

# Unerwünschte Arzneimittel-Interaktionen in Klinischer Forschung und Praxis

Unerwünschte Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln stellen ein weithin unterschätztes gesundheitliches Risikopotential der modernen Pharmakotherapie dar. Die systematische Untersuchung von Arzneimittel-Interaktionen wird deshalb immer wichtiger für die klinische Entwicklung neuer Arzneimittel.

Es ist davon auszugehen, dass unerwünschte Arzneimittel-Interaktionen in Deutschland etwa 1,5 % aller Klinikeinweisungen veranlassen und für etwa 20 - 30 % aller Arzneimittel-bedingten Todesfälle ursächlich sind. Dabei ist bezüglich dieser geschätzten Inzidenzen aus verschiedenen Gründen nach wie vor von einer nicht unerheblichen Dunkelziffer auszugehen.

Die Europäische Gesundheitsbehörde (European Medicines Agency, EMA) hat dieses Jahr die nunmehr 13 Jahre alte Leitlinie für die pharmazeutische Industrie zur Untersuchung von Arzneimittel-Interaktionen in der klinischen Entwicklung von neuen Wirkstoffen umfassend überarbeitet und dabei dem markanten Wissenszuwachs und Erkenntnisgewinn der letzten Jahre Rechnung getragen.

Aufgrund der mannigfaltigen Fortschritte der modernen Arzneimitteltherapie und der demographischen Entwicklung in westlichen Industrienationen hat der Pro-Kopf-Verbrauch verschreibungspflichtiger Arzneimittel über die letzten Dekaden erheblich zugenommen, ebenso wie der Gebrauch nicht-verschreibungspflichtiger Medikamente (sog. „over the counter“ = OTC Produkte) sowie pflanzlicher oder diätetischer Ergänzungsmittel (z. B. Phytopharmaka, Vitamine, Mineralien, etc.) und Homöopathika.

Unter Arzneimittel-Interaktionen (AI) versteht man die Wechselwirkungen zwischen zwei oder mehreren begleitend eingenommenen Medikamenten. Dabei kann es über verschiedene Mechanismen der gegenseitigen Beeinflussung zu einer Veränderung der pharmakologischen Wirksamkeit (Pharmakodynamik; PD), zu Alterationen der

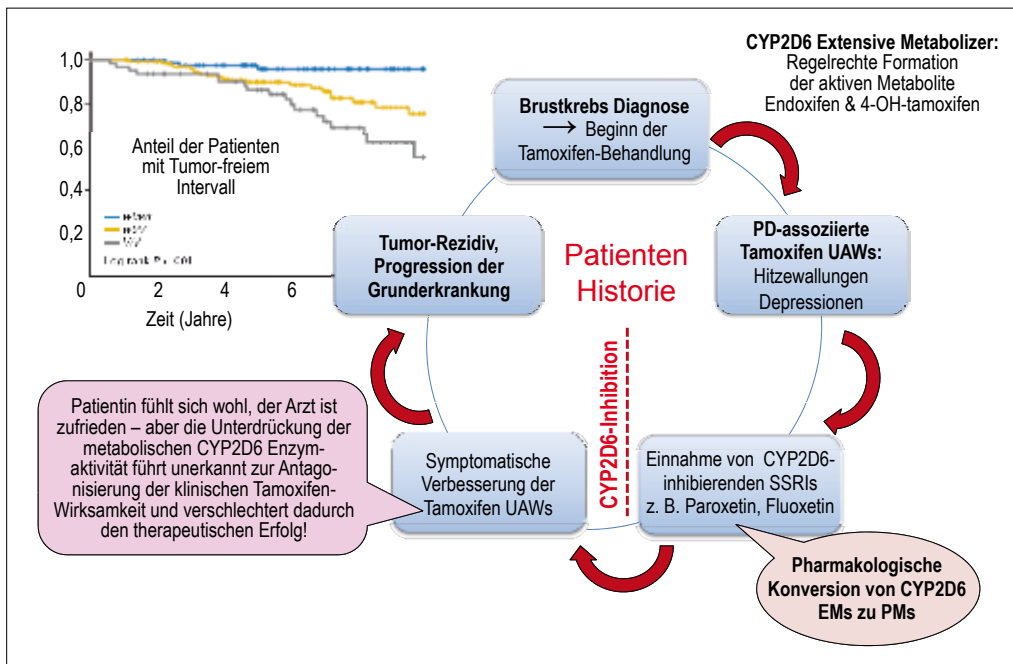
Aufnahme, Verteilung, des Metabolismus oder der Elimination (Pharmakokinetik; PK) der Wirkstoffe oder zu einer komplexen Kombination dieser Effekte kommen. Dabei können durch solche Interaktionen das Ausmaß erwünschter sowie unerwünschter Arzneimittel-Wirkungen (UAW) verstärkt, abgeschwächt oder gar gänzlich inhibiert werden sowie die Wirksamkeitsdauer verlängert oder verkürzt sein.

