

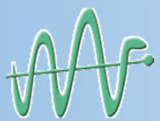
Arzneimittelinteraktionen in der Kardiologie und Diabetologie

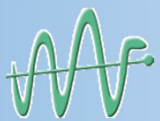
(ein Parforce-Ritt durch das pharmakologische Dickicht)

Vortrag vom 20.04.2017

Ärztliche Akademie Berlin Charlottenburg-Wilmersdorf e.V.

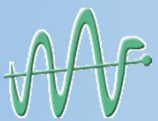
Dr. med. Ralph E. Mertens





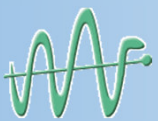
Gliederung

- Problematik
- Formen der Arzneimittelinteraktion
- Transportmechanismen
 - Cytochrom P450
 - Transportproteine SLC und P-GP
- Antidiabetika
- kardiologische Arzneimittel
- Fallbeispiel

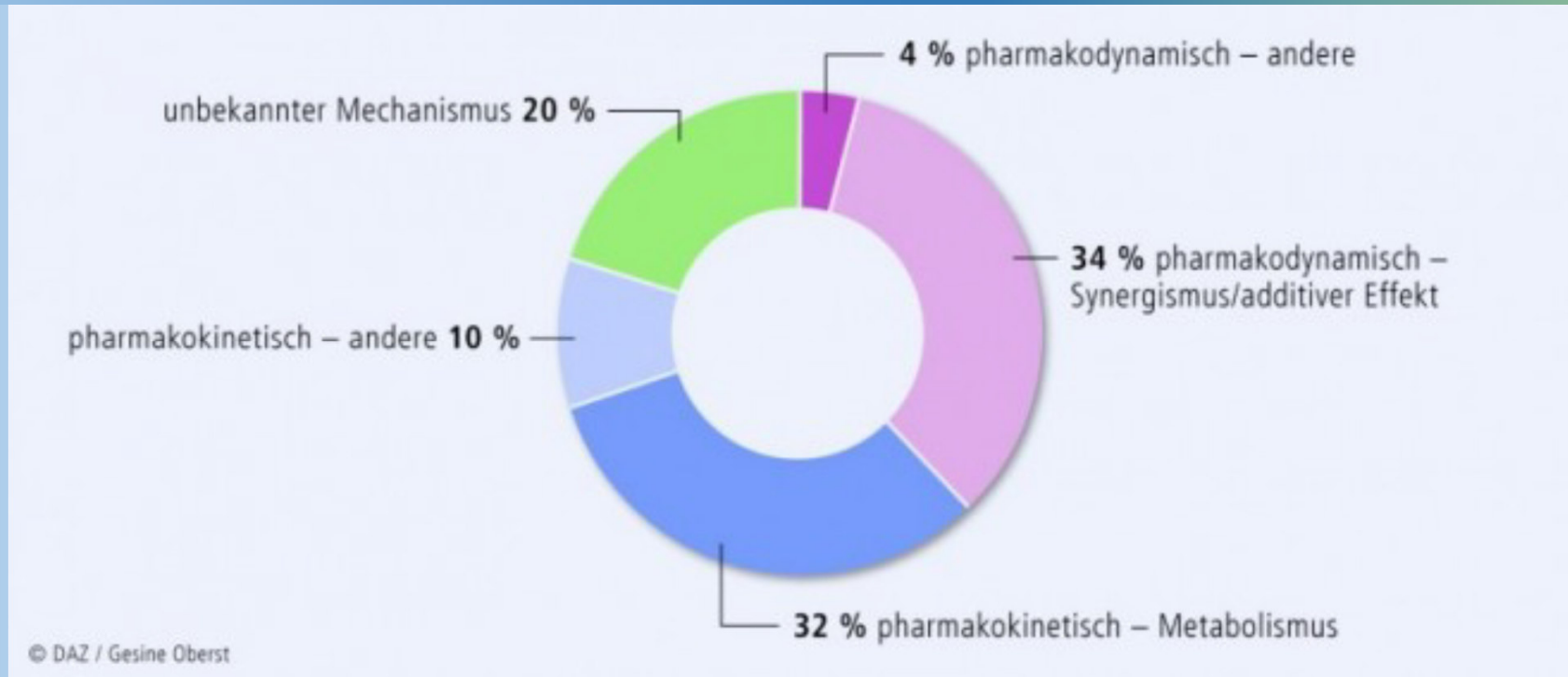


Problematik von Arzneimittelinteraktionen

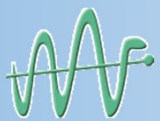
- werden häufig nicht erkannt
- wenn bei Einnahme mehrerer Medikamenten eine Interaktion vom Arzt nicht berücksichtigt wird
- durch verschiedene Ärzte Medikamente verschrieben werden
- Selbstmedikation, Naturprodukte
- Unwissenheit des Arztes bzgl. Arzneimittelinteraktionen
- Komplexität der Interaktionen bei Polypharmazie



