganzen CYP-Familie ist. Dieses Enzym ist, außer in der Leber, auch stark im Darm exprimiert. Die Liste der Arzneistoffe (Tabelle 6), die durch CYP 3A4 metabolisiert werden, ist sehr lang, wobei die wichtigste und klinisch relevante Wirkstoffgruppe auf jeden Fall folgende ist: Benzodiazepine, Calciumkanalblocker, Immunsuppressiva, Cholesterinsenker wie Statine, Makrolidantibiotika, HIV-Protease-Inhibitoren, orale Kontrazeptiva und Faktor-Xa-Inhibitoren aus der Gruppe der Gerinnungshemmer (Sychev et al., 2018).

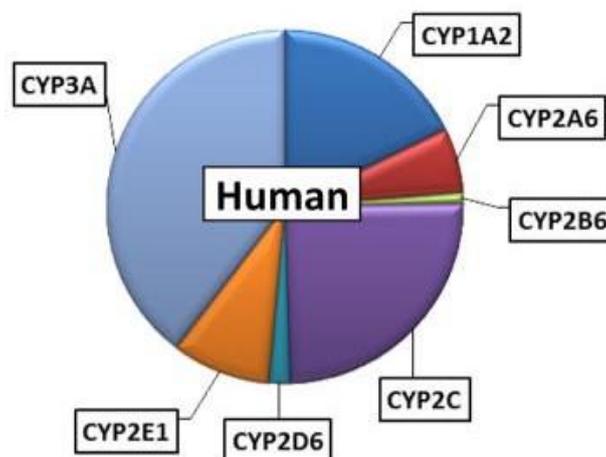


Abbildung 9: CYP-Isoenzyme in der Leber (Court, 2014)

CYP 3A4 kann gleichzeitig zwei oder mehrere Substrate binden. Dadurch, dass so viele verschiedene Medikamente durch ein und dasselbe Isoenzym verstoffwechselt werden, kann es zur Konkurrenz um das katalytische Zentrum kommen. Demzufolge darf die kompetitive CYP 3A4 Hemmung nicht unterschätzt werden (Sverioukova, 2019). Endogene Substanzen wie Testosteron, Progesteron, 17 β -Estradiol werden auch durch dieses Isoenzym verstoffwechselt (Shinkyu und Guengerich, 2011).

Tabelle 6: CYP 3A4 - Substrate, Induktoren, Inhibitoren (Sychev et al., 2018)

Substrate	Alprazolam, Atorvastatin, Carbamazepin, Codein, Cortisol, Cyclosporin, Cyclophosphamid, Erythromycin, Halothan, Lidocain, Lovastatin, Koffein, Midazolam, Nifedipin, Paracetamol, Rivaroxaban, Simvastatin, Tacrolimus, Tamoxifen, Testosteron, Vincristin, R-Warfarin, S-Warfarin, Zidovudin
Induktoren	Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin, Bosentan, Modafinil, Nafcillin, Etravirin, Efavirenz, Lurasidon, Echinacea Extract
Inhibitoren	Voriconazol, Grapefruitsaft, Itraconazol, Ketoconazol, Clarithromycin, Erithromycin, Lopinavir, Nefazodon, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Conivaptan, Diltiazem

Es wurde bereits erwähnt, dass $\geq 40\%$ aller Arzneimittel über CYP 3A4 metabolisiert werden. Zu diesen $\geq 40\%$ gehören unter anderem die Medikamente, die zur Behandlung von Hypertonie sowie Hypercholesterinämie eingesetzt werden. Laut der Weltgesundheitsorganisation sind die ischämische Herzkrankheit und Schlaganfälle die weltweit häufigsten Todesursachen. Im Jahr 2016 wurden 15,2 Millionen Todesfälle verzeichnet. Ein Drittel der Gründe für eine ischämische Herzkrankheit ist auf einen hohen Cholesterinspiegel zurückzuführen. Insgesamt wird geschätzt, dass erhöhtes Cholesterin 2,6 Millionen Todesfälle (4,5% der Gesamtzahl) verursacht. In diesem Zusammenhang kann gefolgert werden, dass die Rate der Verschreibung von Medikamenten zur Behandlung von erhöhtem Cholesterin, aber auch zur Vermeidung weiterer chronischer Erkrankungen in der Welt sehr hoch ist (WHO, 2019).

Statine (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitoren) sind schon jahrelang Mittel der Wahl zur Behandlung von Hypercholesterinämie. Allein in Österreich wurden im Jahr 2016 mehr als 6 Millionen Packungen verschrieben (Pharmig, 2018). Durch die großen klinischen Studien wurde auch bewiesen, dass Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus von einer gesenkten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität profitieren. Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin werden durch CYP 3A4 metabolisiert. Deswegen dürfte man die 3 Statine nicht in einer Kombination mit Azol-Antimykotika, Erythromycin, Clarithromycin und anderen CYP 3A4-Inhibitoren (Ciclosporin, Calciumkanalblocker, Amiodaron) verwenden und falls der Arzt doch entschieden hat, dass der klinische Nutzen das Risiko überwiegt und die Therapie mit diesen Medikamenten verordnet, dann ist Vorsicht geboten. Bei einer gleichzeitigen Kombination dieser Arzneimittel kommt es zur Konzentrationserhöhung der Statine und dadurch steigt signifikant das Risiko für eine Myopathie bzw. Rhabdomyolyse, die die häufigste Nebenwirkung der Statine ist. Myopathie manifestiert sich durch Muskelschmerzen, -empfindlichkeit und -schwäche und ist mit einer Erhöhung der Kreatinkinase (CK) verbunden (Simvastatin, Sortis und Lovastatin Fachinformationen, 2019). Obwohl diese Wechselwirkungen schon lange bekannt sind, wurde im Jahr 2016 über eine Interaktion zwischen Atorvastatin und Fluconazol berichtet. Eine 70-jährige Frau, die 4 Jahre lang problemlos Atorvastatin erhielt, wurde wegen einer Pilzinfektion intravenös mit Fluconazol behandelt. Zwei Wochen später kam es zu Rhabdomyolyse, die durch Absetzen von Atorvastatin aufgelöst wurde (Hsiao et al., 2016).

Einerseits sind die Wechselwirkungen zwischen Pravastatin und über CYP 3A4 metabolisierende Medikamente wie Verapamil, Diltiazem, Itraconazol, Ketoconazol und Grapefruitsaft nicht nachgewiesen. Andererseits sollte man Patienten, die mit Ciclosporin, Makrolidantibiotika oder oralen Antikoagulantien behandelt werden, unter strenge Kontrolle stellen und Parameter wie die Kreatinkinase (CK) regelmäßig überprüfen. Die Kreatinkinase sollte nicht nach körperlichen Anstrengungen gemessen werden, außerdem sollte die Messung nach 7 Tagen wiederholt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen (Pravastatin Fachinformationen, 2019).

Was den CYP 3A4-Inhibitor Amiodaron betrifft, ist das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse bei einer gleichzeitigen Gabe mit Simvastatin erhöht. Durch eine Studie wurde belegt, dass 6% der Patienten, die mit 80 mg Simvastatin und Amiodaron behandelt wurden, über Myopathie berichteten. Die tägliche Dosis von Simvastatin bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Amiodaron sollte 20 mg nicht überschreiten (Simvastatin Fachinformationen, 2019). Die Halbwertszeit von Amiodaron beträgt 14 bis 107 Tage und dementsprechend kann es mehrere Wochen dauern, bis die Interaktionen bemerkbar sind. Das gleiche gilt dann auch, wenn man das Medikament absetzt. Es kann mehrere Wochen dauern, bis die Inhibition des Enzyms vorbei ist. Bei Patienten, die Calciumkanalblocker wie Verapamil, Diltiazem und Amlodipin als Therapie erhalten, führt eine Kombination mit Simvastatin (40-80 mg/Tag) auch zu einem erhöhten Risiko für Myopathie (Sedacoron Fachinformationen, 2019). In den Fachinformationen für Statine wird ebenfalls nahegelegt, den Verzehr von Grapefruitsaft während der Einnahme dieser Medikamente zu vermeiden (Simvastatin Fachinformationen, 2019).

Im Jahr 2017 wurde über eine Wechselwirkung zwischen Amiodaron und Taxane berichtet, die Substrate für CYP 3A4-Enzyme sind. Eine 77-jährige Patientin, die an Hypertension, Hyperlipidämie und Herzklopfen litt, wurde mit Amiodaron behandelt. Aufgrund eines HER2-positiven invasiven duktales Mammakarzinoms bekam sie Paclitaxel. Dabei kam es zur Entwicklung einer schweren Haut- und Schleimhauttoxizität (Abbildung 18) aufgrund einer unerwarteten Reduktion der Paclitaxel-Clearance, verursacht durch eine Amiodaron-Inhibition der CYP 3A4-Enzyme. In den Fachinformationen wurden diese Wechselwirkungen jedoch nicht angegeben. Deswegen sollten die Ärzte darauf hingewiesen werden und insbesondere bei älteren Menschen vorsichtig sein, da möglicherweise mehr Patienten, die Taxane benötigen, bereits Amiodaron wegen einer komorbiden Herzerkrankung erhalten (Hammann et al., 2017).



Abbildung 10: Die durch die Amiodaron-Paclitaxel-Wechselwirkung verursachten Hautschäden (Hammann et al., 2017)

Bailey, Dresser und Arnold (2013) berichteten, dass derzeit mehr als 85 Arzneimittel mit Grapefruitsaft wechselwirken und 43 davon schwere Nebenwirkungen hervorrufen können. Eine große Anzahl dieser Medikamente, die mit Grapefruit interagieren, sind Medikamente, die zur Behandlung heutzutage häufig auftretender Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II und Hypercholesterinämie verschrieben werden. Es wurde festgestellt, dass zwischen 2008 und 2012 die Zahl der Medikamente, die möglicherweise mit Grapefruit interagieren und schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen können wie Torsade de pointes, Rhabdomyolyse, Atemdepression, gastrointestinale Blutungen, oder Nephrotoxizität von 17 auf 43 gestiegen ist. Um genauer zu sein, entspricht diese Steigerungsrate etwa einem Durchschnitt von mehr als 6 Medikamenten pro Jahr. Wichtig zu erwähnen ist, dass alle Fruchtformen (frisch gepresster Saft, tiefgefrorenes Konzentrat und ganze Früchte) die Aktivität von CYP 3A4 reduzieren. Eine ganze Grapefruit oder 200 ml Grapefruitsaft reichen aus, um eine klinisch relevante erhöhte systemische Wirkstoffkonzentration und nachfolgende Nebenwirkungen zu verursachen. Die Inaktivierung von CYP 3A4-Enzymen ist bereits 4 Stunden nach dem Verzehr von Grapefruitsaft eingetreten und hält länger als 24 Stunden an. Die Tabelle 7 zeigt die häufigsten Grapefruitinteraktionen und die verbrauchte Grapefruitmenge, die dazu führt (Bailey, Dresser und Arnold, 2013).

Tabelle 7: Fallberichte über schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Interaktion zwischen Grapefruit und Arzneimittel (Bailey, Dresser und Arnold, 2013)

Nebenwirkung	Arzneimittel	Verbrauchte Grapefruitmenge
Torsade de pointes	Amiodaron	Saft, 1-1.5L/Tag
Herzstillstand	Verapamil	große Menge während der Therapie
Rhabdomyolyse	Atorvastatin Simvastatin	Saft, 1-2 Gläser/Tag für 5 Tage ganze Frucht/Tag für 2 Wochen
Venenthrombose	Ethinylestradiol	1 ganze Frucht/Tag für 3 Tage

Ein weiteres interessantes Präparat für CYP 3A4-Enzyme ist Johanniskraut. Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) ist in Form von oralen Zubereitungen gegen leicht und mittelschwere Depressionen zugelassen, da es eine stimmungsaufhellende und angstlösende Wirkung hat. Das Antidepressiva-Profil von *Hypericum perforatum* ist vergleichbar mit der Gruppe von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern oder mit trizyklischen Antidepressiva. Zudem ist die Zahl der Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, Übelkeit, Obstipation oder sexuelle Dysfunktion und Gewichtszunahme signifikant niedriger als bei den herkömmlichen Antidepressiva. Das Problem ist, dass Johanniskraut heute als einer der stärksten Induktoren von CYP-450-Enzymen (vor allem CYP 3A4) gilt, abgesehen von den Pharmaka die synthetisch hergestellt werden. Die durch Johanniskraut verursachte Induktion von CYP 3A4-Enzymen führt zu einer Senkung des Plasmaspiegels von oralen Kontrazeptiva, Proteasehemmern, Antikoagulantien und Immunsuppressiva. Unerwünschte Nebenwirkungen, die durch Komedikation von oben erwähnten Arzneimitteln entstehen, führen dann zu ungewollten Schwangerschaften oder zu akuten Abstoßungsreaktionen bei Patienten nach der Organtransplantation (Seifritz, Hatzinger und Holsboer-Trachsler, 2016).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat bereits im Jahr 2001 berichtet, dass weltweit rund jeder Zehnte an Depressionen leidet. Es ist auch zu erwarten, dass Depressionen nach der koronaren Herzkrankheit im Jahr 2020 die zweithäufigste Erkrankung sein werden. Bei der Volksrepublik China liegt die Schätzung bei 5% bis 6% der Bevölkerung, verglichen mit 15,4% in den USA und 27% in den europäischen Ländern (Cui und Zheng, 2016).

Immer mehr Patienten und Ärzte fordern ein wirksames, gut verträgliches und für die längerfristige Anwendung geeignetes Arzneimittel. Da klinisch nachgewiesen ist, dass die Johanniskrautpräparate in einer Dosierung von 900 mg/Tag sowohl zu einer Verringerung des Schweregrads der Depression als auch zu einer höheren Ansprech- und Remissionsrate sowie zu einer besseren Verträglichkeit als synthetisch hergestellte Antidepressiva führen, kann *Hypericum perforatum* als Mittel der ersten Wahl für Patienten mit leichten bis mittelschweren depressiven Episoden angesehen werden. Diese statistischen Daten zeigen, dass eine Zunahme von Menschen, die unter Depressionen leiden, dazu führt, dass die Verwendung von *Hypericum perforatum* sicherlich steigen wird und somit auch die Chancen für Arzneimittelwechselwirkungen (Seifritz, Hatzinger und Holsboer-Trachsler, 2016).

Ein weiteres Antidepressivum, das für die Wechselwirkungen auf der Basis von CYP-Enzymen wichtig ist, ist Venlafaxin. Die Anwendung dieses CYP 2C19-Substrats ist heutzutage sehr hoch. Ein zunehmender Trend ist auch bei der Verschreibung von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol und Pantoprazol erkennbar. Die beiden Arzneistoffe sind CYP 2C19-Inhibitoren und demzufolge wurden bei einer gleichzeitigen Gabe dieser Medikamente signifikant höhere Plasmakonzentrationen für Venlafaxin festgestellt (Kuzin et al., 2018).

Ritonavir, ein Proteasehemmer des humanen Immundefizienz-Virus (HIV), ist ein sehr starker Inhibitor von Cytochrom-P450 3A4. Wegen der starken Hemmung von CYP 3A4 durch Ritonavir werden subtherapeutische Dosen dieses Protease-HIV-Inhibitors verwendet, um die Plasmakonzentrationen anderer durch CYP 3A4 metabolisierten HIV-Arzneimittel zu erhöhen, wodurch deren klinische Wirksamkeit erhöht wird und die Nebenwirkungen reduziert werden. Der genaue Mechanismus der Hemmung von CYP 3A4 durch Ritonavir bleibt bis dato unklar (Rock et al., 2014).

Gefahr für Wechselwirkungen besteht auch bei den neuen Medikamenten auf dem Markt wie z. B. bei Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor), das im Jahr 2016 von der Food and Drug Administration und der Europäischen Kommission genehmigt wurde. Orkambi ist ein CYP 3A4-Substrat und wird zur Behandlung von Cystischer Fibrose eingesetzt (Bulloch, Hanna und Giovane, 2017). Laut Fachinformationen von Orkambi ist Lumacaftor ein starker CYP 3A4-Induktor und Ivacaftor ein schwacher CYP 3A4-Inhibitor. Es besteht natürlich die Möglichkeit, dass es bei einer gleichzeitigen Verabreichung anderer Arzneimittel, zu den Wechselwirkungen kommt. In den Fachinformationen ist weiter angeführt, dass eine Dosisanpassung bei Patienten, die starke CYP 3A4-Inhibitoren (z. B. Azol-Mykotika wie Itraconazol) einnehmen, notwendig ist. Bei den schwachen bis mäßigen Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP 3A4-Induktoren wie Johanniskraut oder Rifampicin ist nicht empfohlen (Fachinformationen Orkambi, 2019).