Jedes Arzneimittel kann grundsätzlich als Vermittler bzw. Auslöser von AI fungieren (sog. „perpetrator“ drugs, z. B. CYP P450 Enzym-Inhibitoren oder -Induktoren), also die PD und/oder PK anderer Arzneimittel beeinflussen, oder aber selbst Gegenstand solcher Effekte durch andere Arzneimittel sein (sog. „object“ oder „victim“ drugs).

Es muss an dieser Stelle betont werden, dass Arzneimittel-Interaktionen in vielen Fällen hilfreich und therapeutisch nützlich sind und die pharmakologische Basis vieler Kombinationstherapien bilden, z. B. im Rahmen der Onkologie, der Behandlung des Diabetes mellitus, der Hypertonie, des Asthma bronchiale und von Infektionskrankheiten wie der Tuberkulose und AIDS. Im vorliegenden Beitrag wird allerdings ausschließlich auf die Thematik der unerwünschten AI als spezieller Aspekt der Arzneimittelsicherheit im Rahmen der Polypharmakotherapie eingegangen.

## Gesundheitsrisiken durch unerwünschte Arzneimittel-Interaktionen werden weithin unterschätzt

Die gesundheitlichen Risiken von unerwünschten AI als inhärente Faktoren einer Polypharmakotherapie werden allgemein sowohl von der pharmazeutischen Industrie, den Ärzten und Apothekern als auch von den Patienten noch immer weitgehend unterschätzt. Dies rührt u.a. auch daher, dass eine exakte und umfassende quantitative Erfassung, Dokumentation und Analyse unerwünschter AI aus verschiedenen Gründen häufig unterbleibt. Dies erfolgt z. B., weil gesundheitliche Beeinträchtigungen, Komplikationen oder Krankenhauseinweisungen durch bekannte, d. h. in den Produktinformationen beschriebene AI unter medikolegalen Aspekten stets auch als Medikationsfehler behandelnder Ärzte oder beratender Apotheker interpretiert werden können und daher aus haftungsrechtlichen Erwägungen häufig nicht offen und transparent an Patienten, Angehörige oder Gesundheitsbehörden kommuniziert und in der Krankenakte entsprechend dokumentiert werden.



**Abbildung 1**  
Sogenannte "stille" Arzneimittel-Interaktion zwischen Cytochrom CYP2D6 inhibierenden SSRI-Antidepressiva (z. B. Paroxetin o. Fluoxetin) und Tamoxifen

Eine systematische und einheitliche Dokumentation von AI wird auch dadurch erschwert, dass hierfür bemerkenswerterweise keine diagnostischen Kodierungen (z. B. ICD) existieren.

Überdies werden im Rahmen der gegenwärtigen Arzneimittelsicherheits-Konzeptionen (sog. Pharmakovigilanz) der pharmazeutischen Industrie und Überwachungsbehörden UAWs zu sehr im Hinblick auf die Kausalitätsbewertung von Einzelsubstanzen analysiert und dokumentiert, d. h. systematische Algorithmen zur Detektion und Bewertung von unerwünschten AI sind allgemein noch zu wenig implementiert. Sensitivitäts- und Spezifitätsfragen der Screening-Algorithmen sind dabei nach wie vor ein ungelöstes methodisches Problem.<sup>[1]</sup>

Weiterhin mangelt es an gut konzipierten prospektiven Studien, welche schwerwiegende klinische Folgen wie z. B. Mortalität von Patienten oder dauerhafte gesundheitliche Komplikationen als Folge von unerwünschten AI systematisch untersucht haben.