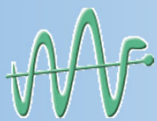
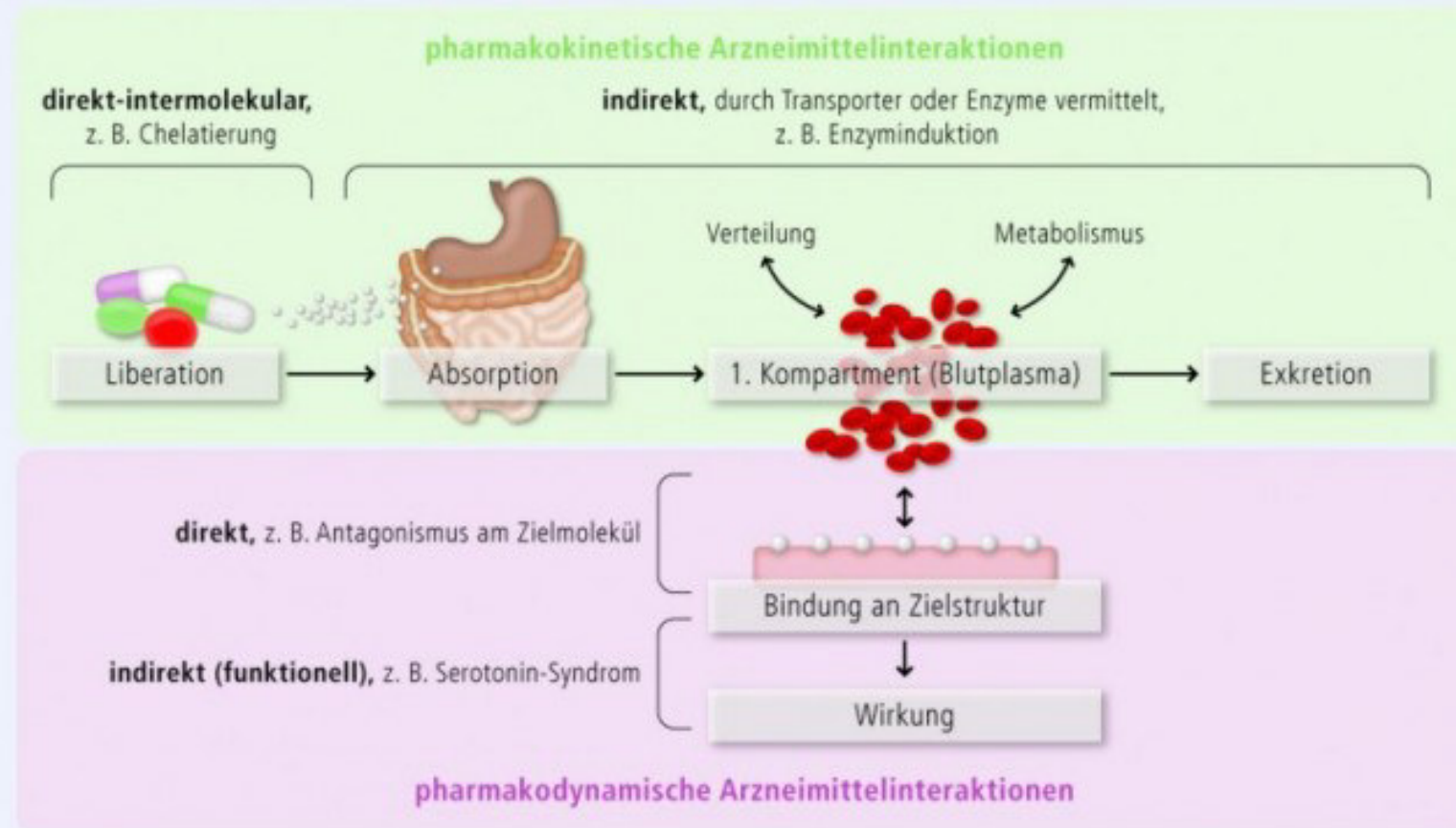
Formen der Arzneimittelinteraktion



Unerwünschte Arzneimittelinteraktionen nach Typ und Häufigkeit Die am häufigsten beschriebenen Arzneimittelinteraktionen gehören in die Gruppe funktioneller pharmakodynamischer Interaktionen, gefolgt von pharmakokinetischen Interaktionen. Ca. 86% der hinterlegten Interaktionen führten zu verstärkter Arzneimittelwirkung, nur bei 14% wurde ein klinisch relevanter Wirkungsverlust beschrieben (Daten aus Strandell, 2011).