Flavinmonooxygenase (FMOs)

Neben den CYP P-450-Enzymen gibt es auch Flavinmonooxygenasen (FMOs). Diese Enzyme sind für die Umwandlung von sekundären Aminen in Hydroxylamine und tertiäre Amine in N-Oxide zuständig. Der katalytische Zyklus von FMO-Enzymen wurde bis dato reichlich untersucht und ist in der Abbildung 10 ersichtlich. FMOs verwenden eine fest gebundene FAD-prothetische Gruppe, NAD(P)H und molekularen Sauerstoff, um Substrate zu oxidieren, wobei Wasser und NAD(P)⁺ als Nebenprodukte entstehen. Wie bereits beschrieben, wird durch die Oxidationsreaktionen die Löslichkeit der Arzneimittel erhöht und somit die nachfolgende Ausscheidung erleichtert (Rossner, Kaerberlein und Leiser, 2017).

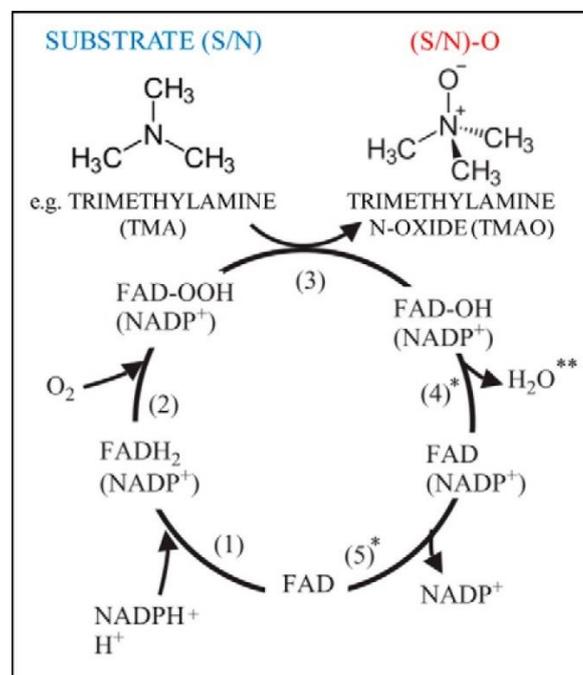


Abbildung 11: Oxidationsreaktion durch FMO-Enzyme am Beispiel von Trimethylamin (Rossner, Kaerberlein und Leiser, 2017)

Heutzutage sind sechs verschiedene FMO-Familien beim Menschen bekannt, wobei nur das FMO3 in der Leber exprimiert ist und somit zum Metabolismus verschiedener Arzneimittel beiträgt (Hukkanen et al., 2005). Arzneimittel wie Imipramin, Clozapin, Nikotin, Tamoxifen und Amphetamin sind die klassischen FMO-Substrate. Im Vergleich zu den CYP-450-Enzymen ist die Substratspezifität der FMO-Enzyme weniger ausgeprägt (Rossner, Kaeberlein und Leiser, 2017).

1.3.2.2 Phase-II-Reaktionen

Die Phase-II-Reaktionen sind auch als Konjugationsreaktionen bekannt. Hier kommt es zur Kopplung des Phase-I-Metabolits mit körpereigenen Substanzen wie z. B. aktivierter Glucuronsäure, aktivierter Schwefelsäure, aktivierter Essigsäure, Aminosäure (Sprouse und van Breemen, 2016). Bei den Phase-II-Reaktionen wird immer eine saure Gruppe in das Molekül eingeführt (Ausnahme: Konjugation mit Essigsäure). Durch die Salzbildung wird die Hydrophilie wesentlich erhöht. Solche saure Konjugate können dann sehr rasch über die Niere und/oder über die Galle aus dem Körper eliminiert werden (Mutschler et al., 2013). Folgende Enzyme sind an den Phase-II-Reaktionen beteiligt: die Glutathion-S-Transferasen (GSTs), Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGTs), Sulfotransferasen (STs) und N-Acetyltransferasen (NATs) (Stanley, 2017). Die meisten Phase-II-Konjugationsreaktionen werden von den UDP-Glucuronosyltransferase- und Sulfotransferase-Familien katalysiert (Sprouse und van Breemen, 2016).

Die UDP-Glucuronosyltransferasen (UGTs), die hauptsächlich in der Leber aber auch im Gastrointestinaltrakt und in den Nieren exprimiert sind, spielen die Hauptrolle bei den Reaktionen, die als Glucuronidierung bezeichnet werden. Die Glucuronidierung ist einer der wichtigsten Mechanismen der Phase-II-Reaktionen. Durch diese Enzyme kommt es zur Konjugation von Glucuronsäure mit polaren Gruppen wie z. B. Hydroxyl-, Thiol-, Carboxyl- oder Amino-Gruppen des Arzneimittels. Die Gruppendifferenzialität dieser Enzyme ermöglicht unterschiedlichsten Strukturen die Glucuronidierung bzw. ein breites Spektrum strukturell sehr unterschiedlicher Arzneistoffe sowie endogener Substanzen wie z. B. Gallensäure und Hormone können so glucuronidiert werden (Yang et al., 2017). Eine schematische Darstellung einer durch UGT katalysierte Glucuronidierung ist in der Abbildung 11 ersichtlich.

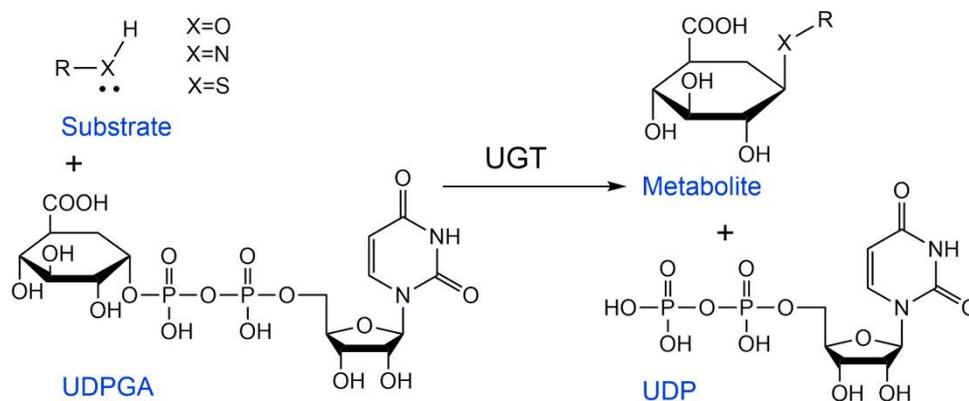


Abbildung 12: Die durch UGT katalysierte Glucuronidierung (Lv et al., 2018)

Beim Menschen sind 22 aktive UDP-Glucuronosyltransferasen bekannt (Mano, Scott und Honorio, 2018) wobei arzneimittelmetabolisierende UGTs zwei Unterfamilien umfassen: UGT1, die ein einzelnes Gen enthält, das für alle 9 Isoenzyme kodiert, während UGT2 eine Multigenfamilie ist (Stanley, 2017). Die Hauptsubstrate der UDP-Glucuronosyltransferasen sind Telmisartan, Lamotrigin, Olanzapin, Paracetamol, Furosemid, Propofol, Raloxifen, Carbamazepin, Gemfibrozil, NSARs wie Ketoprofen und Naproxen, Opioide, Valproinsäure und Zidovudin (Knights, Roland und Miners, 2013). Seit langem ist bekannt, dass genetische, umweltbedingte, pathologische und physiologische Faktoren zur Fehlfunktion von UGTs beitragen. Eine bessere Abklärung der metabolischen Eigenschaften verschiedener UGT-Isoformen und der dazugehörigen Faktoren ist von entscheidender Bedeutung für die Vorhersage klinischer Arzneimittelwechselwirkungen und einer Arzneimitteltoxizität (Stanley, 2017).

Sulfotransferasen (STs) umfassen vier Sulfotransferase-Genfamilien (SULT1, SULT2, SULT4 und SULT6) und metabolisieren sowohl endogene Stoffe wie biogene Amine und einige Hormone als auch Arzneimittel. Die Sulfotransferasen, können aufgrund ihrer hydrophoben Bindungsstellen bis zu drei aromatischen Ringen aufnehmen und besitzen somit eine breite Substratspezifität (Stanley, 2017).

Bei den N-Acetyltransferasen (NATs) sind zwei Genfamilien zu unterscheiden: NAT1 und NAT2, wobei NAT2 ein typisches arzneimittelmetabolisierendes Enzym ist, das vor allem in der Leber exprimiert ist. Sulfamethazin, Isoniazid, Koffein und 2-Aminofluoren sind klassische NAT2-Substrate (Stanley, 2017).

1.3.2.3 Transportproteine (Phase III)

Unter dem Begriff Phase-III-Reaktionen wird der Export von Verbindungen aus den Zellen durch energieabhängige Transporter verstanden. Streng genommen ist es falsch diesen Vorgang als "Phase-III-Metabolismus" zu benennen, da er den Transport von Molekülen durch Membranen beschreibt, ohne deren chemische Struktur zu verändern. Jedoch ist bekannt, dass verschiedene Transportproteine (Abk. Transporter) das Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil von Arzneistoffen beeinflussen, da bestimmte Arzneimittel mit den Transportern wechselwirken können (Stanley, 2017).

Heutzutage sind zwei große Transporterfamilien bekannt: die Solute Carrier (SLC)-Transporter und die ATP-Bindekassetten (ABC)-Transporter. Die zwei Gruppen spielen eine wichtige Rolle bei der Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Arzneimitteln. Die meist bekannten ABC-Transporter sind ABCB1, der auch als P-Glykoprotein (P-gP) bezeichnet wird sowie die ABCG2. Von den SLC-Transportern sind SLC22A6, SLC22A8, SLC22A2, SLCO1B1 und SLCO1B3 am wichtigsten (Nigam, 2015).

P-gP-Substrate sind Opioide, Antihypertensiva wie Carvedilol, Antikoagulantien, Digoxin, Immunsuppressiva und Statine, Induktoren sind Klassiker wie Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin. Die Induktion von P-gp kann den Auswärtstransport beschleunigen und die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln reduzieren. Bei den P-gP-Inhibitoren sind Antimykotika wie Itraconazol und Ketoconazol, Makrolid-Antibiotika und Amiodaron wichtig zu erwähnen, da deren Hemmung von Aufnahmetransportern zur verminderten Bioverfügbarkeit des Arzneimittels führt (Cassorbi, 2012).

1.3.2.4 Einflussfaktoren auf die Arzneimittelbiotransformation

Verschiedene Faktoren haben Einfluss auf die Biotransformation von Medikamenten und können die Umwandlungsprozesse stark verändern. Es ist schon länger bekannt, dass alle Arzneimittel eine signifikante intersubjektive Variabilität in der Pharmakokinetik aufweisen (Bjornsson et al., 2013) bzw. dass verschiedene Menschen eine unterschiedliche Konzentration eines Arzneistoffs in Blut und Gewebe aufweisen können, obwohl ihnen das Arzneimittel gleichzeitig und in der gleichen Stärke verabreicht wurde. Dass Menschen manche Medikamente unterschiedlich metabolisieren, kann mit genetischen Faktoren oder Umweltfaktoren sowie mit der ethnischen Zugehörigkeit zusammenhängen (Wood, 1998).

Es wurde beispielsweise festgestellt, dass interethnische Unterschiede tiefgreifende Auswirkungen auf die Wirkung und Sicherheit von Warfarin haben können. Gerade bei Warfarin kann das sehr gefährlich sein, da dieses antithrombotische Mittel eine enge therapeutische Breite hat. Umweltfaktoren und genetische Varianten menschlicher Enzyme, die Warfarin verstoffwechseln, tragen zu interindividuellen Variationen bei und können einige Patienten anfälliger für schwerwiegende oder lebensbedrohliche unerwünschte Wirkungen machen (El Rouby et al., 2004).

Was die Geschlechtsunterschiede betrifft, so konnte anhand klinischer Studien gezeigt werden, dass das Geschlecht einen geringen und statistisch signifikanten, aber klinisch nicht relevanten Einfluss auf die Biotransformation von CYP-3A-Substraten hat (Greenblatt und von Moltke, 2008). Andererseits wurde bei Theophyllin, einem CYP 1A2-Substrat, festgestellt, dass die Biotransformation bei Frauen schneller als bei Männern abläuft. Durch das Rauchen wird die Metabolisierung auch induziert (Tanaka, 2003).

Schwangerschaft, Menopause und Menstruation können ebenfalls gravierende und klinisch relevante Auswirkungen auf den Arzneimittelmetabolismus haben (Harris, Benet und Schwartz, 1995). Abschließend ist es wichtig zu betonen, dass alle diese Faktoren während der Behandlung berücksichtigt werden müssen, um die Intoxikationen bzw. eine reduzierte Wirkung der Arzneimittel zu verhindern.

1.3.3 Route der Elimination

Das hepatobiliäre System und die Nieren sind die Hauptwege, auf denen Medikamente und ihre Metaboliten aus dem Körper ausgeschieden werden (Palleria et al., 2013).

In Kapitel 3.2. wurde bereits erwähnt, dass die Leber das Hauptorgan für die Biotransformation von Medikamenten ist. Außerdem ist die Bildung von Galle eine der wichtigsten Funktionen der Leber. Die Galle wird dann in der Gallenblase gespeichert und bei der Nahrungsaufnahme, zusammen mit großen, lipophilen Pharmakonmolekülen in den Dünndarm abgegeben (Sharifi und Ghafourian, 2014). Verschiedene Faktoren bestimmen die Ausscheidung über den Gallengang. Allen voran die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Arzneimittels wie seine chemische Struktur, Polarität und Molekülgröße sowie einige Eigenschaften der Leber wie spezifische aktive Transportstellen innerhalb der Leberzellmembranen (Rollins und Klaassen, 1979). Wirkstoffe, die hauptsächlich in die Galle ausgeschieden werden, haben relativ hohe Molekulargewichte (>500 Da), sind amphiphil und stark an Plasmaproteine gebunden (van Montfoort et al., 2003). Sobald die Galle in den Darm freigesetzt wird, setzen

einige Metaboliten und unveränderte Arzneimittel ihren Weg der Elimination durch die Fäzes fort. Andere, zum Beispiel lipophile Wirkstoffe, werden aus dem Darm resorbiert und in den systemischen Kreislauf zurückgeführt. Dadurch kann die pharmakologische Wirkung des Arzneimittels oder Arzneimetabolits verlängert werden (Sharifi und Ghafourian, 2014). Das ist in Kapitel 3.4. beschrieben.

Die Eliminierung über die Niere ist auch als renale Ausscheidung bekannt und umfasst drei Prozesse: glomeruläre Filtration, tubuläre Sekretion und tubuläre Reabsorption (Palleria et al., 2013). Eine verminderte Nierenfunktion ist durch Alter, Herzversagen oder chronische Nierenerkrankungen bedingt (Handler, 2009). Die im Urin ausgeschiedenen Verbindungen sind hydrophil, haben niedrige Molekulargewichte und sind weniger an Protein gebunden (van Montfoort et al., 2003). Die Nieren sind eines der wichtigsten Organe der Medikamentenausscheidung, aber auch ein wichtiger Ort für Arzneimittelwechselwirkungen (Palleria et al., 2013).

In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass Amoxicillin die renale Eliminierung von Methotrexat verringert. Dazu liegen mehrere Erklärungsansätze vor. Wahrscheinlich kommt es dazu durch die Konkurrenz im Bereich des tubulären Sekretionssystems und durch eine sekundäre Methotrexat-induzierte Nierenfunktionsstörung. Eine verringerte renale Ausscheidung von Methotrexat führt zu einer akuten und subakuten Toxizität mit Nierenversagen, Myelosuppression, Mukositis, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und dermatologischen Anomalien (Ronchera et al., 1993). Die renale Ausscheidung von Methotrexat wird auch durch Oxacillin gehemmt. Dabei kommt es zu denselben Nebenwirkungen wie bei einer Kombination von Amoxicillin und Methotrexat (Titier et al., 2002).

Lithium, ein Psychopharmakon mit einer engen therapeutischen Breite und einem ernsthaften Toxizitätsprofil, ist ein weiteres Beispiel, da seine Elimination aus dem Körper durch andere Medikamente beeinflusst werden kann. Bei einer veränderten Natriumkonzentration, die durch eine chronische Behandlung mit einigen Diuretika wie Thiazide induziert wird, kann die Resorption des Lithiums erhöht werden. Dies kann zu einer erhöhten toxischen Wirkung führen (Handler, 2009).

1.3.4 Enterohepatischer Kreislauf

Der enterohepatische Kreislauf bezieht sich sowohl auf den Kreislauf von endogenen Verbindungen wie z. B. Gallensäuren (Abbildung 12) als auch auf den Kreislauf von eingenommenen Medikamenten von der Leber zur Galle, gefolgt vom Eintritt in den Dünndarm, Resorption durch die Enterozyten in den systemischen Kreislauf und Rücktransport über die Pfortader (lat. *Vena portae hepatis*) in die Leber (Zhoua und Hylemon, 2014). Arzneimittel, die hauptsächlich in die Galle ausgeschieden werden, haben relativ hohe Molekulargewichte (>500 Da), sind amphiphil und stark an Plasmaproteine gebunden (van Montfoort et al., 2003). Durch den enterohepatischen Kreislauf werden verschiedene pharmakokinetische Parameter beeinflusst. Es kommt zu einer längeren Halbwertszeit der Medikamente sowie zur einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln. Dies führt im Endeffekt zu einer verlängerten pharmakologischen Wirkung (Roberts et al., 2012).