Zudem gibt es eine bislang wenig beachtete Kategorie von oftmals gesundheitlich folgenschweren AI, welche für Patient und behandelnden Arzt nicht durch UAW imponiert, also klinisch asymptomatisch verläuft. Diese so genannten „stillen Interaktionen“ („silent interactions“) werden über berichtete UAW-Inzidenzen oder Hospitalisierungsraten überhaupt nicht erfasst und beruhen darauf, dass die erwünschte klinische Wirksamkeit von Arzneimitteln durch Begleitmedikationen relevant beeinträchtigt oder sogar weitgehend antagonisiert werden kann. Dieser Interaktionsmechanismus betrifft vor allem Arzneimittel, welche selbst als biologisch inaktive Vorstufe des eigentlichen Wirkstoffs verabreicht werden und erst vom menschlichen Organismus – meist enzymatisch – in die eigentlich wirksame Form umgewandelt, also aktiviert werden müssen. Beispiele solcher

vielfach verordneten „Prodrugs“ sind z. B. der in der Brustkrebs-Therapie verwendete selektive Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen und der in der Schlaganfall- und Herzinfarkt-Prophylaxe eingesetzte Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel. Begleitmedikationen, welche die Aktivierung solcher „Prodrugs“ durch Inhibition der verantwortlichen metabolischen Enzyme hemmen, verhindern damit deren klinische Wirksamkeit. Die klinischen Folgen dieser „stillen Interaktionen“ bestehen damit letztlich im Therapieversagen. Da die zugrunde liegenden Ursachen für das Nichtansprechen einer Therapie vielfältig sein können, werden derartige „stille Interaktionen“ häufig nicht als solche erkannt, und vor allem meist nicht rechtzeitig diagnostiziert. In Abbildung 1 ist beispielhaft illustriert, wie die im wesentlichen Cytochrom CYP2D6 vermittelte Aktivierung von Tamoxifen zu den beiden 100-fach aktiveren Metaboliten Endoxifen und 4-Hydroxy-Tamoxifen durch CYP2D6-inhibierende SSRI-Antidepressiva (SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors = Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) Paroxetin oder Fluoxetin inhibiert und so die klinische Anti-Tumor-Wirkung des Brustkrebs-Therapeutikums Tamoxifen (i.e. Anteil der Rezidiv-freien Brustkrebs Patientinnen über die Zeit) signifikant reduziert wird. Gleichmaßen wird das klinische Ansprechen auf Tamoxifen durch die genetische Ausstattung der Patientinnen mit funktionalem CYP2D6 determiniert (d. h. schlechtere Response in CYP2D6 sog. „poor metabolizern“).<sup>[2]</sup>

Aus der Summe der genannten Gründe ist sehr wahrscheinlich von einer insgesamt unzureichenden Detektion und Erkennung von unerwünschten AI auszugehen, d. h. es ist ein systematischer Bias im Sinne einer deutlichen Unterschätzung der allgemeinen AI-Inzidenzen anzunehmen. Ein US-amerikanischer Autor hat diesen Sachverhalt in einem Editorial bereits vor einiger Zeit aufgegriffen und

**Patienten-Faktoren**

- Multimorbidität
- Polypharmakotherapie
- Hohes Alter
- Eingeschränkte Leberfunktion
- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Genetische Varianten in der individuellen Ausstattung/Funktion von Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen (sog. „poor metabolizer“) oder aktiven Transport-Proteinen
- Erkrankungen, welche komplexe Kombinationsbehandlungen erfordern (z. B. HIV-Infektionen)
- Gleichzeitiger Gebrauch von verschreibungspflichtigen und nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln und/oder pflanzlicher und diätetischer Ergänzungsmittel