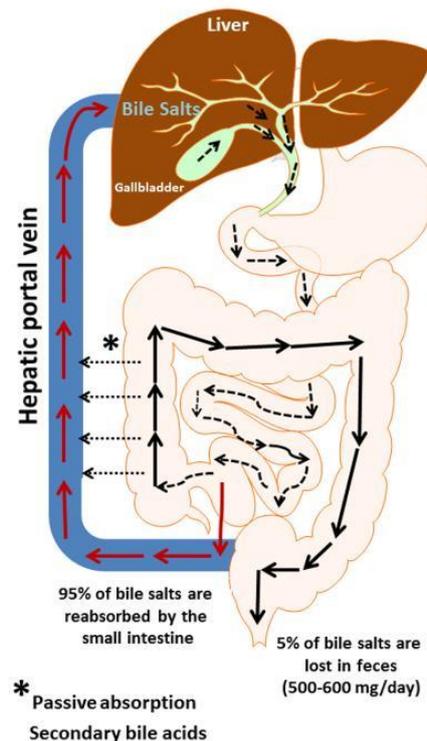


Abbildung 13: Enterohepatischer Kreislauf der Gallensäure (Zhoua und Hylemon, 2014)

1.3.5 First-Pass-Effekt

Im Kapitel 1.3.4. wurde bereits vorgebracht, dass der enterohepatische Kreislauf zu einer verlängerten pharmakologischen Wirkung führt. Ein Phänomen, mit einer gegenteiligen Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit nach der oralen Einnahme des Arzneimittels, ist der First-Pass-Effekt. Eine geringe systemische Bioverfügbarkeit des verabreichten Arzneimittels, die aufgrund einer signifikanten Biotransformation zustande kommt, wird als First-Pass-Effekt definiert. Die Hauptstelle für den First-Pass-Metabolismus ist die Leber, wobei der Magen-Darm-Trakt, das Blut und die Lungen auch potenzielle Stellen für die Metabolisierung sind (Pond und Tozer, 1984).

Die Wirkstoffe, die einem hohen First-Pass-Effekt unterliegen, sind z. B. nicht-selektive Betarezeptorblocker Propranolol (Inderal Fachinformationen, 2019), der Calciumantagonist Felodipin (Abbildung 13) (Bailey, Dresser und Arnold, 2013) sowie das Glycerolnitrat, das zur Behandlung eines akuten Angina-pectoris-Anfalls und koronaren Durchblutungsstörungen eingesetzt wird. Aus dem Grund, und nicht nur wegen der schnellen Resorption aus der Mundhöhle, wird Glycerolnitrat sublingual verabreicht (Nitrolingual Fachinformationen, 2019). In der Abbildung 13 ist ersichtlich, dass Felodipin zu 100% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird, aber seine Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung nur 15% wegen der hohen First-Pass-Effekt beträgt (Bailey, Dresser und Arnold, 2013).

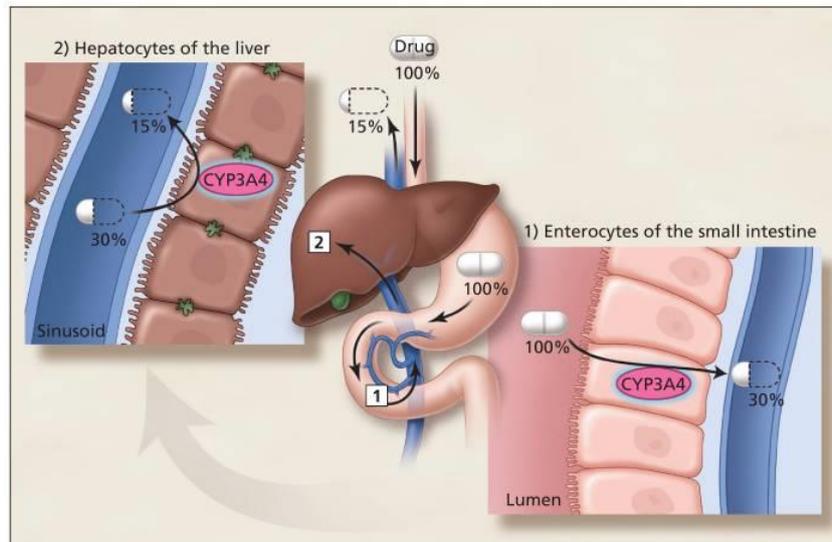


Abbildung 14: First-Pass-Effekt von Felodipin (Bailey, Dresser und Arnold, 2013)

1.3.6 Prodrugs

Definitionsgemäß sind Prodrugs inaktive Arzneistoffe, die im menschlichen Körper einer enzymatischen und/oder chemischen Umwandlung unterzogen werden müssen, um die gewünschte pharmakologische Wirkung entfalten zu können (Abbildung 14) (Rautio et al., 2018).

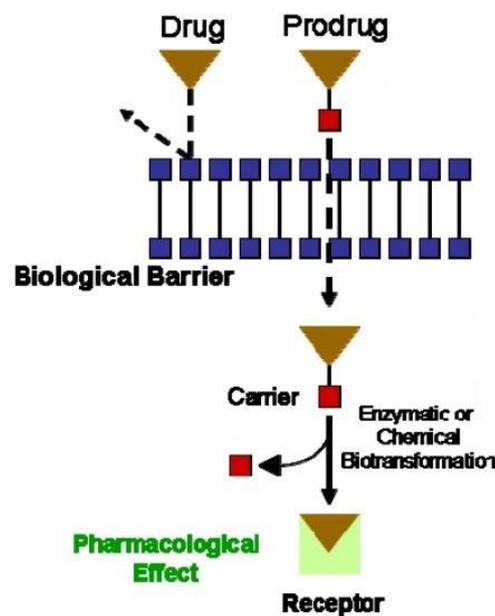


Abbildung 15: Durchgang des Prodrugs durch die Membrane und enzymatische/chemische Umwandlung in die aktive Form (Sandros, Sarraf und Tabrizian, 2008)

Heutzutage werden etwa 5-7% der weltweit zugelassenen Arzneimittel als Prodrugs eingestuft, und einige Beispiele sind auf Abbildungen 15, 16 und 17 ersichtlich. Ein Prodrug besteht aus einem Wirkstoff und einem Prodrug-Strukturelement, das als Promoiety bezeichnet wird und in den Abbildungen 15, 16 und 17 orange markiert ist (Rautio et al., 2018).

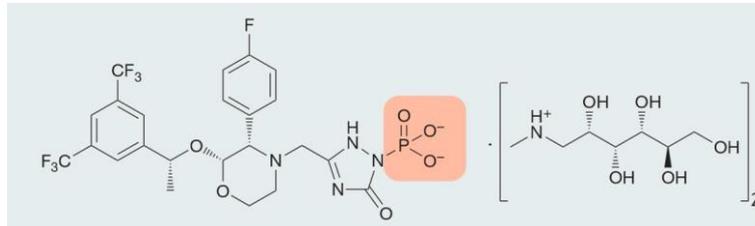


Abbildung 16: Fosaprepitant (Emend®) – Antiemetikum (Rautio et al., 2018)

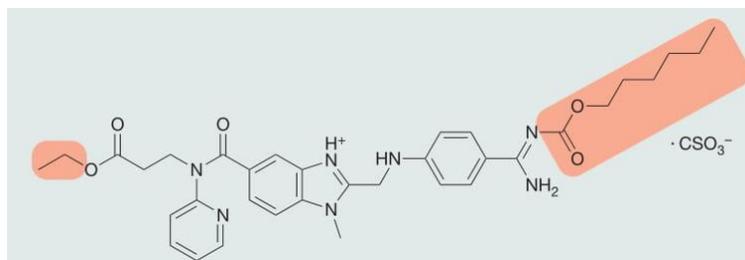


Abbildung 17: Dabigatran etexilat (Paradaxa®) – direkter Thrombininhibitor (Rautio et al., 2018)

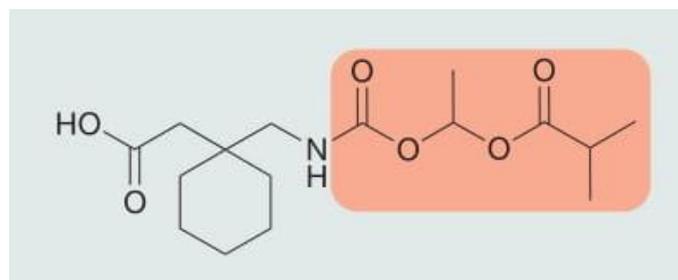


Abbildung 18: Gabapentin enacarbil (Horizant®) – GABA- und Calciumkanal-Modulator (Rautio et al., 2018)

Die Hauptgründe für die Entwicklung der Prodrugs sind die Verbesserung von physikochemischen, biopharmazeutischen und pharmakokinetischen Eigenschaften eines Wirkstoffs. Dadurch kommt es zu einer verbesserten Wasserlöslichkeit, Stabilität und Permeabilität sowie zur Geschmacksverbesserung. Die Vermeidung von Nebenwirkungen und/oder Toxizität sowie die gezielte Kumulation von Arzneistoffen im Gewebe sind auch Gründe für die Herstellung von Prodrugs (Rautio et al., 2018).

Wie bereits erwähnt wurde, müssen Prodrugs durch Enzyme aktiviert werden, wobei Hydrolasen (Esterasen, Amidasen und Phosphatasen) die häufigste Gruppe von Enzymen sind, die an der Umwandlung beteiligt ist. Eine Hälfte aller Prodrugs, die derzeit am Markt sind, werden durch diese Enzyme aktiviert. Der Grund für einen großen Einsatz dieser Enzymklasse liegt in den folgenden Vorteilen wie z. B. hohe katalytische Kapazität. Dabei tritt normalerweise keine Enzymsättigung und Nichtlinearität der Dosis auf. Diese Enzymklasse hat auch ein

niedriges Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen und zeigt einen relativ geringen genetischen Polymorphismus (Rautio et al., 2018).

Weniger häufig werden Cytochrom-P-450-Enzyme eingesetzt. Erstens hat diese Enzymgruppe, wie in Kapitel 4 beschrieben wird, ein hohes Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen, da diese Enzyme durch andere gleichzeitig verabreichte Medikamente induziert oder gehemmt werden können. Zweitens kann der Einfluss genetischer Polymorphismen für bestimmte CYP- Enzyme vor allem CYP 2D6, CYP 2C9 und CYP 2C19 beträchtlich sein, was zu einer pharmakokinetischen Variabilität bei Menschen führt (Rautio et al., 2018).

1.4 Fragestellung

Auf Grund des derzeitigen Wissensstands stellen sich folgende Fragen zur Arzneimittelinteraktion:

- I. Wie gefährlich sind diese Arzneimittelwechselwirkungen und wie oft kommt es dazu?
An welchen Stellen im Gesundheitssystem können sie erkannt werden? (Patient, Arzt/Spital, ApothekerIn/Apotheke)
- II. Können für neue Medikamente Arzneimittelwechselwirkungen vorhergesehen werden?
- III. Sind auch Biologicals (z.B. Antikörper) Kandidaten für Arzneimittelwechselwirkungen?

2 Methode

Die verwendete Methode für die Ausarbeitung dieser Masterarbeit beschränkt sich auf die Literaturrecherche in Datenbanken wie PubMed, Lehrbüchern und Zeitschriften (auch online-Versionen). Experimentelle wie auch klinische Studien wurden einbezogen. Der spezifisch pharmazeutische Blickwinkel erfolgte durch einschlägige Fachliteratur wie Apothekenzeitungen, Arzneimittelnachrichten, Arzneimittel-Fachinformationen etc.

Um Arzneimittelwechselwirkung-bezogene Artikel zu ermitteln, wurden folgende Suchbegriffe verwendet: Interaktionen, CYP-450, Polypharmazie, Pharmakokinetik, CYP-Induktor, CYP-Inhibitor, CYP-Frequency, Polymorphismus. Sowohl Artikel auf Englisch als auch auf Deutsch wurden verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Wie gefährlich sind Arzneimittelwechselwirkungen und wie oft treten sie auf? An welchen Stellen im Gesundheitssystem können sie erkannt werden? (Patient, Arzt/Spital, ApothekerIn/Apotheke)

Bevor die Ergebnisse für die Häufigkeit von Arzneimittelwechselwirkungen vorgebracht werden, ist wichtig zu betonen, dass allgemein unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) ein wichtiges Problem der öffentlichen Gesundheit sind und dementsprechend die Hauptursache für Morbidität und Mortalität darstellen (Giardina et al., 2018). Um die Häufigkeit der schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Krankenhauspatienten zu bestimmen, haben Lazarou et al. 1998 eine große Metaanalyse von prospektiven Studien veröffentlicht. Zu diesem Zweck wurden vier elektronische Datenbanken von 1966 bis 1996 durchsucht und 39 von 153 prospektiven Studien aus den amerikanischen Krankenhäusern ausgewählt. Dabei wurde festgestellt, dass 6,7% aller hospitalisierter Patienten an einer schwerwiegenden Nebenwirkung litt und bei 0,32% der Patienten waren die Nebenwirkungen tödlich. Im Jahr 1994 litten 2 216 000 hospitalisierte Patienten unter einer schweren Nebenwirkung und bei 106 000 führten die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu tödlichen Ereignissen. Somit befinden sich die unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf der Skala zwischen den vierten und sechsten Gründen für Todesursachen in den Vereinigten Staaten, nach der ischämischen Kardiopathie, Krebs und Schlaganfällen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich 76,2% der UAW auf Typ A-Reaktionen (verstärkte Arzneimittelwirkung; Dosisabhängigkeit und Vorhersehbarkeit) beziehen. Weiters wurde gezeigt, dass eine sorgfältige Medikamentenüberwachung in Krankenhäusern zu einer Senkung vieler dieser UAW führt (Lazarou et al., 1998).

Die europäische Kommission hat 2008 veröffentlicht, dass die medizinische und wissenschaftliche Literatur darauf hindeutet, dass 3 bis 10% aller Hospitalisierungen in der Europäischen Union auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen sind und dass 2,1 bis 6,5% bzw. 2,5 bis 8,4 Millionen aller Krankenhauspatienten eine unerwünschte Arzneimittelwirkung während ihres Aufenthaltes im Spital hatten. In der Europäischen Union werden jährlich durch UAW zwischen 100 800 und 197 000 Todesfälle verursacht (0,12 bis 0,22%) Somit sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen die fünfthäufigste Todesursache in der EU (Commission of the european communities, 2008).

Oscanoa, Lizarso und Carvajal haben 2017 eine Studie durchgeführt, mit dem Ziel die UAW-induzierten Hospitalisierungen für Patienten die älter als 60 waren, zu untersuchen. In der Metaanalyse wurden von 2060 gefundenen Artikeln insgesamt 42 inkludiert, die zwischen Jänner 1988 und August 2015 weltweit in 21 verschiedenen Ländern veröffentlicht wurden. 12 davon waren aus den Vereinigten Staaten, 23 aus Europa (einer davon aus Österreich), 5 aus Asien, 1 aus Australien und 1 aus Afrika. Die Anzahl der Patienten, die in jede Studie einbezogen waren, variierte zwischen 80 und 6 641 867 und die Zahl der UAW-induzierten Hospitalisierungen war zwischen 12 und 265 801. Im Durchschnitt kam es in 8,7% der Fälle zu Hospitalisierungen wegen UAW (Oscanoa, Lizarso und Carvajal, 2017).

Abhängig von den individuellen Studiendesigns, der Population, die in die Studie inkludiert wurde, sowie von der Definition, die für die unerwünschten Arzneimittelwirkungen verwendet wurde, machen die UAW 5-10% aller Krankenhauseinweisungen aus (Giardina et al., 2018).

Arzneimittelwechselwirkungen werden als eine der Ursachen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) gesehen. Über einzelne tödliche Arzneimittelwechselwirkungen wurde bereits berichtet. Sie wurden auch in der Einleitung erwähnt. Einige Arzneimittel wurden wegen schwerwiegender Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Arzneimittelwechselwirkungen vom Markt genommen (Leone et al., 2010).

In Bezug auf die Hospitalisierungen, die durch Arzneimittelwechselwirkungen verursacht wurden, zeigten verschiedene Studien, dass die Häufigkeit zwischen 3 und 5% lag (Chatsisvili et al., 2010; Dirin et al., 2014).

Um festzustellen, wie viele der gemeldeten Nebenwirkungen eine Folge von Arzneimittelwechselwirkungen sind, wurde eine italienische Datenbank für Spontanberichte abgerufen. Diese Datenbank inkludierte alle Berichte über vermutete UAW aus fünf italienischen Regionen, die von Jänner 1990 bis Dezember 2007 gemeldet wurden. Diese fünf Regionen umfassten im Jahr 2007 etwa 28 000 000 Einwohner. Das entspricht etwa 47% der italienischen Bevölkerung, die den größten Beitrag zum italienischen Spontanmeldesystem leisten. Die Berichte aus diesen fünf Regionen entsprechen etwa 74% aller italienischen Berichte. Insgesamt wurden 45 315 Berichte gesammelt. Davon bezogen sich 17 700 (39,1%) Berichte auf mindestens zwei Arzneimittel, die gleichzeitig von Patienten eingenommen wurden. Leone et al. haben 1159 Berichte identifiziert, in denen eine UAW die Folge der Wechselwirkungen war. Davon waren 67,3% der UAW schwerwiegend und in 4,2% Fälle waren die Wechselwirkungen tödlich. Die Zahlen legen offen, dass sich 6,5% aller UAW-Berichte auf Patienten, die mit mindestens zwei Arzneimitteln behandelt wurden, bezieht und dass 21,7% der Patienten einer potenziellen Wechselwirkung ausgesetzt waren (Leone et al., 2010).

Mit dem Ziel, die potenziellen und tatsächlichen Wechselwirkungen zu analysieren, wurde auch in Kroatien die nationale Datenbank für spontane Meldungen von UAW abgerufen. Zusätzlich wurde hier die klinische Bedeutung und der Schweregrad der Wechselwirkungen sowie deren wahrscheinlicher Mechanismus untersucht. Diese retrospektive Beobachtungsstudie inkludierte 2076 Berichte über UAW, die von März 2005 bis Dezember 2008 gemeldet wurden. 1209 (58,2%) dieser Berichte inkludierte mehr als ein Medikament. In 94 (7,8%) dieser Fälle wurden UAW durch Arzneimittelwechselwirkungen verursacht. In 468 von 1209 Berichten (38,7%) wurden potenzielle Wechselwirkungen identifiziert. Die tatsächlichen Arzneimittelwechselwirkungen wurden, wie bereits erwähnt, in 7,8% der Fälle identifiziert. Das macht 20,8% der potenziellen Wechselwirkungen aus. 53% der Fälle, bezogen auf die tatsächlichen Interaktionen, waren schwerwiegend, wobei zwei tödlich waren (3,8%) und zwölf lebensbedrohlich (22,6%) (Mirosevic et al., 2011).

CYP-450-induzierte Arzneimittelwechselwirkungen

In der bereits erwähnten Studie von Mirosevic et al., die 2011 veröffentlicht wurde, waren die am häufigsten an Arzneimittelwechselwirkungen beteiligten Arzneimittel: Cyclosporin (n=15), Warfarin (n=9), Fluvastatin (n=8), Paroxetin (n=8), Risperidon (n=7) und Sertralin (n=5).

Wenn man den genauen Mechanismus, der zu Wechselwirkungen geführt hat, in Rücksicht nimmt, lässt sich erkennen, dass ca. 20% dieser Interaktionen durch CYP-450-Enzyme induziert wurden (Mirosevic et al., 2011).

Es wurde bereits vorgebracht, dass zahlreiche Psychopharmaka Substrate für Cytochrom-P450-Enzyme sind und somit potenzielle Kandidaten für Arzneimittelinteraktionen darstellen. Vor diesem Hintergrund wurden die Daten einer deutschen Krankenkasse (von 2004 bis 2009) mit Patienten analysiert, die mit Psychopharmaka behandelt wurden und das mit dem Ziel, die möglichen Wechselwirkungen, die sich auf CYP-450-Enzym beziehen, zu identifizieren. Von insgesamt 1221 hatten mindestens 186 Patienten (15,2%) eine Interaktion auf der Basis von CYP-Enzymen und 58 Patienten hatten mindestens einen starken Cytochrom-P450 Inhibitor verschrieben bekommen. Die am häufigsten verschriebenen Wirkstoffkombinationen mit einem starken Inhibitor waren Amitriptylin und Paroxetin sowie Paroxetin und Risperidon. (Ostermann et al., 2016).

In den USA wurde auch eine Studie durchgeführt, um zu bestimmen, wie sehr die Patienten einer möglichen Interaktion auf der Basis von CYP-Enzymen ausgesetzt sind. Die Patienten, die an chronischen Kreuzschmerzen litten, wurden mit Opioiden sowie mit anderen Medikamenten, die über das CYP-450-Enzym metabolisiert werden, über einem Zeitraum von ≥ 12 Monaten, behandelt. Die Patienten, die älter als 65 waren, wurden in 47,6% der Fälle mit Hydrocodon, einem CYP 2D6-Substrat, behandelt. 24,4% der Patienten bekamen Tramadol und 17,8% Oxycodon. Beide sind CYP 2D6-Substrate. Ein CYP 3A4-Substrat wurde in 5,8% der Fälle verschrieben und dabei handelte es sich um ein Fentanyl-Präparat. Bei Patienten, die jünger als 65 waren, wurde in 39,2% der Fälle Hydrocodon verschrieben, gefolgt von Tramadol (28,1%) und Oxycodon (14,4%). In dieser Gruppe wurde Fentanyl in 12,9% der Fälle verschrieben. Die Gesamtprävalenz für die Wechselwirkungen für 100 159 Patienten betrug 27%, wobei 70% auf die Interaktionen von CYP 2D6-Inhibitoren entfiel, 28,8% auf CYP 3A4-Inhibitoren und 2,9% auf CYP 3A4-Induktoren. Sowohl die CYP 2D6- als auch CYP 3A4-Inhibitoren und CYP 3A4-Induktoren sind in Tabelle 8 dargestellt. In der Studie sind keine genauen Arzneimittelkombinationen sowie deren Prozentanteil angeführt (Pergolizzi et al., 2011).

Tabelle 8: Die meist verschriebenen CYP-450-Inhibitoren und Induktoren bei Patienten, die unter chronischen Kreuzschmerzen leiden

CYP-2D6-Inhibitoren	Amiodaron, Bupropion, Celecoxib, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Ritonavir, Sertralin, Venlafaxin
CYP-3A4-Inhibitoren	Cimetidin, Diazepam, Erythromycin, Fluoxetin, Fluconazol, Itraconazol, Ketokonazol, Verapamil
CYP-3A4-Induktoren	Carbamezepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin

Eine zwischen dem 1. Jänner und dem 31. August 2008 vom Toulouse Midi-Pyrénées Pharmacovigilance Center durchgeführte Studie hat gezeigt, dass von 1205 (410 (34%) mit schwerwiegenden und 24 (2%) mit tödlichen Folgen) gemeldeten Nebenwirkungen 16 (1,3%) direkt durch die Beteiligung von CYP-450-Isoenzymen erklärbar sind. Die beteiligten Isoenzyme waren CYP 3A4/5 (n = 9), 2C9 (n = 3), 2C19 (n = 2) und 2D6 (n = 2). Alle Wechselwirkungen betrafen CYP-Inhibitoren, hauptsächlich kardiovaskuläre Arzneimittel wie Amiodaron (4), Verapamil (2) und Diltiazem (1) gefolgt von Psychopharmaka wie Risperidon (2), Valproat (1), Haloperidol (1) und Protonpumpenhemmer (3). Die durch CYP-450-System verursachten Nebenwirkungen waren hauptsächlich neuropsychiatrisch. Insgesamt wurden sechs solcher Nebenwirkungen festgestellt. Zwei davon waren Halluzinationen, ein Fall von Konfusion, ein Fall von Sedierung, ein Fall von extrapyramidalem Syndrom und ein Fall von Tremor. Je ein Fall von Hyponatriämie, Hypoglykämie und Hyperglykämie wurden auch festgestellt. Bei den Verdauungsstörungen wurde über 3 Fälle berichtet (eine Übelkeit und ein Erbrechen sowie eine Meläna). Von insgesamt 16 gemeldeten Nebenwirkungen waren vier schwerwiegend und keine war tödlich. Unter schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Verstimmungen mit Hyponatriämie, abnormale Leberwerte, Hypoglykämie und Lungenfibrose (Danton et al., 2013).

Dass die Prävalenz potenzieller CYP-vermittelter Interaktionen bei geriatrischen Patienten mit Polypharmazie hoch ist, kann das folgende Beispiel verdeutlichen. Eine 4 Monate lange prospektive Kohortenstudie wurde in einem Krankenhaus in Quebec mit Patienten, die 65 und älter waren und die mehr als 5 Arzneimittel eingenommen haben, durchgeführt. Die Medikationsprofile und somit die möglichen Interaktionen wurden mit einem Cytochromspezifischen Multidrug-Softwareprogramm (InterMedRx) sowie mittels 2-Drug-Alert-Software (FirstDataBank), die im Spital verwendet wurde, analysiert. Bei 275 Patienten mit Polypharmazie betrug die Prävalenz für Interaktionen auf der CYP-Basis 80%. Die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer CYP-vermittelten Interaktion betrug 50% für Personen, die 5-9 Medikamente einnahmen, 81% mit 10-14 Medikamenten, 92% mit 15-19 Medikamenten und 100% mit 20 oder mehr Medikamenten. Es wurde auch festgestellt, dass die Einführung jedes neuen Medikaments zu einem 5-Medikamenten-Schema und zu einem um 12% erhöhten Risiko einer potenziellen CYP-vermittelten Interaktion führte. Pharmazeuten haben in 23% der Fälle die Medikamente richtig an den Patienten angepasst oder die Patienten unter ein Drug-Monitoring genommen. In Sheffield (Vereinigtes Königreich) sind die Ärzte und Pharmazeuten zu ähnlichem Ergebnis gekommen, da hier über die Prävalenz für CYP-450-vermittelte Interaktionen von 70,5% berichtet wurde (Doan et al., 2013).

Eine 80%-ige Prävalenz für die potenziellen CYP-vermittelten Interaktionen wurde auch in einem geriatrischen Zentrum in Montreal festgestellt. Die Studie inkludierte 100 Patienten, die fünf oder mehr Medikamente bekamen und zwischen 65 und 96 Jahre alt waren. Insgesamt wurden 238 Interaktionen auf der Basis von CYP-450-Enzymen identifiziert. 70,2% der Interaktionen bezogen sich auf CYP 3A4-Enzyme, gefolgt von CYP 2D6 (22,7%) und CYP 2C9 (3,4%). Die Medikamente wurden in 19% der Fälle sofort an den Patienten angepasst. Bei 39% der Patienten waren zusätzliche Labortests notwendig, um festzustellen, ob eine Anpassung der Medikamente notwendig ist. Bei 56% aller Patienten, die ein klinisches Follow-up benötigten, wurde vor der Entlassung eine weitere Anpassung der Medikation vorgenommen (Zakrzewski-Jakubiak et al., 2011).

Die Schaltstellen im Gesundheitssystem zum Aufspüren von Arzneimittelinteraktionen

Dass dem medizinischen Personal (darunter Ärzten, klinischen Pharmazeuten und Pharmazeuten in öffentlichen Apotheken) das Potenzial und die Konsequenzen, die durch Arzneimittelwechselwirkungen verursacht werden, bewusst sind, zeigen verschiedene Studien. Diese wurden sowohl in Krankenhäusern als auch in öffentlichen Apotheken durchgeführt, mit dem Ziel die Häufigkeit der Interaktionen sowie die Interaktionen selbst rechtzeitig zu erkennen (Chatsisvili et al., 2010; Ahmad et al., 2015).

In Deutschland wurde 2005 von Februar bis Mai eine Studie in öffentlichen Apotheken durchgeführt mit dem Ziel alle arzneimittelzusammenhängenden Probleme zu sammeln sowie die Rolle der Pharmazeuten bei der Gewährleistung einer sicheren und wirksamen Therapie zu demonstrieren. 1146 Apotheken haben an der Studie teilgenommen und dabei wurden 10427 arzneimittelzusammenhängende Probleme dokumentiert. Von den zehn meist vorkommenden arzneimittelzusammenhängenden Problemen waren die Medikamentenwechselwirkungen mit einem Anteil von 8,6% an erster Stelle. Nichtsteroidale Antirheumatika und blutdrucksenkende Arzneimittel wie Betablocker und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) waren die Wirkstoffgruppen, die am häufigsten an den Wechselwirkungen beteiligt waren. Die genauen Namen der Medikamente, die zu den Wechselwirkungen führten, wurden nicht angegeben. Die Wechselwirkungen auf der Basis von CYP-450-Enzymen wurden auch nicht explizit angegeben. Weitere neun meist vorkommende arzneimittelzusammenhängende Probleme, die in der Studie festgestellt wurden, beziehen sich auf unvollständige oder unleserliche Verschreibungen (8,3%), „nicht auf dem Markt erhältliche Medikamente (8,2%)“, „Patient kennt sich nicht mit der Dosierung aus“ (6,7%), „falsche Daten auf dem Rezept“ (5,2%), „Patient hat ungenügend Kenntnis über die richtige Anwendung/Verabreichung eines Arzneimittels“ (4,6%), „falsche Dosierung verordnet“ (4,2%), „Probleme bei der Abgabe“ (3,7%), „falsche Darreichungsform“ (3,3%), „falsches Medikament verordnet“ (3,1%). In 80% der Fälle wurden diese Probleme gelöst, wobei 60,5% eine Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt inkludierte. In Fällen, in denen der Patient unbedingt den Arzt konsultieren wollte oder dem Pharmazeuten nicht erlaubte, eine Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt zu halten, konnte keine Lösung vor Ort gefunden werden. Die unzureichenden Kenntnisse des Patienten hinsichtlich der Verabreichung eines Arzneimittels oder Schwierigkeiten bei der Handhabung medizinischer Geräte wie Dosieraerosol oder einem Inhalator, Insulinpen und Blutdruckmessgeräten wurden hauptsächlich vom Apotheker allein gelöst (36,5%) (Hämmerlein, Griese und Schulz, 2007).

In der griechischen Stadt Thessaloniki haben Apotheker eine Umfrage (von November 2007 bis Jänner 2008) zur Ermittlung der Art und der Wahrscheinlichkeit potenzieller Wechselwirkungen bei Verschreibungen durchgeführt, die in 3 öffentlichen Apotheken abgegeben wurden. Von insgesamt 1553 handgeschriebenen Verschreibungen wurden in 287 Fällen (18,45%) Arzneimittelwechselwirkungen identifiziert, wobei die Wahrscheinlichkeit für die Interaktionen mit der Anzahl der verschriebenen Medikamente stieg. Das häufigste Medikament, das an den Interaktionen beteiligt war, war Amiodaron. Pharmakokinetische Interaktionen, die durch CYP-Enzyme vermittelt wurden, wurden zwischen Amiodaron (CYP 3A4-Inhibitor) und Simvastatin (CYP 3A4-Substrat) festgestellt. Weitere pharmakokinetische Interaktionen, die festgestellt wurden, entstanden durch die von Amiodaron verursachte Hemmung von P-Glykoprotein. Somit war die Digoxin-Serumkonzentration bei

Patienten, die gleichzeitig Amiodaron und Digoxin bekamen, bis zu 100% erhöht. Pharmakodynamische Interaktionen wurden zwischen Amiodaron und Schleifendiuretika sowie Acenocoumarol, zwischen ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Kaliumsparende Diuretika sowie zwischen Betablocker und Diltiazem/Verapamil festgestellt (Chatsisvili et al., 2010).

Eine prospektive Beobachtungsstudie wurde auch in einem allgemeinen Krankenhaus in Südindien über einen Zeitraum von September 2012 bis Februar 2013 durchgeführt. Das Ziel war auch hier die Prävalenz, den Schweregrad und die Signifikanz der identifizierten Interaktionen zu bewerten. Alle verschriebenen Medikamente wurden in einer speziell entwickelten Form dokumentiert. Insgesamt wurden 404 Fallakten überprüft. Bei 78 (19,3%) Patienten wurden Arzneimittelwechselwirkungen identifiziert. Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 139 (34,4%) Interaktionen gemeldet, die in der Tabelle 9 dargestellt sind (Ahmad et al., 2015).

Tabelle 9: Gemeldete Interaktionen (Ahmad et al., 2015)

Wechselwirkende Arzneimittel	Zahl der identifizierten Wechselwirkungen n=139 (%)
Paracetamol- Pantoprazol	25 (17,98)
Frusemid- Acetylsalicylsäure	9 (6,47)
Ofloxacin- Ondansetron	21 (15,1)
Theophylline- Budesonide	19 (13,66)
Aspirin-Ramipril/Lisinopril/Captopril	7 (5,03)
Paracetamol- Phenytoin	5 (3,59)
Antacid-Digoxin	9 (6,47)
Eisen-Omeprazol/Pantoprazol	9 (6,47)
Ibuprofen- Furosemid	8 (5,75)
Frusemid- Digoxin	2 (1,43)
Mefenamensäure Atenolol/Amlodipin	12 (8,63)
Levofloxacin- Insulin	4 (2,87)

Mehr als die Hälfte der Interaktionen (53,95%) war von mittlerer Intensität und signifikant (53,23%). Es wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der Anzahl der Medikamente und dem Alter festgestellt. Weiters deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Mehrzahl der Arzneimittelwechselwirkungen mit einem fiebersenkenden oder schmerzlindernden Arzneimittel (25,1%) wie Paracetamol, Ibuprofen oder Acetylsalicylsäure verbunden war, gefolgt von Medikamenten, die für pulmonale Erkrankungen (17,9%) wie Theophyllin und Budesonid, dem Herz-Kreislaufsystem (15,8%) wie Atenolol, ACE-Hemmer, Amlodipin, Digoxin und Furosemid, dem Gastrointestinaltrakt (12,9%) wie Pantoprazol und Diabetes mellitus (15,1) verschrieben wurden (Ahmad et al., 2015).