**Medikamenten-Faktoren**

- Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite (sog. „narrow therapeutic index“ drugs = NTI drugs oder „critical dose“ drugs)
- Wirkstoffe mit nicht-linearer Pharmakokinetik
- Wirkstoffe mit einer steilen Dosis-Wirkungs-Beziehung
- Enzym- und/oder Transporter-Induktoren oder -Inhibitoren

**Tabelle 1**  
Risikofaktoren für das Auftreten unerwünschter Arzneimittel-Interaktionen

das Problem unerwünschter AI sehr plakativ, aber vermutlich ebenso zutreffend als „stille Epidemie“ bezeichnet.<sup>[3]</sup> In Übereinstimmung mit dieser Einschätzung muss man davon ausgehen, dass in Deutschland heutzutage weit mehr Menschen durch AI zu Tode kommen, als durch den Straßenverkehr.<sup>[4]</sup>

**Risikofaktoren und Prävalenz unerwünschter Arzneimittel-Interaktionen**

Zu den Risikofaktoren, welche das Auftreten unerwünschter AI begünstigen, gehören vor allem Multimorbidität und eine damit einhergehende Polypharmakotherapie (= gemäß Definition der US-Gesundheitsbehörde FDA eine gleichzeitige Einnahme von > 6 Arzneimitteln pro Patient), höheres Patientenalter, eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion, Erkrankungen, welche komplexe kombinierte Behandlungsregime erfordern (z. B. HIV-Infektionen), Behandlung mit Medikamenten geringer therapeutischer Breite (sog. „narrow therapeutic index“ drugs = NTI drugs oder „critical dose“ drugs) oder einer steilen und/oder nicht-linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung. Weiterhin können individuell angeborne Varianten in der genetischen Ausstattung Fremdstoff-metabolisierender Enzyme oder aktiver Transport-Proteine eine Rolle spielen (s. Tabelle 1). Ein weiteres nicht zu unterschätzendes Risiko stellt der gleichzeitige Gebrauch von nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln in der Selbstmedikation oder diätetischer Ergänzungsmittel dar.<sup>[5]</sup>

Als einfachste diagnostische Determinante spielt die Gesamtzahl der verordneten Arzneimittel aber auch ohne Verordnung auf Patienten-Initiative eingenommenen OTC-Produkte bzgl. der AI-Risiken eine herausragende Rolle. Das durchschnittliche Risiko für das Auftreten einer unerwünschten AI beträgt bei Einnahme von zwei Arzneimit-

teln 13 %, bei sieben Arzneimitteln jedoch bereits 82 %. In einer Stichprobe von N=205 konsekutiv aufgenommenen Patienten einer Intensivstation, die zum Zeitpunkt der Aufnahme entweder ≥ 3 Medikamente erhielten oder aber älter als 50 Jahre waren und ≥ 2 Medikamente erhielten, wurde von den Autoren der Studie ein signifikantes AI-Potential bei 47 % der Patienten ermittelt.<sup>[6]</sup>

Als weiterer wesentlicher Risikofaktor für AI verdient das Patientenalter besondere Beachtung, da naturgemäß ältere Menschen aufgrund häufig bestehender, altersbedingter Multi-Morbidität den höchsten durchschnittlichen Pro-Kopf-Verbrauch von verschreibungspflichtigen und nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln aufweisen. Ältere Menschen nehmen etwa 40 % aller verschriebenen Arzneimittel ein. In dieser Bevölkerungsgruppe ist daher der Anteil von Klinikeinweisungen aufgrund von Arzneimittel-Interaktionen mit 10-15 % etwa 2-3-mal so hoch wie im Durchschnitt der Gesamtbevölkerung.<sup>[7]</sup>

Während speziell für Deutschland nur wenig publiziertes und repräsentatives Zahlenmaterial zum Arzneimittelkonsum der älteren Bevölkerung vorliegt, erlaubt eine aktuelle US-Studie an einer repräsentativen Stichprobe von über 3.000 Senioren im Alter von 57-85 Jahren (zu Hause lebend, keine Heimbewohner) eine sehr gute diesbezügliche quantitative und qualitative Einschätzung.<sup>[5]</sup>

Insgesamt nahmen 81 % der befragten Patienten (95 % CI, 79,4-83,5 %) regelmäßig mindestens ein verschreibungspflichtiges Medikament ein, 42 % (95 % CI, 39,7-44,8 %) mindestens ein OTC-Produkt und 49 % (95 % CI, 46,2-52,7 %) ein diätetisches Ergänzungsmittel.