Von Oktober 2011 bis März 2012 wurde im Iran eine Studie in Spitalsapotheken und öffentlichen Apotheken durchgeführt, mit dem Ziel, die Art und Prävalenz von Arzneimittelwechselwirkungen in Verschreibungen zu bewerten. Unter den 2796 analysierten Verschreibungen hatten 1163 (41,6%) mindestens einen Arzneimittelwechselwirkungsfall. Es

wurden insgesamt 1576 Fälle von Wechselwirkungen gefunden, wobei 66% der Wechselwirkungen als mittelschwer charakterisiert wurde (die sogenannte Typ C Interaktionen). Dieser Interaktionstyp kann die Wirkungsweise des Arzneimittels klinisch relevant verändern. Jedoch lässt sich diese durch eine individuelle Dosisanpassung und eine sorgfältige Überwachung gut kontrollieren. In Spitalsapotheken waren die häufigsten Wechselwirkungen in der Abteilung für Infektionskrankheiten, wobei Interaktionen zwischen Dexamethason und Ranitidin sowie zwischen Kortikosteroiden und nichtsteroidalen Antirheumatika festgestellt wurden. An der zweiten Stelle war die Abteilung für Interne Medizin, wobei die häufigsten Interaktionen zwischen Acetylsalicylsäure und Kortikosteroiden sowie zwischen Acetylsalicylsäure und nichtsteroidalen Antirheumatika festgestellt wurden. In der Studie wurde nicht angeführt, durch welche Arzneimittelgruppen, die in den öffentlichen Apotheken expediert wurden, zu Interaktionen kam. Die durch CYP-450-System-vermittelte Interaktionen wurden auch nicht spezifiziert (Dirin et al., 2014).

ELGA

Um eine bessere Behandlungsqualität, sowie die Erhöhung der Patientensicherheit zu ermöglichen und potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen und Doppelverschreibungen zu vermeiden, wird in Österreich die elektronische Gesundheitsakte ELGA schrittweise eingeführt. Abbildung 19 zeigt in welchen Bundesländern ELGA bereits eingeführt wurde. Durch die elektronische Vernetzung der Gesundheitsdaten von Patienten, die verteilt im Gesundheitswesen entstehen, wird Ärzten, Apotheken, Krankenanstalten und Pflegeeinrichtungen der Zugang zu ELGA-Gesundheitsdaten ermöglicht. Somit bekommt das medizinische Personal rasch wichtige Informationen für die weitere Diagnose und therapeutische Behandlung (ELGA, 2019).



Abbildung 19: Einführung der ELGA in Österreich (ELGA, 2019)

Im Jahr 2014 wurde in Österreich eine Befragung von Oekonsult bezüglich der Einführung von ELGA durchgeführt. An der Befragung haben insgesamt 1070 Menschen im Alter von 15 bis 82 Jahren teilgenommen. Eine von den 18 Fragen bezog sich auf

Arzneimittelwechselwirkungen und lautete: „In vielen Fällen benötigen Menschen mit fortschreitendem Lebensalter gleichzeitig mehrere oder sogar zahlreiche verschiedene Medikamente. Patienten können sich diese Verschreibungen kaum richtig merken. Abhilfe schaffen wird da die sogenannte e-Medikation, eine besonders gesicherte elektronische Übersicht aller ärztlichen Verschreibungen. Allfällige Wechselwirkungen können durch ein vollautomatisches Warnsystem für Ärzte und Apotheker aufgezeigt werden. Ich persönlich finde diese Funktionen sehr gut, wichtig und hilfreich vs. sehr negativ, überflüssig und überzogen.“ (Oekonsult, 2014) 90% der Teilnehmenden hat hervorgehoben, dass ELGA gerade bei Patienten, die mehrere Medikamente einnehmen, bei der Überprüfung auf unerwünschte Wechsel- und Nebenwirkungen, hilfreich werden kann (Oekonsult, 2014).

3.2 Können für neue Medikamente Arzneimittelwechselwirkungen vorhergesehen werden?

3.2.1 Neue Arzneimittel in Bezug auf die Pharmakokinetik und wahrscheinliche CYP-450-Wechselwirkungen

In der Einleitung wurde bereits erwähnt, dass die Zahl der neu zugelassenen Arzneimittel am Markt permanent wächst und dass Patienten, um gleichzeitige Erkrankungen oder einzelne Krankheiten wirksam zu behandeln, häufig einer Polypharmazie ausgesetzt sind. Es wurde auch vorgebracht, dass die gleichzeitige Verabreichung mehrerer Arzneimittel die Wahrscheinlichkeit für Arzneimittelwechselwirkungen erhöht und klinisch relevante Interaktionen hauptsächlich auf pharmakokinetische Mechanismen zurückzuführen sind. Pharmakokinetische Interaktionen, wie bereits erwähnt, werden durch Änderungen der Resorption, Verteilung, des Metabolismus und der Eliminierung (ADME) eines Arzneimittels aufgrund von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln verursacht. Diese gleichzeitige Verabreichung führt häufig zur Hemmung oder Induktion von Metabolisierungsenzymen, Transportern oder beiden. Durch die praktischen Beispiele wurde gezeigt, dass die Interaktionen zu einer reduzierten Wirksamkeit oder Sicherheit eines Arzneimittels führen. Seltene, aber tödliche Nebenwirkungen, die durch Arzneimittelwechselwirkungen hervorgerufen sind, können die Hauptursache für den Rückzug eines Arzneimittels vom Markt sein (Min und Bae, 2017).

Aus oben genannten Gründen wird das Interaktionspotenzial von Arzneimitteln als ein wichtiger Punkt bei der Bewertung neuer Medikamente berücksichtigt bzw. es ist ein wesentlicher Bestandteil der Arzneimittelentwicklung und der regulatorischen Überprüfung vor der Marktzulassung. Das heißt, dass die möglichen Wechselwirkungen zwischen Medikamenten bereits während der Arzneimittelentwicklung untersucht werden sollen, um eine ausreichende Sicherheit und Wirksamkeit eines Wirkstoffes/Arzneimittels zu gewährleisten (Zhang et al., 2009). Die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und die amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA) haben im Jahr 2013 neue Leitlinien für die Anforderungen der Arzneimittelprüfung während der Wirkstoffentwicklung in Bezug auf Arzneimittelwechselwirkungen sowie Wechselwirkungen zwischen Arznei- und Nahrungsmitteln herausgegeben (Jankovic, 2014). In dem Antrag für die Zulassung eines neuen Arzneimittels, der bei der Behörde eingereicht wird, müssen allen voran diese drei Fragen behandelt werden: 1) Wird die Pharmakokinetik des neuen Arzneimittels durch andere Arzneimittel beeinflusst? 2) Kann das neue Arzneimittel die Pharmakokinetik anderer

Arzneimittel beeinflussen? 3) Sind diese pharmakokinetischen Beeinflussungen klinisch relevant bzw. ist eine Dosisanpassung notwendig? (Zhang et al., 2009)

Um diese Fragen zu beantworten, werden gleich in der Frühphase der Arzneistoffentwicklung (vor Phase I Studien) *in vitro* Untersuchungen durchgeführt. Durch diese Untersuchungen sollen Enzyme für die Metabolisierung des neuen Prüfpräparats identifiziert werden bzw. es soll festgestellt werden, ob das Prüfpräparat die Cytochrom-P-450-Enzyme, die am häufigsten am Arzneimittelmetabolismus beteiligt sind, hemmt oder induziert. Für die routinemäßige Beurteilung der potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen, die durch CYP-450 vermittelt werden, werden folgende Enzyme untersucht: CYP 1A2, CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6 und CYP 3A. Je nachdem, welche Enzyme untersucht werden, kann man *in vitro* Studien mit menschlichen Lebermikrosomen (HLMs), Hepatozyten, rekombinanten Zellen, die humane Leberenzyme exprimieren, sowie mit Leber-S9-Fraktionen durchführen. CYP- und UGT-Enzyme sind in allen genannten Systemen vorhanden, wobei die rekombinanten Zellen normalerweise nur ein einziges Enzym exprimieren. Enzyme wie Sulphotransferasen und Glutathiontransferasen, die an der Phase-II-Reaktionen beteiligt sind, sind in S9-Fraktionen und Hepatozyten vorhanden (EMA, 2012). Heutzutage sind *in-vitro* Untersuchungen der erste Schritt in der Bewertung des Interaktionspotenzials. Ergebnisse von *in vitro* Studien können verwendet werden, um *in vivo* Interaktionen sowie weitere notwendige *in vivo* Studien vorherzusagen (Zhang et al., 2009). Um die *in vitro* gefundene Enzymbeteiligung (Beteiligung von $\geq 25\%$ an der Medikamentenausscheidung) *in vivo* bestätigen und quantifizieren zu können, werden Wechselwirkungsstudien mit einem potenten selektiven Inhibitor (Tabelle 10) durchgeführt. Pharmakogenetische Studien werden durchgeführt, falls die beteiligten Enzyme einem genetischen Polymorphismus unterliegen (EMA, 2012).

Tabelle 10: Beispiele für starke Inhibitoren spezifischer Enzymaktivitäten *in vivo*
(* steht für moderate bis schwache Inhibitoren) (EMA, 2012)

Enzym	Inhibitor
CYP 1A2	Enoxazin
CYP 2B6	Ticlopidin
CYP 2C8	Gemfibrozil
CYP2 C9	Fluconazol*
CYP 2C19	Omeprazol*
CYP 2D6	Quinidin, Paroxetin, Fluoxetin
CYP 3A4	Itroconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin

Die Wirkung von Induktoren muss ebenfalls berücksichtigt werden, falls der Arzneistoff durch einen oder mehrere induzierbare Enzyme metabolisiert wird oder die Eliminierung durch CYP 3A4 nur in begrenztem Umfang erfolgt. In diesem Fall wird eine Interaktionsstudie mit einem starken Induktor empfohlen. Falls die Auswirkungen jedoch in hohem Maße vorhersagbar sind, beispielsweise die Wirkung von Rifampicin auf ein Arzneimittel, das hauptsächlich durch CYP 3A4-Enzyme eliminiert wird und wahrscheinlich zu einer Kontraindikation führt, ist eine Interaktionsstudie nicht erforderlich (EMA, 2012).

3.2.2 Physiologisch basierte pharmakokinetische Modelle (PBPK)

Wegen der hohen Kosten sowie der potenziellen Risiken bei der Durchführung klinischer Studien am Menschen wurden verschiedene kommerzielle Software-Programme entwickelt, die die Pharmakokinetik von Arzneimitteln in menschlichen Organismus auch unter veränderten physiologischen Parametern, vorhersagen bzw. simulieren können. Das sind die sogenannten physiologisch basierten pharmakokinetischen Modelle (PBPK), deren Anwendung sich in den letzten zehn Jahren in der pharmazeutischen Industrie rasch verbreitet hat (Zhuang und Lu, 2016). Durch die Entwicklung benutzerfreundlicher Software wurde die Modellierung für Benutzer ohne umfangreiche Erfahrung in der Modellierung und/oder Programmierung einfacher gemacht (Sager, Yu und Ragueneau-Majlessi, 2015). Mit Hilfe dieser Modelle ist es möglich, vor allem die präklinischen/klinischen PK-Profilen vorherzusagen und die Eigenschaften der oralen Absorption (auch in Bezug auf Nahrung) zu bestimmen sowie die potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen zu zeigen (Min und Bae, 2017). PBPK-Modelle bestehen aus Kompartimenten, die den verschiedenen physiologischen Organen des Körpers entsprechen. Diese Kompartimente sind über den Blutkreislauf miteinander verbunden und jedem Kompartiment wird eine Blutflussrate und ein Gewebvolumen zugeschrieben. Die PBPK-Modelle umfassen eine Vielzahl spezifischer Parameter des Arzneistoffes und physiologische Patientenparameter, die zum Verständnis der ablaufenden Prozesse und deren pharmakokinetischen Eigenschaften beitragen. Man unterscheidet zwischen systemabhängigen und arzneistoffabhängigen Parametern. Unter den systemabhängigen Parametern versteht man Gewebvolumen, Blutflussrate, glomeruläre Filtrationsrate, Plasmaproteine, Menge an mikrosomalen Proteinen/Hepatozyten pro Gramm der Leber, Enzyme und Transportern. Diese Daten werden aus der Fachliteratur entnommen und dann in die kommerziellen Softwares wie Symcyp[®], GastroPlus[®], PK-Sim[®] und Cloe PK[®] integriert. Arzneistoffabhängige Parameter sind die molekulare Masse, pKa, Löslichkeit und Permeabilität, Proteinbindung sowie die in vitro Daten der Metabolisierungsenzyme (Zhuang und Lu, 2016). Bae und Min untersuchten 2017 die PBPK-bezogene Artikel, die bis Oktober 2017 veröffentlicht wurden, zur Vorhersage des Wechselwirkungspotenzials beim Menschen (Min und Bae, 2017). Es wurden 107 Artikel identifiziert, darunter waren 105 Arzneimittel, wobei die Anzahl der Artikel pro Jahr tendenziell zunimmt. PBPK-Modelle wurden in 26,7% der Fälle für antineoplastische und immunmodulatorische Medikamente gemacht, gefolgt von kardiovaskulären (20,0%) und antiinfektösen (17,1%) Medikamenten. Außerdem wurden Modelle für spezifische Produkte wie pflanzliche Produkte, therapeutische Proteinarzneimittel und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate beschrieben (Min und Bae, 2017).

Die Zahlen legen offen, dass die meisten PBPK-Modelle zur Simulation von Cytochrom-P450 vermittelten Interaktionen verwendet werden. Insgesamt 74 Arzneimittel-PBPK-Modelle

beziehen sich auf die Vorhersage von Wechselwirkungen, davon 85,1% auf Interaktionen, die durch CYP 3A4-vermittelt sind (Min und Bae, 2017).

3.2.3 Die Rolle der Polypharmazie

Es existiert international keine einheitliche Definition des Begriffs Polypharmazie. Die am häufigsten verwendete Definition lautet: Die gleichzeitige Einnahme von fünf oder mehr Arzneimitteln (Masnoon et al., 2017). Rund eine halbe Million Menschen in Österreich, die über 60 Jahre sind, werden mit mehr als fünf Medikamente behandelt (SV, 2018). In Kanada konsumieren zwei Drittel der Personen, die älter als 65 Jahre sind, mindestens fünf Medikamente. In Irland ist der Anteil älterer Personen, die mit ≥ 10 Arzneimitteln behandelt werden, 21,9% (Sirois et al., 2017). In Schweden liegt der Anteil der Personen ≥ 75 Jahren und die fünf oder mehr Arzneimittel einnehmen bei 65% und in den USA bei 39% (Wastesson et al., 2018). Die Ursache für die Polypharmazie ist die Multimorbidität bzw. das gleichzeitige Vorliegen mehrere Erkrankungen, die durch das zunehmende Alter bedingt ist. Die multimorbiden Patienten verwenden mehrere Arzneimittel zur Behandlung der vorliegenden Erkrankungen, womit Wahrscheinlichkeit und Häufigkeit für unerwünschte Arzneimittelwirkungen steigen, darunter sind Mortalität, Medikamenteninteraktionen, Krankenhausweisungen und längere Krankenhausaufenthalte. Wichtig zu betonen ist, dass ältere Patienten aufgrund ihrer verminderten Nieren- und Leberfunktion, einer geringeren Muskelmasse, vermindertem Gehör, Sehvermögen, Wahrnehmung und Beweglichkeit einem höheren Risiko für mögliche UAW ausgesetzt sind (Masnoon et al., 2017). Eine 2011 in Deutschland veröffentlichte Studie zeigte, dass 62% von rund 120 000 untersuchten Personen im Alter von über 65 Jahren multimorbid waren (van den Bussche et al., 2011). All diese Gründe in Betracht genommen, lässt sich erkennen, dass Polypharmazie ein wichtiges Instrument für die Vorhersage bzw. Verringerung der Prävalenz der UAW bzw. Medikamenteninteraktionen spielt. Durch die Berücksichtigung der oben erwähnten Fakten sowie durch die Beschränkung von Arzneimittelverordnungen auf die wesentlichen Medikamente und durch die richtige Aufklärung der Patienten, ist es möglich die Prävalenz für UAW und somit die Prävalenz für Arzneimittelwechselwirkungen zu reduzieren. Auch die regelmäßige Überprüfung während der gesamten Einnahmezeit von Arzneimitteln bei älteren Menschen kann Abhilfe schaffen (Masnoon et al., 2017).

3.3 Sind auch Biologicals (z. B. Antikörper) Kandidaten für Arzneimittelwechselwirkungen?

Einsatzgebiete und Pharmakokinetik von monoklonalen Antikörpern

Die ersten Biologicals befinden sich am Markt seit Mitte der achtziger Jahre und bis heute sind mehr als 40 verschiedene Wirkstoffe am Markt, die von der FDA und der EMA zugelassen wurden. Diese Gruppe von Arzneimitteln umfasst monoklonale Antikörper (mAb), Wachstumsfaktoren, Zytokine, Fusionsproteine und Peptidhormone (Serra López-Matencio, Morell Baladrón und Castañeda, 2017). Mehr als 150 monoklonale Antikörper sind derzeit in der klinischen Entwicklung (Serra López-Matencio et al., 2018). Monoklonale Antikörper werden als Pharmakotherapie bei onkologischen, autoimmunen, kardiovaskulären oder entzündlichen Erkrankungen eingesetzt. Traditionell war diese Art der Pharmakotherapie

begrenzt. Zum Teil aufgrund der hohen Kosten und/oder der oft unvorhersehbaren klinischen Auswirkungen, die diese Arzneimittel auslösten, haben sich humanisierte Antikörper durchgesetzt. Insbesondere aufgrund ihrer immunogenen Eigenschaften werden nicht-humanisierte Antikörper heute nicht mehr eingesetzt. Die Verwendung der Biologicals hat exponentiell zugenommen. Im Jahr 2014 waren die mAbs auf dem sechsten Platz beim gesamten Arzneimittelumsatz weltweit (Serra López-Matencio, Morell Baladrón und Castañeda, 2017).

Aufgrund der geringen oralen Bioverfügbarkeit werden die monoklonalen Antikörper intravenös, subkutan oder intramuskulär verabreicht. Nach intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung erfolgt die Resorption durch das Lymphsystem. Aufgrund des großen Molekulargewichts ist die Verteilung im Gewebe langsam und das Verteilungsvolumen ist niedrig. Die Metabolisierung zu Peptiden und Aminosäuren erfolgt durch zirkulierende Phagozyten oder durch ihre antigen-containing-Zielzellen. Aufgrund der Bindung an den neonatal Fc-Rezeptor (FcRN) werden mAbs vor dem Abbau geschützt, womit auch ihre lange Eliminationshalbwertszeit erklärt ist. Monoklonale Antikörper werden nach dem Abbau durch das retikuloendotheliale System eliminiert (Keizer et al., 2010).

Wechselwirkungen zwischen monoklonalen Antikörpern

Über die Wechselwirkungen, die durch monoklonale Antikörper verursacht werden, gibt es heutzutage wenige genaue Daten. Da diese Arzneimittel nicht durch das Cytochrom-P450-System, wie herkömmliche Arzneimittel, verstoffwechselt werden, wird allgemein angenommen, dass diese Art von Wechselwirkungen klinisch nicht signifikant ist (Serra López-Matencio, Morell Baladrón und Castañeda, 2017).

Da es wenige Daten zur Interaktionen unter Biologicals gibt, werden heutzutage immer mehr Studien durchgeführt, die mehrere Biologicals zur Behandlung eines Patienten kombinieren, mit dem Ziel, die möglichen Wechselwirkungen und deren Mechanismus zu untersuchen (Matencio, Baladron und Castaneda, 2017).

Inotuzumab-Ozogamizin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, der sich gegen CD-22 richtet und bei Patienten mit CD-22 positivem Non-Hodgkin-Lymphom oder akuter lymphatischer Leukämie eingesetzt wird. Dieses Medikament ist durch eine lineare und eine nicht-lineare (zeitabhängige) Pharmakokinetik charakterisiert. Die nicht-lineare Kinetik dieses Arzneimittels ist stark von der Menge der B-Lymphozyten abhängig. Somit kann eine kombinierte Pharmakotherapie mit Rituximab, der eine Vernichtung von B-Lymphozyten verursacht, zu einer Senkung der Wirkstoffkonzentration um mehr als 14% führen (Hansen und Balthasar, 2002).

Henricks et al. haben 2015 berichtet, dass die Antikörper wegen der begrenzten überlappenden Toxizität und des Mangels an pharmakokinetischen Wechselwirkungen für die Kombinationstherapie sehr gut geeignet sind, da sich einige Kombinationen bei Krebspatienten als klinisch vorteilhaft erwiesen haben. Somit wurde die Kombinationen von Trastuzumab und Pertuzumab bei Patienten, die an HER2-positivem Brustkrebs litten, als positiv beurteilt. Durch einen additiven und synergistischen Effekt ist man auf eine stärkere Antitumoraktivität gekommen. Bei Melanompatienten kam es durch eine Kombination der Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Ipilimumab zu einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens. Jedoch wurde auch über die Wechselwirkungen, die für die Patienten ungünstig waren, berichtet. Als

Beispiel wurde die Kombination von Bevacizumab mit Cetuximab oder Panitumumab bei fortgeschrittenem Darmkrebs angegeben. Bei diesen Kombinationen kam es zu einem kürzeren progressionsfreien Überleben und einer erhöhten Toxizität im Vergleich zur Therapie mit einem einzelnen Antikörper. Die genauen Mechanismen der Wechselwirkungen wurden nicht angeführt (Henricks et al., 2015).

Eine in den Vereinigten Staaten durchgeführte Studie, die 13 Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten inkludierte, zeigte, dass die Pharmakokinetik von Bevacizumab und Rituximab durch die kombinierte Behandlung nicht beeinflusst wurde (Ganjoo et al., 2005).

Serra López-Matencio, Morell Baladrón und Castañeda haben 2017 berichtet, dass sich das derzeitige Wissen über Wechselwirkungen zwischen monoklonalen Antikörper noch in den Kinderschuhen befindet. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Art der Wechselwirkungen vorherzusehen und ihre tatsächliche klinische Relevanz beurteilen zu können (Serra López-Matencio, Morell Baladrón und Castañeda, 2017).

4 Diskussion

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden:

- i. dass die Häufigkeit von Arzneimittelwechselwirkungen, die in Spitälern und Apotheken identifiziert wurden, zwischen 8,6 und 41,6% ist und somit im Schnitt bei 22% liegt, wobei Fachleute des Gesundheitssystems und Pharmazeuten von besonderer Bedeutung bei der Erkennung von Interaktionen sind.
- ii. dass es eine klare Korrelation zwischen der Häufigkeit von Arzneimittelwechselwirkungen mit dem Alter, der Anzahl der Erkrankungen und der Anzahl der eingenommenen Arzneimittel (Polypharmazie) gibt.
- iii. dass Antikörper, als Novum in der Pharmakotherapie bezüglich ihrer Pharmakokinetik und pharmakokinetischen Interaktionen noch wenig erforscht sind, weshalb sich insbesondere über Antikörper-Antikörper-Interaktionen wenig Literatur finden lässt.

i. Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Bedeutung von Personen des Gesundheitssystems

Auf Basis der Zahlen, die in dieser Arbeit vorgebracht wurden, ist es offensichtlich, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufig vorkommen, gefährlich sind und als ein signifikantes klinisches Problem betrachtet werden sollen.

Erstens, in Bezug auf die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, lässt sich anhand von Daten, die in dieser Arbeit präsentiert wurden, zusammenfassend sagen, dass die unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Schnitt 6,6% aller Hospitalisierungen in den USA und der EU verursachen. Der Prozentsatz der tödlichen Ereignisse, die durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursacht werden, liegt bei 0,22%. Somit sind die UAW, trotz der Heterogenität der verwendeten Studien, in den USA und der EU die vierte bis sechstöchste Todesursache (Lazarou et al., 1998; Commission of the european communities, 2008).

Zweitens haben die ausgewerteten Daten von zwei verschiedenen Agenturen für Spontanmeldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Italien und Kroatien gezeigt, dass mehr als 20% der Patienten einer Wechselwirkung ausgesetzt waren und dass im Schnitt 4% der gemeldeten Wechselwirkungen tödlich waren, was noch einmal die Gefährlichkeit von Interaktionen bestätigt (Leone et al., 2010; Mirosevic et al., 2011).

Durch Berücksichtigung der in den Ergebnissen präsentierten Studien kommt man auch auf einen ungefähr gleichen Anteil der Patienten, bei denen eine Wechselwirkung identifiziert wurde, da hier der Mittelwert bei 22% liegt. Die vorgebrachten Werte variieren zwischen 8,6% in Deutschland, über 18,45% in Griechenland und 19,3% in Südindien bis zu den überraschendsten Daten 41,6% im Iran (Hämmerlein, Griese und Schulz, 2007; Chatsisvili et al., 2010; Ahmad et al., 2015; Dirin et al., 2014). Dieser hohe Anteil der identifizierten Wechselwirkungen im Iran kann teilweise durch Faktoren wie Studiendesign, Methodik, Definitionen und Merkmale der Bevölkerung sowie die Anzahl der verschriebenen Medikamente erklärt werden. Obwohl hier in 66% der Fälle die Wechselwirkung keine schwerwiegenden oder tödlichen Folgen hatte und diese nur überwacht werden mussten (Dirin et al., 2014), wurde durch diese Daten auch bestätigt, dass die Interaktionen häufig vorkommen

und überwacht werden sollen, um mittelschwere, schwerwiegende und fatale Ereignisse zu verhindern.

Wenn man nun bei diesen Wechselwirkungen die Werte für die Wechselwirkungen auf der Basis von CYP-450-Enzymen betrachtet, zeigt sich, dass der Großteil der Werte zwischen 15,2 und 27% liegt (Ostermann et al., 2017; Mirosevic et al., 2011; Pergolizzi et al., 2011). Zusammenfassend ist zu sagen, dass der Mittelwert bei 20,7% liegt. Laut Daten der französischen Pharmakovigilanz machen die Wechselwirkungen, die durch CYP-450-Enzyme vermittelt wurden, 1,3% aller gemeldeten Wechselwirkungen aus (Danton et al., 2013). Somit sinkt der gesamte Anteil der CYP-450-bezogenen Interaktionen auf 12,4%. Ein so niedriger Prozentsatz von 1,3 % im Vergleich zu anderen CYP-450-Interaktionsdaten könnte sich durch einen relativ kurzen, in Betracht genommenen Zeitraum von acht Monaten erklären lassen. In den anderen vorgebrachten Studien war der Beobachtungszeitraum zwischen einem und fünf Jahren und dementsprechend war der Prozentsatz von CYP-bezogenen Wechselwirkungen höher und aussagekräftiger (Ostermann et al., 2017; Mirosevic et al., 2011; Pergolizzi et al., 2011). Die identifizierten CYP-450-Wechselwirkungen deckten unterschiedliche Indikationsgebiete ab. Das sind vor allem psychische und kardiovaskuläre Erkrankungen über chronische Schmerzen bis zu verschiedensten Erkrankungen des Immunsystems (Ostermann et al., 2017; Mirosevic et al., 2011; Pergolizzi et al., 2011). In Zusammenhang mit den in der Einleitung erwähnten Daten der WHO, dass kardiovaskuläre Erkrankungen und Depression die zwei häufigsten Krankheiten bis 2020 sein werden (Cui und Zheng, 2016), lässt sich schlussfolgern, dass einerseits das Risiko für CYP-450-Wechselwirkungen durch diese Krankheiten sowie deren Kombination und dabei verwendete Medikamente tendenziell steigt. Andererseits könnte man durch die Berücksichtigung dieser Daten die Interaktionen vorhersehen und somit die unerwünschten Ereignisse bei den Patienten verhindern.

Die in der Einleitung erwähnte prozentuelle Beteiligung von Enzymen an der Biotransformation von Medikamenten sind konsistent mit den in den Ergebnissen dargestellten Daten. Es konnte gezeigt werden, dass 52,7% aller CYP-Interaktionen durch CYP 3A4 vermittelt wurden (Mirosevic et al., 2011; Pergolizzi et al., 2011; Danton et al., 2013; Zakrzewski-Jakubiak et al., 2011). Das ist nicht überraschend, da fast die Hälfte aller Arzneimittel über dieses Enzym metabolisiert wird. Die durch CYP 2D6 vermittelten Wechselwirkungen machten mehr als ein Drittel (35,1%) aller CYP-Interaktionen aus, was ein bisschen höher ist, wenn man die Tatsache berücksichtigt, dass ca. 20% aller Medikamente über dieses Enzym abgebaut wird (Mirosevic et al., 2011; Pergolizzi et al., 2011; Danton et al., 2013; Zakrzewski-Jakubiak et al., 2011). Alle Interaktionen bezogen sich auf 2D6-Inhibitoren, was den Punkt aus der Einleitung bestätigt, dass die durch CYP 2D6-Induktoren verursachten Interaktionen klinisch irrelevant sind. Es wurden, interessanterweise, in den analysierten Studien keine Wechselwirkungen auf der Basis von CYP 1A2-Enzymen und deren Prozentsatz erwähnt (Mirosevic et al., 2011; Pergolizzi et al., 2011; Danton et al., 2013; Zakrzewski-Jakubiak et al., 2011). Doch in der Literatur sind verschiedene Fallberichte über CYP 1A2 vermittelte Wechselwirkungen, sogar mit tödlichen Ereignissen, bekannt und sie wurden auch in der Einleitung erwähnt (van Zuilekom und Gijsman, 2013; Meyer et al., 2016)

Aus den in den Ergebnissen analysierten Studien wurde festgestellt, dass sowohl Ärzte als auch klinische Pharmazeuten und in den öffentlichen Apotheken tätige Pharmazeuten von

besonderer Bedeutung bei der Erkennung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind (Chatsisvili et al., 2010; Ahmad et al., 2015; Hämmerlein, Griese und Schulz, 2007).

Die Ergebnisse legen offen, dass sogar 80% der Fälle von arzneimittelbezogenen Problemen gemeinsam durch Pharmazeuten und Ärzte gelöst werden konnten (Hämmerlein, Griese und Schulz, 2007), was die Zusammenarbeit zwischen diesen wichtigen Gliedern im Gesundheitssystem betont und einen großen Nutzen für die Patienten darstellt. Es ist zu erwarten, dass diese Zusammenarbeit durch ELGA und den damit einhergehenden verbesserten Informationsfluss noch stärker unterstützt wird.

ii. Korrelation mit dem Alter, Anzahl der Erkrankungen und Anzahl der eingenommenen Arzneimittel (Polypharmazie) und Interaktionsvorhersage

Durch die analysierten Studien in dieser Arbeit, konnte gezeigt werden, dass ältere Patienten aufgrund einer erhöhten Anzahl an chronischen Erkrankungen einer Polypharmazie und altersbedingten physiologischen Veränderungen, die die Pharmakokinetik von Arzneimitteln beeinflussen, einem hohen Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen ausgesetzt sind.

Erstens wurde gezeigt, dass der Prozentsatz der Hospitalisierungen, die durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursacht werden, bei über 60-jährigen Patienten höher ist als die bereits erwähnten 6,6% und bei 8,7% liegt (Lazarou et al., 1998; Commission of the european communities, 2008; Oscanoa, Lizarso und Carvajal, 2017).

Zweitens ist es offensichtlich, dass die Wahrscheinlichkeit für CYP-bezogene Interaktionen mit der Anzahl der eingenommenen Arzneimittel steigt und dass die Polypharmazie ein wesentlicher Risikofaktor für Arzneimittelwechselwirkungen ist. Die Zahlen, die in Kapitel 3.2.3. vorgebracht wurden, legen offen, dass die Polypharmazie weltweit zunimmt und dass mehr als die Hälfte der älteren Bevölkerung einer Polypharmazie ausgesetzt sind (Doan et al., 2013; SV, 2018; Sirois et al., 2017; Wastesson et al., 2018).

Weiters wurde gezeigt, dass die Prävalenz für eine CYP-induzierte Interaktion bei Patienten, die zwischen 5 und 9 Medikamente einnehmen, bei 50% liegt (Doan et al., 2013). In Österreich, wie bereits erwähnt, nehmen mehr als eine halbe Million Menschen, die über 60 Jahre alt sind, mindestens fünf Medikamente gleichzeitig ein (SV, 2018). Somit lässt sich sagen, dass diese Gruppe der österreichischen Bevölkerung einerseits einem 50%-igen Risiko für Wechselwirkungen ausgesetzt ist. Andererseits stellt dies eine wichtige Information dar, die dem gesundheitlichen Fachpersonal bei der Vorhersage möglicher Interaktionen sowie bei der Verhinderung unerwünschter Arzneimittelwirkungen nutzen kann. Weiters wurde gezeigt, dass bei Patienten, die mit 10 bis 14 Medikamente behandelt werden, diese Wahrscheinlichkeit sogar bei 81% liegt, was besonders für Irland interessant ist, da 21,9% der Einwohner dieses Landes mehr als 10 Medikamente einnehmen (Sirois et al., 2017). Wie groß der prozentuelle Anteil der Menschen in Österreich ist, die zwischen 10 und 14 Medikamente einnehmen, wurde in dieser Arbeit nicht betrachtet. Erwartungsgemäß steigt die Wahrscheinlichkeit, wenn man zwischen 15 und 19 bzw. mehr als 20 Arzneimittel einnimmt und liegt dann bei 92% bzw. bei 100%. Anhand der analysierten Studien lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Gesamtprävalenz für die CYP-bezogenen Interaktionen bei über 65-jährigen Patienten 76,8% beträgt (Doan et al., 2013; Zakrzewski-Jakubiak et al., 2011).