Immerhin 29 % (95 % CI, 26,6-30,6 %) der Patienten konsumierten regelmäßig und zeitgleich 5 verschreibungspflichtige Medikamente, wobei in der Altersklasse der 75-85-jährigen der diesbezügliche Prozentsatz bei Männern auf 37,1 % (95 % CI, 31,7-42,4 %) und bei Frauen auf 36,0 % (95 % CI, 30,2-41,9 %) anstieg. Unter den Nutzern verschreibungspflichtiger Medikamente betrug der Anteil einer gleichzeitigen begleitenden Einnahme von OTC-Produkten 46 % (95 % CI, 43,4-49,1 %) und einer zusätzlichen Nutzung diätetischer Ergänzungsmittel 52 % (95 % CI, 48,8-55,5 %).

Aufgrund der Produkt-Charakteristika der gleichzeitig eingenommenen Medikamente und Ergänzungsmittel kamen die Autoren der Studie zu dem Schluss, dass zum Zeitpunkt der Befragung insgesamt 4 % der Patienten durch ihre Medikation einem potentiellen Risiko schwerwiegender unerwünschter Arzneimittel-Interaktionen ausgesetzt waren, ungefähr die Hälfte davon durch den Gebrauch von nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln. In der Gruppe der ältesten männlichen Senioren (d. h. 75-85 Jahre) war das Risiko potentiell schwerwiegender AI mit 10 % (95 % CI, 6,4-13,7 %) am höchsten. Auf die Gesamtpopulation der älteren US-Bevölkerung hochgerechnet, kommen die Autoren der Studie zu der Schätzung, dass sich ca. 2,2 Millionen US-amerikanische Senioren (d. h. Alter ≥ 65 Jahre) im Risiko befinden, potentiell schwerwiegende unerwünschte AI zu erleiden. Diese Studie zeigt damit

eindrucksvoll die außerordentliche Dimension dieser medizinischen und gesundheitspolitischen Problematik. Auch wenn die Verordnungs- und Selbstmedikationsgewohnheiten in den Vereinigten Staaten nicht in jeder Hinsicht auf Deutschland übertragbar sind, kann bzgl. der allgemeinen Verbreitung einer bestehenden Polypharmakotherapie in der älteren Patientenpopulation von weitgehend ähnlichen Verhältnissen ausgegangen werden. Bei einem Anteil der über 65-jährigen von 21 % an der deutschen Gesamtbevölkerung ergibt sich bei einem angenommenen 4 %-Risiko für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittel-Interaktionen, dass ca. 680.000 der in Deutschland lebenden 16-17 Millionen Senioren von relevanten AI-Risiken unmittelbar bedroht sind.

## Charakterisierung des Interaktionspotentials neuer Entwicklungssubstanzen

Im Rahmen der klinischen Entwicklung neuer Arzneimittel ist es ein wesentliches Ziel klinisch-pharmakologischer Studien, wissenschaftliche Informationen zum richtigen Gebrauch eines neuen Medikamentes zu erarbeiten und diese z. B. über Fach- und Patienteninformationen zu kommunizieren. Dazu gehört, die Untersuchung von möglichen AI mit bereits zugelassenen Medikamenten, die in der Zielindikation einen festen Bestandteil der etablierten Behandlungsalgorithmen bilden. Bezüglich des Inhalts und Umfangs geplanter Interaktionsprogramme gilt es natürlich auch, häufige Begleiterkrankungen in der Zielindikation und deren Behandlungsalgorithmen zu berücksichtigen. Aufgrund der großen Zahl zugelassener Medikamente und aller denkbaren AI ist es allerdings unmöglich, AI-Studien mit allen theoretisch vorstellbaren Begleitmedikationen durchzuführen. Vor diesem Hintergrund bilden heutzutage sogenannte mechanistische AI-Studien einen wesentlichen Bestandteil in der Untersuchung von Metabolismus- und Transporter-basierten AI. Derartige mechanistische Interaktionsstudien haben zur Voraussetzung, dass zunächst die metabolischen Stoffwechselwege und Eliminationsrouten

des Arzneistoffes bis hin zur Identifizierung des relativen Beitrages einzelner Enzyme und Arzneimittel-Transporter an der Gesamtclearance des Arzneistoffes erarbeitet werden. Dies kann heutzutage initial zunächst weitgehend durch in vitro-Studien erfolgen. Sind Metabolismus und Eliminationsrouten sowie die beteiligten relevanten Enzyme und Transporter identifiziert, können sodann mit Medikamenten, die als prototypische Substrate, Inhibitoren oder Induktoren dieser Stoffwechsel- und Eliminationswege bekannt sind (sog. „Tool“ Substanzen), die relativen Beiträge einzelner metabolischer Enzyme oder Transporter zur Gesamtclearance eines Arzneistoffes quantifiziert werden. Der Vorteil dieses Ansatzes beruht darin, dass sich derart charakterisierte Interaktionen mit z. B. einem prototypischen starken Enzym-Inhibitor (z. B. CYP3A4) sehr gut auf jedes andere Medikament mit starken CYP3A4-inhibitorischen Eigenschaften übertragen lässt. Mechanistische Interaktionsstudien erlauben daher die Erarbeitung von Dosierungsempfehlungen und auch Warnhinweisen für ganze Gruppen von Medikamenten mit vergleichbaren Eigenschaften auf die Funktion von Enzymen und Transportern. Umgekehrt können durch derartige mechanistische Interaktionsstudien natürlich auch die intrinsischen Fähigkeiten des neuen Wirkstoffes geprüft werden, Enzyme oder Transporter zu hemmen oder zu induzieren und damit selbst AI mit anderen Medikamenten zu vermitteln.

## Neue Fassung der Europäischen Leitlinie zur Untersuchung von Arzneimittel-Interaktionen

Die aktuelle Draft-Version der revidierten Fassung der Europäischen Leitlinie zur Untersuchung von Arzneimittel-Interaktionen<sup>[8]</sup> vom 22. April 2010 ist eine umfassend überarbeitete Fassung der inzwischen 13 Jahre alten Vorversion und trägt dabei dem markanten Wissenszuwachs und Erkenntnisgewinn der letzten Jahre Rechnung. Nach einer öffentlichen Kommentierungsfrist von 6 Monaten, wird die endgültige Fassung dann für 2011 erwartet.

Die Leitlinie beschreibt sehr detailliert, im Falle wel-

Abkürzung	Name	Biologische Funktion
<b>P-gp / ABCB1</b>	P-Glycoprotein	Intestinaler Efflux, biliäre und renale Exkretion, ZNS-Distribution
<b>OATP1B1</b>	Organic anion transporting - polypeptide, family 1	Hepatische Aufnahme
<b>OATP1B3</b>	Organic anion transporting - polypeptide, family 3	Hepatische Aufnahme
<b>OCT1</b>	Organic cation transporter, family 1	Hepatische und renale Aufnahme
<b>OCT2</b>	Organic cation transporter family 2	Hepatische und renale Aufnahme
<b>OAT1</b>	Organic anion transporter family 1	Renale Aufnahme
<b>OAT3</b>	Organic anion transporter family 3	Renale Aufnahme
<b>BCRP / ABCG2</b>	Breast cancer resistance protein	Intestinaler Efflux, renale Exkretion
<b>BSEP / ABCC11</b>	Bile salt export pump	Biliäre Exkretion

Tabelle 2  
Nomenklatur und Funktion von Arzneimittel-Transportern

cher spezifischen Produktcharakteristika neuer Entwicklungssubstanzen spezielle Untersuchungen erforderlich werden. Weiterhin wird auch erstmals auf das „Timing“ von Interaktionsstudien im klinischen Entwicklungsprozess eingegangen, d. h. erörtert, an welchem Punkt im klinischen Entwicklungsplan welche Fragestellungen adressiert sein sollten.