Eine große Herausforderung für die kommenden Jahre ist es sicher, die weltweit wachsende, durch Multimorbidität und Polypharmazie betroffene, Zahl älterer Erwachsener optimal zu versorgen. Als Hilfestellung für die Vorhersage von Arzneimittelwechselwirkungen dient der bereits erwähnte Prozentsatz von 76,8%, gemeinsam mit der Tatsache, dass ältere Patienten eine verminderte Nieren- und Leberfunktion, eine geringere Muskelmasse, vermindertes Gehör, Sehvermögen, eingeschränkte Wahrnehmung und Mobilität haben. Des Weiteren können kritische Medikamentenreviews und die Identifikation von Arzneimitteln mit besonders hoher Wechselwirkungsgefahr, spezifische Schulungen für Ärzte und Pharmazeuten und der Einsatz von ELGA als wichtige Methoden bei der Vorhersage von Arzneimittelwechselwirkungen verwendet werden.

iii. Antikörper-Antikörper-Wechselwirkungen

Obwohl Antikörper seit mehr als zwanzig Jahren auf dem Markt sind, gibt es nicht viele Studien, die sich mit dem Thema Antikörper-Interaktionen beschäftigen. Anhand von wenigen veröffentlichten Studien und Review-Artikeln, die in dem Ergebnisteil analysiert wurden, konnte gezeigt werden, dass die meisten Forscher der Meinung sind, dass monoklonale Antikörper theoretisch sehr gut zur Verwendung in der Kombinationstherapie geeignet sind (Serra López-Matencio, Morell Baladrón und Castañeda, 2017; Henricks et al., 2015; Ganjoo et al., 2005;). Diese Meinung teilen sie aufgrund einer begrenzten überlappenden Toxizität von Antikörpern und da diese Arzneimittel nicht durch das Cytochrom-P450-System (wie herkömmliche Arzneimittel) verstoffwechselt werden. Weiters wurde erwähnt, dass der erwartete pharmakodynamische Synergismus bei einer Antikörperkombination nicht immer auftritt. Bei einigen Kombinationen, wie beispielsweise bei der Kombination von Bevacizumab mit Cetuximab oder Panitumumab bei fortgeschrittenem Darmkrebs, kam es zu einem kürzeren progressionsfreien Überleben und einer erhöhten Toxizität im Vergleich zur Therapie mit einem einzelnen Antikörper (Henricks et al., 2015).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Antikörper-Antikörper-Wechselwirkungen heutzutage wenig erforscht sind und dass sich zu diesen Interaktionen wenig Literatur finden lässt, um eine detailliertere und ausführliche Analyse und Diskussion zu führen.

5 Zusammenfassung

Arzneimittelwechselwirkungen entstehen bei einer gleichzeitigen Einnahme von zwei oder mehreren Medikamenten. Durch pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktionen beeinflussen sich diese Medikamente in ihrer Wirkung. Dadurch kann es zu einer verstärkten oder abgeschwächten Wirkung kommen, was bis zur Aufhebung der erwünschten therapeutischen Effekte oder einer Erhöhung der Toxizität führen kann. Die zentrale Rolle für die Biotransformation von Arzneimitteln spielen die Monooxygenasen, die Hämproteine des Cytochrom P-450-Typs. Cytochrom P-450-Enzyme befinden sich zum großen Teil in der Leber (90-95%), sind aber auch in anderen Organen wie z. B. im Magen-Darm-Trakt, in der Lunge oder im Gehirn nachweisbar. Für den Arzneistoffmetabolismus sind CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6 und CYP 3A4 am wichtigsten. 90% aller Arzneimittel, die heutzutage auf dem Markt sind, werden über diese 5 Isoenzyme metabolisiert.

Durch eine Literaturrecherche wurde gezeigt, dass, abhängig von individuellen Studiendesigns und der inkludierten Population, die Häufigkeit für Arzneimittelwechselwirkungen zwischen 8,6% und 41,6% liegt. Der Prozentsatz der Wechselwirkungen auf der Basis von CYP-Enzymen variiert zwischen 1,3 % und 27% bis 76,8% bei älteren, multimorbiden und einer Polypharmazie ausgesetzten Patienten. Damit wurde gezeigt, dass es einen deutlichen Zusammenhang mit dem Alter, der Anzahl der Erkrankungen und der Anzahl der eingenommenen Arzneimittel gibt. Antikörper, als neuer Einsatz in der Pharmakotherapie, sind noch wenig erforscht, weshalb sich über Antikörper-Antikörper-Interaktionen wenig Literatur finden lässt.

Abschließend kann man sagen, dass Wechselwirkungen häufig vorkommen und mittelschwere, schwerwiegende und fatale Folgen verursachen können. Die starke Zusammenarbeit von Ärzten und Pharmazeuten, zuletzt in Österreich auch durch ELGA vorangebracht, spielt eine wichtige Rolle bei der Vorhersage und der Verhinderung von unerwünschten Wechselwirkungen.

6 Quellenverzeichnis

6.1 Literaturverzeichnis

- Ahmad A, Khan MU, Haque I, Ivan R, Dasari R, Revanker M, Pravina A, Kuriakose S Evaluation of potential drug - drug interactions in general medicine ward of teaching hospital in southern India, 2015, *J Clin Diagn Res.*, 9(2):FC10-3
- Akamine Y, Yasui-Furukori N und Uno T Drug-drug interactions of P-gp substrates unrelated to CYP metabolism, *Curr Drug Metab.* 2018, 2(4):554–571
- Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 12. Auflage (2017) Elsevir GmbH, Deutschland; S:38-4
- Alavijeh SM, Chishty M, Qaiser MZ, and Palmer MA Drug Metabolism and Pharmacokinetics, the Blood-Brain Barrier, and Central Nervous System Drug Discovery, *NeuroRx.* 2005, 2(4): 554–571
- Anderson GD, Chan LN Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products, *Clin Pharmacokinet.*, 55(11):1353-1368
- Anzenbacher P, Anzenbacherová E Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics, *Cell Mol Life Sci.*, 58(5-6):737-47
- Aspirin Fachinformationen, Kautabletten 500 mg, Austria Codex, 2019, S:4, 7
- Augustin M, Schoretsanitis G, Hiemke C, Gründer G, Haen E, Paulzen M Differences in Duloxetine Dosing Strategies in Smoking and Nonsmoking Patients: Therapeutic Drug Monitoring Uncovers the Impact on Drug Metabolism, 2018, *J Clin Psychiatry.*, 79(5)
- Bachmann KA, Lewis JD Predicting Inhibitory Drug—Drug Interactions and Evaluating Drug Interaction Reports Using Inhibition Constants, 2005, *Ann Pharmacother.*, 39(6):1064-72
- Bahar MA, Kamp J, Borgsteede SD, Hak E, Wilffert B The impact of CYP2D6 mediated drug-drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine, 2018, *Br J Clin Pharmacol.*, 84(12):2704-2715
- Bailey D, Dresser G and Arnold O Grapefruit—medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences?, 2013, *CMAJ*, 185(4): 309–316
- Bernard S, Neville K A, Nguyen A, Flockhart D A Interethnic Differences in Genetic Polymorphisms of CYP2D6 in the U.S. Population: Clinical Implications; *The Oncologist*, 2006, 11(2):126-35
- BfArM - Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2010, <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2010/RI-tamoxifen-cyp2d6.html> gesehen im Jänner 2019
- Bijl D The Serotonin Syndrome, *The Netherlands journal of medicine*, 2004, 62(9):3009-13

- Bjornsson TD, Wagner JA, Donahue SR, Harper D, Karim A, Khouri MS, Murphy WR, Roman K, Schneck D, Sonnichsen DS, Stalker DJ, Wise SD, Dombey S, Loew C A review and assessment of potential sources of ethnic differences in drug responsiveness, *J Clin Pharmacol.* 2003, 43(9):943-67
- Brouwers EE, Söhne M, Kuipers S, van Gorp EC, Schellens JH, Koks CH, Beijnen JH, Huitema AD Ciprofloxacin strongly inhibits clozapine metabolism: two case reports, 2009, *Clin Drug Investig.*, 29(1):59-63
- Bulloch MN, Hanna C, Giovane R Lumacaftor/ivacaftor, a novel agent for the treatment of cystic fibrosis patients who are homozygous for the F580del CFTR mutation, 2017, *Expert Rev Clin Pharmacol.*, 10(10):1055-1072
- Cascorbi I Drug Interactions—Principles, Examples and Clinical Consequences, *Dtsch Arztebl Int.*, 2012, 109(33-34): 546–556
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin, *The New England Journal of Medicine*, 2001, 345(25):1809-17
- Chatsisvili A, Sapounidis I, Pavlidou G, Zoumpouridou E, Karakousis VA, Spanakis M, Teperikidis L, Niopas I Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece, *Pharm World Sci.*, 32(2):187-93
- Chaugai S, Dickson AL, Shuey MM, Feng Q, Barker KA, Wei WQ, Luther JM, Stein CM, Chung CP Co-Prescription of Strong CYP1A2 Inhibitors and the Risk of Tizanidine-Associated Hypotension: A Retrospective Cohort Study, 2018, *Clin Pharmacol Ther.*, doi: 10.1002/cpt.1233
- Chetty M und Murray M, CYP-mediated clozapine interactions: how predictable are they?, 2007, *Curr Drug Metab.*, 8(4):307-13
- Cipraxal Fachinformationen, 10 m-Filmtabletten, Austria Codex, 2019, S:3
- Commission of the european communities, 2008, https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol1_en.pdf gesehen im März 2019
- Conrado JD, Gonzalez D, Derendorf H Role of drug absorption in the pharmacokinetics of therapeutic interventions for stroke, *Ann N Y Acad Sci.* 2010, 1207:134-42
- Cui YH, Zheng Y A meta-analysis on the efficacy and safety of St John's wort extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults, 2016, *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 12:1715-23
- Danton AC, Montastruc F, Sommet A, Durrieu G, Bagheri H, Bondon-Guitton E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL Importance of cytochrome P450 (CYP450) in adverse drug reactions

due to drug-drug interactions: a PharmacoVigilance study in France, 2013, Eur J Clin Pharmacol., 69(4):885-8

Dirin MM, Mousavi S, Afshari AR, Tabrizian K, Ashrafi MH Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community and hospital pharmacies in East of Iran, 2014, J Res Pharm Pract., 3(3):104-7

Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy, 2013, Ann Pharmacother. 2013 Mar;47(3):324-32

Dooque PM, Polasek M T The ABCD of clinical pharmacokinetics, Ther Adv Drug Saf., 2013, 4(1): 5–7

ELGA, 2019, <https://www.elga.gv.at/elga-die-elektronische-gesundheitsakte/elga-im-ueberblick/index.html> gesehen im Februar 2019

ELGA, 2019, https://www.elga.gv.at/fileadmin/user_upload/Dokumente_PDF_MP4/Infomaterialien/folder_e-medikation_01_2018_low.pdf gesehen im Februar 2019

El Rouby S, Mestres CA, LaDuca FM, Zucker ML Racial and ethnic differences in warfarin response, J Heart Valve Dis., 2004, 13(1):15-21

European Medicines Agency Guideline on the investigation of drug interactions, CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2**, 2012, Seite: 4, 10-12, 48

European Medicines Agency, 2019, <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2018> , gesehen im Jänner 2019

FDA – Food and Drug Agency, 2019, <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm330711.htm> gesehen im Jänner 2019

FDA – Food and Drug Agency, 2019, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf4/K043576.pdf gesehen im Jänner 2019

Filitz J, Ihmsen H, Günther W, Tröster A, Schwilden H, Schüttler J, Koppert W Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model, Pain, 2008, 136(3):262–270

Forgacs I, Loganayagam A Overprescribing proton pump inhibitors, 2008, BMJ., 336(7634):2-3

Ganjoo KN, An CS, Robertson MJ, Gordon LI, Sen JA, Weisenbach J, Li S, Weller EA, Orazi A, Horning SJ Rituximab, bevacizumab and CHOP (RA-CHOP) in untreated diffuse large B-cell lymphoma: safety, biomarker and pharmacokinetic analysis, 2006, Leuk Lymphoma., 47(6):998-1005.

- Gay SC, Roberts AG, Halpert JR Structural Features of Cytochromes P450 and Ligands that Affect Drug Metabolism as Revealed by X-ray Crystallography and NMR, 2010, *Future Med Chem.*, 2(9): 1451–1468
- Giardina C, Cutroneo PM, Mocciaro E, Russo GT, Mandraffino G, Basile G, Rapisarda F, Ferrara R, Spina E, Arcoraci V Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study, 2018, *Front Pharmacol.*, 9:350
- Greenblatt DJ, von Moltke LL Gender has a small but statistically significant effect on clearance of CYP3A substrate drugs, *J Clin Pharmacol.* 2008, 48(11):1350-5
- Hämmerlein A, Griese N, Schulz M Survey of drug-related problems identified by community pharmacies, 2007, *Ann Pharmacother.*, 41(11):1825-32
- Hammann F, Gotta V, Conen K, Medinger M, Cesana P, Rochlitz C, Taegtmeier AB Pharmacokinetic interaction between taxanes and amiodarone leading to severe toxicity, 2017, *Br J Clin Pharmacol.*, 83(4):927-930
- Handler J Lithium and antihypertensive medication: a potentially dangerous interaction, 2009, *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 11(12):738-42
- Hansen RJ, Balthasar JP Intravenous immunoglobulin mediates an increase in anti-platelet antibody clearance via the FcRn receptor, 2002, *Thromb Haemost.* 88(6):898-9
- Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics, 1995, *Drugs*, 50(2):222-39
- Hauta-Aho M, Tirkkonen T, Vahlberg T, Laine K The effect of drug interactions on bleeding risk associated with warfarin therapy in hospitalized patients, *Ann Med.*, 2009, 41(8):619-28
- Hasler AH, Estabrook R, Murray M, Pikuleva I Human cytochromes P450, 1999, *Molecular Aspects of Medicine*, 20(1):1-137
- Henricks LM, Schellens JH, Huitema AD, Beijnen JH The use of combinations of monoclonal antibodies in clinical oncology, 2015, *Cancer Treat Rev.*, 41(10):859-67
- Hsiao SH, Chang HJ, Hsieh TH, Kao SM, Yeh PY, Wu TJ Rhabdomyolysis caused by the moderate CYP3A4 inhibitor fluconazole in a patient on stable atorvastatin therapy: a case report and literature review, 2016, *J Clin Pharm Ther.*, 41(5):575-8
- Hukkanen J, Dempsey D, Jacob P III, Benowitz NJ Effect of pregnancy on a measure of FMO3 activity, 2005, *Br J Clin Pharmacol.*, 60(2): 224–226
- Ibuprofen Fachinformationen, Genericon 400 mg-Filmtabletten, Austria Codex, 2019, S:5
- Inderal Fachinformationen, 10 mg-Filmtabletten, Austria Codex, 2019, S:8

- Irarrázaval O ME, Gaete GL Antidepressants agents in breast cancer patients using tamoxifen: review of basic and clinical evidence, 2016, *Rev Med Chil.*, 144(10):1326-13
- Jia J, Feng Z, Xiaohua M, Zhiwei W C, Yixue XL, Yu Zong C Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009, Vol:8, S: 111–128
- Jankovic SM Comparison of EMA und FDA guidelines for drug interactions: An overview, 2014, *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 31(2-4): 29-34
- Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies, 2010, *Clin Pharmacokinet.*, 49(8):493-507
- Kimmich N, Das A, Sevrioukova I, Meharena Y, Sligar S G, Poulos TL Electron transfer between cytochrome P450 and its FMN-containing redox partner, cindoxin, 2007, *J Biol Chem.*, 282(37):27006-11
- Knights KM, Rowland A, Miners JO Renal drug metabolism in humans: the potential for drug–endobiotic interactions involving cytochrome P450 (CYP) and UDP-glucuronosyltransferase (UGT), 2013, *Br J Clin Pharmacol.*, 76(4): 587–602
- Kroon LA Drug interactions with smoking, 2007, *Am J Health Syst Pharm.*, 64(18):1917-21
- Kuzin M, Schoretsanitis G, Haen E, Stegmann B, Hiemke C, Gründer G, Paulzen M Effects of the Proton Pump Inhibitors Omeprazole and Pantoprazole on the Cytochrome P450-Mediated Metabolism of Venlafaxine, 2018, *Clin Pharmacokinet.*, 57(6):729-737
- Laine K, Forsström J, Grönroos P, Irjala K, Kailajärvi M, Scheinin M Frequency and clinical outcome of potentially harmful drug metabolic interactions in patients hospitalized on internal and pulmonary medicine wards: focus on warfarin and cisapride, 2000, *Ther Drug Monit.*, 22(5):503-9
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies, 1998, *JAMA*. 1998 Apr 15;279(15):1200-5
- Lee HT, Lee YJ, Chung SJ, Shim CK Effect of prokinetic agents, cisapride and metoclopramide, on the bioavailability in humans and intestinal permeability in rats of ranitidine, and intestinal charcoal transit in rats, *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.*, 2000, 108:311–23
- Leone R, Magro L, Moretti U, Cutroneo P, Moschini M, Motola D, Tuccori M, Conforti A Identifying adverse drug reactions associated with drug–drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy, 2011, *Drug Saf.* 2010 Aug 1;33(8):667-75
- Lovastatin Fachinformationen, Hexal 20 mg-Tabletten, S:1, 2, 5