Neben Metabolismus-basierten Interaktionsthemen wie Enzym-Inhibition und -Induktion, die in der Leitlinie im Wesentlichen anhand des Cytochrom P450 Systems mit den für den Arzneistoffwechsel wichtigen Einzelenzymen CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, und CYP3A, aber auch den UDP-Glucuronosyltransferasen UGT1A1 und UGT2B7 erörtert werden, wird erstmals auch detailliert auf die Notwendigkeit der Untersuchung Transporter-basierter Arzneimittel-Interaktionen eingegangen. Hierbei wird herausgestellt, dass bislang vor allem die Transporter P-Glycoprotein, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OCT1, OAT1, OAT3, BCRP und BSEP an klinisch relevanten Arzneimittel-Interaktionen beteiligt waren, und daher künftig in die entsprechenden in vitro- und ggf. in vivo-AI-Untersuchungsprogramme aufzunehmen sind (bzgl. Nomenklatur und Funktionen s. Tabelle 2). Diese spezifische Anforderung wird auf Seiten der pharmazeutischen Industrie einen erheblich höheren Forschungsaufwand bedingen, allerdings auch einen wesentlichen und notwendigen Beitrag zu einer qualitativen Verbesserung der Produktinformationen im Hinblick auf die Prävention möglicher AI leisten, und damit die Voraussetzungen zu mehr Sicherheit in der kombinierten Arzneimitteltherapie schaffen.

Daneben gibt die Leitlinie auch Empfehlungen zur Untersuchung von AI auf der Ebene der Absorption von Arzneimitteln im Magen-Darm-Trakt und durch Verdrängung von Arzneimitteln aus ihrer Bindung an Plasmaproteine. Auch auf Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Nahrung bzw. Nahrungsmittelbestandteilen wird erstmals ausführlich eingegangen, um die diesbezüglichen Einnahmempfehlungen für die Patienten besser zu spezifizieren.

Insgesamt reflektiert die neue Europäische Leitlinie damit den Stand des aktuellen Wissens und sollte zu einer intensiveren und umfassenderen Charakterisierung neuer Arzneimittel hinsichtlich ihres Interaktionspotentials beitragen.

### Vermeidung unerwünschter Arzneimittel-Interaktionen in der Klinischen Praxis

Die erforderliche Wissensbasis und die praktischen Herausforderungen zur Vermeidung von unerwünschten AI sind angesichts von rund 50.000 verschiedenen zugelassenen Präparaten immens. Auch wenn in zahlreichen Studien wiederholt darauf hingewiesen wurde, dass die meisten identifizierten unerwünschten AI grundsätzlich bekannt sind und daher bei korrekter Berücksichtigung des etablierten Wissens vermeidbar seien<sup>[9]</sup>, ist es unter Praxisbedingungen für Ärzte und Apotheker praktisch unmöglich, den Überblick über alle beschriebenen Interaktionen

zu behalten, und vor allem diesbezüglich stets auf dem aktuellen Wissensstand zu sein.