- Lv X, Xia Y, Finel M, Wu J, Ge G, Yang L Recent progress and challenges in screening and characterization of UGT1A1 inhibitors, 2018, doi.org/10.1016/j.apsb.2018.09.005
- Manikandan P, Nagini S Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review, 2018, *Curr Drug Targets.*, 19(1):38-54
- Mano ECC, Scott AL, Honorio KM UDP-glucuronosyltransferases: Structure, Function and Drug Design Studies, 2018, *Curr Med Chem.*, 25(27):3247-3255
- Marcoumar-Tabletten, Fachinformationen, Austria Codex, 2019, S: 4
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE What is polypharmacy? A systematic review of definitions, 2017, *BMC Geriatr.* 2017 Oct 10;17(1):230
- McDonnell AM, Dang CH Basic review of the cytochrome p450 system, 2013, *J Adv Pract Oncol.*, 4(4):263-8
- Meyer JM, Proctor G, Cummings MA, Dardashti LJ, Stahl SM Ciprofloxacin and Clozapine: A Potentially Fatal but Underappreciated Interaction, 2016, *Case Rep Psychiatry.* 2016: 5606098
- Meyer U A Overview of enzymes of drug metabolism, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1996, 24(5):449–459
- Min JS, Bae SK Prediction of drug–drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic modeling, 2017, *Arch Pharm Res.*, 40(12):1356-1379
- Mirosevic Skvrce N, Macolic Sarinic V, Mucalo I, Krnic D, Bozina N, Tomic S Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study, 2011, *Croat Med J.*, 52(5):604-14
- Mullard A 2017 FDA drug approvals; *Nature Reviews/Drug Discovery*, 2018, Vol. 17, S:81-84
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Menzel S, Ruth P Mutschler Arzneimittelwechselwirkungen; 10. Auflage (2013) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; S:22, 24, 25, 38, 95, 98-101
- Nigam SK What do drug transporters really do?, 2015, *Nat Rev Drug Discov.*, 14(1):29-44
- Nitrolingual Fachinformationen, 0,4 mg-Pumpspray, Austria Codex, 2019, S: 1, 5
- ÖAK – Österreichische Apothekerkammer, *Apotheke in Zahlen*, 2018, Kapitel 3, Seite: 24
- Oekonsult, 2014,
https://www.elga.gv.at/fileadmin/user_upload/Dokumente_PDF_MP4/Infomaterialien/ELGA_2014_01_Oekonsult.pdf gesehen im Februar 2019

- Orkambi Fachinformationen, 100mg/125mg Filmtabletten, Austria Codex, 2019, S:3-9
- Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis, 2017, *Eur J Clin Pharmacol.*, 73(6):759-770
- Ostermann JK, Berghöfer A, Andersohn F, Fischer F Frequency and clinical relevance of potential cytochrome P450 drug interactions in a psychiatric patient population - an analysis based on German insurance claims data, 2016, *BMC Health Serv Res.*, 16:482
- Otyepka M, Berka K, Anzenbacher P Is there a relationship between the substrate preferences and structural flexibility of cytochromes P450? 2012, *Curr Drug Metab.*, 13(2):130-42
- Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, De Sarro G, Gallelli L Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management, *J Res Med Sci.*, 2013, 18(7):601-10
- Pergolizzi JV Jr, Labhsetwar SA, Puenpatom RA, Joo S, Ben-Joseph RH, Summers KH Prevalence of exposure to potential CYP450 pharmacokinetic drug-drug interactions among patients with chronic low back pain taking opioids, 2011, *Pain Pract.*, 11(3):230-9
- Peterson JA, Graham SE A close family resemblance: the importance of structure in understanding cytochromes P450, *Structure.*, 6(9):1079-85
- Pharmig, Facts & Figures 2018, Medicinal Products and Health Care in Austria, S:82
- Pond SM, Tozer TN First-pass elimination. Basic concepts and clinical consequences, 1984, *Clin Pharmacokinet.*, 9(1):1-25
- Pradaxa Fachinformationen, 110 mg-Hartkapseln, Austria Codex, 2019, S: 4, 5
- Raucy JL, Allen SW Recent advances in P450 research, 2001, *The Pharmacogenomics Journal*, 1:178–186
- Rautio J, Kumpulainen H, Heimbach T, Oliyai R, Oh D, Järvinen T, Savolainen J Prodrugs: design and clinical applications, 2018, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 7, 255–270
- Rekić D, Reynolds KS, Zhao P, Zhang L, Yoshida K, Sachar M, Piquette Miller M, Huang SM, Zineh I, Clinical Drug-Drug Interaction Evaluations to Inform Drug Use and Enable Drug Access, *J Pharm Sci.*, 2017, 106(9):2214-2218
- Roberts SM, Magnusson B M, Burczynski FJ, Weiss M Enterohepatic Circulation Physiological, Pharmacokinetic and Clinical Implications, 2004, *AAPS J.*, 16(1):65-78
- Rock BM, Hengel SM, Rock DA, Wienkers LC, Kunze KL Characterization of ritonavir-mediated inactivation of cytochrome P450 3A4, 2014, *Mol Pharmacol.*, 86(6):665-74
- Rollins DE, Klaassen CD Biliary excretion of drugs in man, 1979, *Clin Pharmacokinet.*, 4(5):368-79

- Ronchera CL, Hernández T, Peris JE, Torres F, Granero L, Jiménez NV, et al. Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and amoxicillin. *Ther Drug Monit.* 1993, 15:375–9
- Rossner R, Kaerberlein M, Leiser SF Flavin-containing monooxygenases in aging and disease: Emerging roles for ancient enzymes, 2017, *J Biol Chem.*, 292(27):11138-11146
- Sager JE, Yu J, Ragueneau-Majlessi I, Isoherranen N Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation Approaches: A Systematic Review of Published Models, Applications, and Model Verification, 2015, *Drug Metab Dispos.*, 2015 Nov; 43(11): 1823–1837
- Sandros MG, Sarraf C, and Tabrizian M Prodrugs in Cardiovascular Therapy. 2008, *Molecules.*, 13(5): 1156–1178
- Schalekamp T, Klungel OH, Souverein PC, de Boer A Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins, *Arch Intern Med.*, 2008, 168(2):180-185
- Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria, *Wiener klinische Wochenschrift*, 2008, 120(23-24):733-41
- Sedacoron Fachinformationen, 200 mg-Tabletten, Austria Codex, 2019, S:6, 7, 12, 13
- Seifritz E, Hatzinger M, Holsboer-Trachsle E Efficacy of Hypericum extract WS® 5570 compared with paroxetine in patients with a moderate major depressive episode – a subgroup analysis, 2016, *Int J Psychiatry Clin Pract.*, 20(3):126-32
- Serra López-Matencio JM, Martínez Nieto C, Morell Baladrón A, Castañeda S. *J Immunol Sci.*, 2018, 2(2): 4-7
- Serra López-Matencio JM, Morell Baladrón A, Castañeda S Pharmacological interactions of monoclonal antibodies, 2017, *Med Clin (Barc).*, 151(4):148-155
- Sharifi M, Ghafourian T Estimation of biliary excretion of foreign compounds using properties of molecular structure, 2014, *AAPS J.*, 16(1):65-78
- Shinkyō R, Guengerich FP Inhibition of human cytochrome P450 3A4 by cholesterol, *J Biol Chem.*, 286(21):18426-33
- Shumaker AC, Bullard HM, Churpek J, Knoebel RW Posaconazole-digoxin drug-drug interaction mediated by inhibition of P-glycoprotein, *J Oncol Pharm Pract.*, 2018, doi: 10.1177/1078155218801055

Simvastatin-Ratiopharm Fachinformationen 80 mg Filmtabletten, Austria Codex, 2019, S:1, 2, 6, 7

Siniscalchi A, Gallelli L, Calabrò G, Tolotta GA, De Sarro G Phenobarbital/Lamotrigine coadministration-induced blood dyscrasia in a patient with epilepsy, 2010, *Ann Pharmacother.*, 44(12):2031-4

Sirois C, Laroche ML, Guénette L, Kröger E, Cooper D, Émond V Polypharmacy in multimorbid older adults: protocol for a systematic review., 2017, *Syst Rev.*, 2017 May 19;6(1):104

Sono M, Roach MP, Coulter ED, Dawson JH Heme-Containing Oxygenases, 1996, *Chem Rev.*, 96(7):2841-2888

Sortis Fachinformationen, 80 mg-Filmtabletten, Austria Codex, 2019, S:1, 4, 5, 6

Sprouse A and van Breemen R B Pharmacokinetic Interactions between Drugs and Botanical Dietary Supplements, *Drug Metab Dispos.*, 2016, 44(2):162–171

Stanley LA, Chapter 27-Drug Metabolism, *Pharmacognosy*, 2017, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802104-0.00027-5>

Sutherland JJ, Daly TM, Liu X, Goldstein K, Johnston JA, Ryan TP Co-Prescription Trends in a Large Cohort of Subjects Predict Substantial Drug-Drug Interactions, *PLoS One.*, 2015, 10(3):e0118991

SV – Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, <http://www.hauptverband.at/cdscontent/?contentid=10007.764247&viewmode=content> gesehen im November 2018

Sevrioukova I Interaction of Human Drug-Metabolizing CYP3A4 with Small Inhibitory Molecules, 2019, *Biochemistry.*, doi: 10.1021/acs.biochem.8b01221

Shinkyō R, Guengerich FP Inhibition of Human Cytochrome P450 3A4 by Cholesterol, 2011, *J Biol Chem.*, 286(21): 18426–18433

Sychev DA, Ashraf GM, Svistunov AA, Maksimov ML, Tarasov VV, Chubarev VN, Otdelenov VA, Denisenko NP, Barreto GE, Aliev G The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo, 2018, *Drug Des Devel Ther.*, 12:1147-1156

Tanaka E Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2003, doi.org/10.1046/j.1365-2710.1999.00246.x

Titier K, Lagrange F, Péhourcq F, Moore N, Molimard M Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and oxacillin, 2002, *Ther Drug Monit.*, 24(4):570-2

- van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, Hansen H, Wegscheider K, Glaeske G, von Leitner EC, Schafer I, Schon G. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health* 2011; 11: 101
- van Montfoort J E, Hagenbuch B, Groothuis G M M, Koepsell H, Meier P J, Meijer D K F Drug Uptake Systems in Liver and Kidney, *Current Drug Metabolism*, 2003, doi: 10.2174/1389200033489460
- van Zuilekom S, Gijsman HJ A patient on clozapine in the general hospital: the need for discussion between specialists from different disciplines and for close monitoring of the patient's plasma level], 2013, *Tijdschr Psychiatr.* 55(12):955-9
- Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review, 2018, *Expert Opin Drug Saf.*, 17(12):1185-1196
- Wijnen PA, Op den Buijsch RA, Drent M, Kuijpers PM, Neef C, Bast A, Bekers O, Koek GH Review article: The prevalence and clinical relevance of cytochrome P450 polymorphisms, 2007, *Aliment Pharmacol Ther.*, 26 Suppl 2:211-9
- WHO – World Health Organization, 2019,
https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/ gesehen im Jänner 2019
- Wood AJ Ethnic differences in drug disposition and response, *Ther Drug Monit.*, 1998, 20(5):525-6
- Yang N, Sun R, Liao X, Aa J, Wang G UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) and their related metabolic cross-talk with internal homeostasis: A systematic review of UGT isoforms for precision medicine, 2017, *Pharmacol Res.*, 121:169-183
- Zakrzewski-Jakubiak H, Doan J, Lamoureux P, Singh D, Turgeon J, Tannenbaum C Detection and prevention of drug-drug interactions in the hospitalized elderly: utility of new cytochrome p450-based software, 2011, *Am J Geriatr Pharmacother*, 9(6):461-70
- Zanger UM, Schwab M Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation, 2013, *Pharmacol Ther.*, 138(1):103-4
- Zhang L, Zhang YD, Zhao P, Huang SM Predicting Drug-Drug Interactions: An FDA Perspective, 2009, *APPS J.*, 11(2):300-306
- Zhou H, Hylemon PB Bile Acids are Nutrient Signaling Hormones, 2014, *Steroids*, 0: 62–68.
- Zhou SF Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition, *Xenobiotica.*, 2008, 38(7-8):802-32

Zhou SF Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I, 2009, Clin Pharmacokinet., 48(11):689-72

Zhuang X, Lu C PBPK modeling and simulation in drug research and development, 2016, Acta Pharm Sin B., 6(5):430-440

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: FDA-zugelassene Medikamente seit 1993; New molecular entities (NMEs) und Biologics License Applications (BLAs) zugelassen von dem Center of Drug Evaluation and Research (Mullard, 2018).....	5
Abbildung 2: Zugelassene Medikamente vom Center of Drug and Evaluation Research für das Jahr 2017 nach ihrem therapeutischen Bereich (Mullard, 2018)	6
Abbildung 3: Die grundlegenden pharmakokinetischen Prozesse (EUPATI, 2019)	9
Abbildung 4: Biotransformation von Arzneimitteln (Mutschler et al., 2013).....	12
Abbildung 5: Die Struktur von Cytochrom P-450. Spiralartige α -helikale- (gekennzeichnet durch Buchstaben) und die β -Faltblattdomäne (Otyepka, Berka, Anzenbacher, 2012)	13
Abbildung 6: Ein Beispiel der Nomenklatur von CYP-450 Enzymen (Wijnen et al., 2007) ...	13
Abbildung 7: Oxidation eines Pharmakons durch CYP (Guengerich et al., 1998).....	14
Abbildung 8: Genetisch bedingte Variabilität der Enzymaktivität	19
Abbildung 9: CYP-Isoenzyme in der Leber (Court, 2014).....	22
Abbildung 10: Die durch die Amiodaron-Paclitaxel-Wechselwirkung verursachten Hautschäden (Hamann et al., 2017)	25
Abbildung 11: Oxidationsreaktion durch FMO-Enzyme am Beispiel von Trimethylamin (Rossner, Kaerberlein und Leiser, 2017).....	27
Abbildung 12: Die durch UGT katalysierte Glucuronidierung (Lv et al., 2018).....	28
Abbildung 13: Enterohepatischer Kreislauf der Gallensäure (Zhoua und Hylemon, 2014)	32
Abbildung 14: First-Pass-Effekt von Felodipin (Bailey, Dresser und Arnold, 2013).....	33
Abbildung 15: Durchgang des Prodrugs durch die Membrane und enzymatische/chemische Umwandlung in die aktive Form (Sandros, Sarraf und Tabrizian, 2008)	33
Abbildung 16: Fosaprepitant (Emend [®]) – Antiemetikum (Rautio et al., 2018).....	34
Abbildung 17: Dabigatran etexilat (Paradaxa [®]) – direkter Thrombininhibitor (Rautio et al., 2018).....	34
Abbildung 18: Gabapentin enacarbil (Horizant [®]) – GABA- und Calciumkanal-Modulator (Rautio et al., 2018).....	34
Abbildung 19: Einführung der ELGA in Österreich (ELGA, 2019).....	43

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Typische pharmakodynamische Wechselwirkungen	7
Tabelle 2: Verschiedene Applikationsorte und -arten von Medikamenten; X-Arzneistoffe unterliegen nicht dem First-Pass-Effekt; \sqrt -Arzneistoffe unterliegen dem First-Pass-Effekt (Alavijeh et al., 2005).....	10
Tabelle 3: Wichtige CYP-450-Enzyme und ihre Substrate (Sychev et al., 2018)	14
Tabelle 4: Substrate, Inhibitoren und Induktoren von CYP 1A2 (Sychev et al., 2018).....	16
Tabelle 5: CYP 2D6-Aktivität – unter den verschiedenen Nationalitäten/ethnischen Gruppe (Bernard et al., 2006).....	20
Tabelle 6: CYP 3A4 - Substrate, Induktoren, Inhibitoren (Sychev et al., 2018)	23
Tabelle 7: Fallberichte über schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Interaktion zwischen Grapefruit und Arzneimittel (Bailey, Dresser und Arnold, 2013)	25
Tabelle 8: Die meist verschriebenen CYP-450-Inhibitoren und Induktoren bei Patienten, die unter chronischen Kreuzschmerzen leiden.....	39
Tabelle 9: Gemeldete Interaktionen (Ahmad et al., 2015).....	42
Tabelle 10: Beispiele für starke Inhibitoren spezifischer Enzymaktivitäten in vivo (* steht für moderate bis schwache Inhibitoren) (EMA, 2012).....	45