Allerdings muss aufgrund der medizinischen und gesundheitsökonomischen Bedeutung der Problematik gefordert werden, dass im Rahmen der Verordnung von Arzneimitteln seitens der Ärzteschaft größere Anstrengungen unternommen werden, an potenzielle Arzneimittel-Wechselwirkungen zu denken, diese Evidenz-basiert besser abzuschätzen und künftig im Rahmen von Therapieentscheidungen und Dosierungsempfehlungen angemessen zu berücksichtigen. Die Beachtung von bekannten Arzneimittel-Interaktionen mit daraus resultierender entsprechender Dosisanpassung ist vor diesem Hintergrund zunehmend ein Kriterium für die sogenannte gute Arzneimittelverordnungspraxis.<sup>[10]</sup> Grundsätzlich sollte daher bei jeder Verordnung eines Arzneimittels immer hinterfragt werden, welche Medikamente der Patient ansonsten noch einnimmt. Dies schließt verschreibungspflichtige Medikamente ein, die von anderen Ärzten verordnet wurden und Präparate zur Selbstmedikation, die sich der Patient selbst in der Apotheke gekauft hat. Anschließend muss die Verordnung daraufhin geprüft werden, ob mögliche Interaktionen bekannt sind. Diese Einschätzung zuverlässig und fehlerfrei vorzunehmen, ist allerdings die schwierigste inhaltliche Herausforderung in der Prävention von AI. Naturgemäß kann kein Arzt ohne Unterstützung alle denkbaren Interaktionen mit klinischer Relevanz sowie die dazu gehörigen Empfehlungen zu Dosisanpassungen und Patientenmonitoring bei jeder Verordnung auswendig parat haben. Daher gibt es zahlreiche Handbücher, Software-Programme und Datenbanken, welche für sich in Anspruch nehmen, einen umfassenden und stets aktuellen Überblick über kritische AI zu bieten. Allerdings hat eine aktuelle Studie gezeigt, dass die Vollständigkeit und Konkordanz dieser Kompendien noch immer sehr unbefriedigend ist. In der Studie wurden 982 gelistete kritische AI eines Kompendiums (US Department of Veterans Affairs listing of “critical” drug-drug interactions), mit zwei anderen AI Standard-Kompendien verglichen (Micromedex DRUG-REAX und Drug Interactions: Analysis and Management (DIAM)). Insgesamt waren nur 136 der 982 AI in allen drei Kompendien gelistet, entsprechend einer Konkordanz aller drei Standard-Werke von nur 13,7 %.<sup>[11]</sup> Dies ist ein Indiz für die Komplexität der Problematik und zeigt, dass auch bezüglich der verfügbaren Expertensysteme noch weiterhin Verbesserungsbedarf besteht.

## LITERATUR

- [1] Qian Y et al. A computerized system for detecting signals due to drug-drug interactions in spontaneous reporting systems. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 67-73
- [2] Göetz MP, Kamal A, Ames MM. Tamoxifen Pharmacogenomics: The Role of CYP2D6 as a Predictor of Drug Response. *Clin Pharmacol Therap* 2008; 83(1):160-166
- [3] Sandson N. Drug-Drug Interactions: The Silent Epidemic. *PSYCHIATRIC SERVICES* <http://ps.psychiatryonline.org> January 2005; 56(1):22-24
- [4] J. Frölich. Mehr Todesfälle durch Arzneimittel als durch den Straßenverkehr. ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH 2006. [http://www.ifap.de/pdf/ifap\\_presetext\\_mt\\_2006\\_ausgabe35.pdf](http://www.ifap.de/pdf/ifap_presetext_mt_2006_ausgabe35.pdf) letzter Zugriff 29.09.2010
- [5] Qato DM et al. Use of Prescription and Over-the-counter Medications and Dietary Supplements Among Older Adults in the United States. *JAMA* 2008; 300: 2867-2878
- [6] Goldberg RM, et al: Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: Analysis of a high-risk population. *Am J Emergency Med* 1996; 14:447-50
- [7] Storck A, Pleiner J. Medikamenteninteraktionen in der Geriatrie. *Wien Med Wochenschr* 2009;159(17-18): 462-469
- [8] Guideline on the Investigation of Drug Interactions, EMA/CHMP/EWP/125211/2010, April 22, 2010
- [9] Juurlink DN, et al: Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289:1652-58
- [10] Hafner V, Grün B, Markert C. et al. Arzneimittelinteraktionen. *Internist* 2010;51:359-370
- [11] Olvey E, Clauschee D, Malone DC. Comparison of Critical Drug-Drug Interaction Listings: The Department of Veterans Affairs Medical System and Standard Reference Compendia. *Clin Pharmacol Therap* 2010; 87(1):48-51



### **DR. MED. ROBERT HERMANN**

Arzt für Anästhesiologie & Klinische Pharmakologie  
Clinical Research Appliance (cr.appliance)  
Rossittenstraße 15, D-78315 Radolfzell  
Tel.: +49 7732 820 951  
E-Mail: [robert.hermann@cr-appliance.com](mailto:robert.hermann@cr-appliance.com)  
[www.cr-appliance.com](http://www.cr-appliance.com)