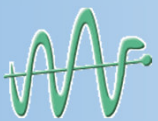


Formen der Arzneimittelinteraktion



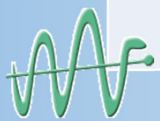
Formen der Arzneimittelinteraktion

- pharmakodynamisch: synergistische Wirkungsverstärkung
 - Verbesserung der blutdrucksenkenden Wirkung durch Kombination von Antihypertensiva
 - Sedierende Arzneimittel verstärken sich gegenseitig
 - ACE-Hemmer + kaliumsparende Diuretika -> lebensbedrohliche Hyperkaliämie
 - Fluorchinolone + Makrolid-Antibiotika -> QT-Zeit-Verlängerung
 - NSAR hemmt die Prostaglandin-E₂-Synthese -> reaktive Reninausschüttung -> Minderung der Wirkung von ACE- und AT₁-Blockern
- pharmakokinetisch
 - Veränderte Wirkung von Arzneimitteln durch verstärkten oder verminderten Abbau



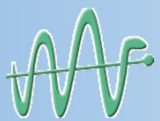
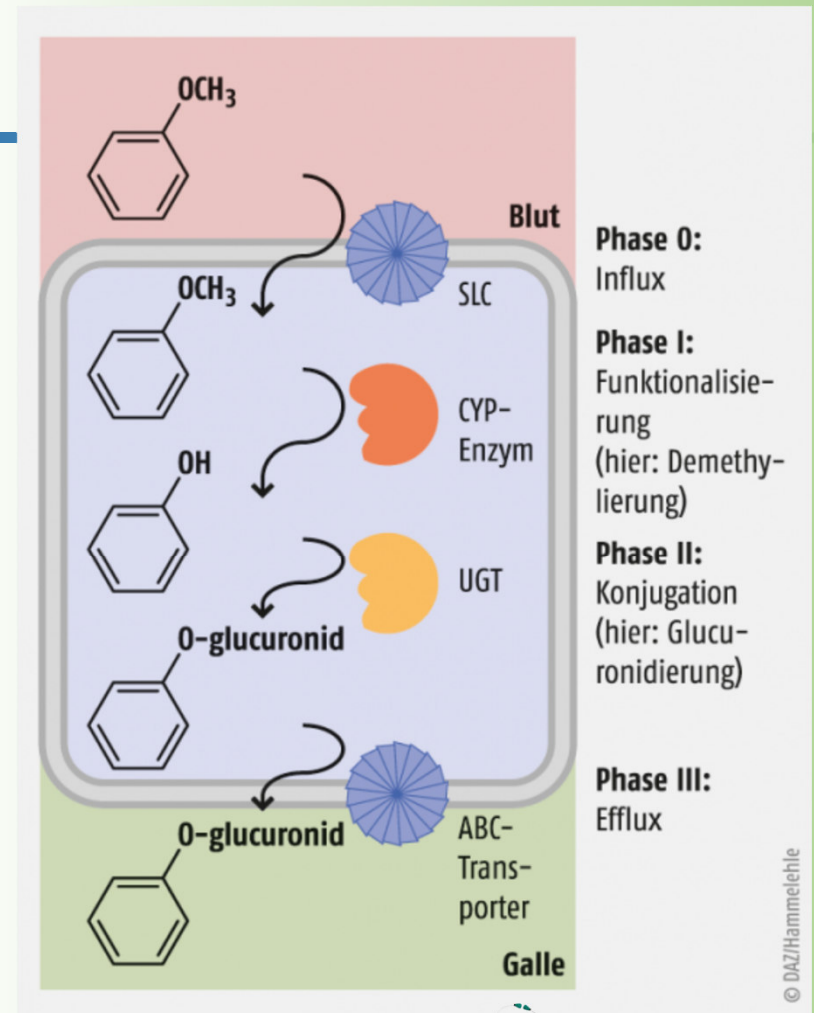
Formen der Arzneimittelinteraktion

Ebene		Mechanismus	Interaktion
pharmakodynamisch	direkt (eine gemeinsame Zielstruktur)	Kompetition an derselben Zielstruktur	ASS + Ibuprofen Salbutamol + Carvedilol Morphin + Naloxon
	funktionell, indirekt	Antagonismus oder Synergismus zweier Pharmaka im gleichen Regelkreislauf oder Erfolgsorgan	Bisoprolol + Hydrochlorothiazid (Regelkreislauf: Blutdruck erniedrigt) Dextromethorphan + Escitalopram (Regelkreislauf: serotonerge Transmission, verstärkt)
pharmakokinetisch	direkt, intermolekular	Chelatierung diverser Arzneistoffe durch polyvalente Kationen	Calcium -> Tetracyclin Calcium -> Bisphosphonate
	indirekt, z.B. über Enzyme	Induktion und Inhibition von metabolisierenden Enzymen	Hyperforin (Johanniskraut) (Induktor) → Nifedipin ↓ Clarithromycin (Inhibitor) → Nifedipin ↑



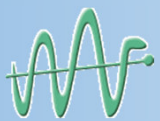
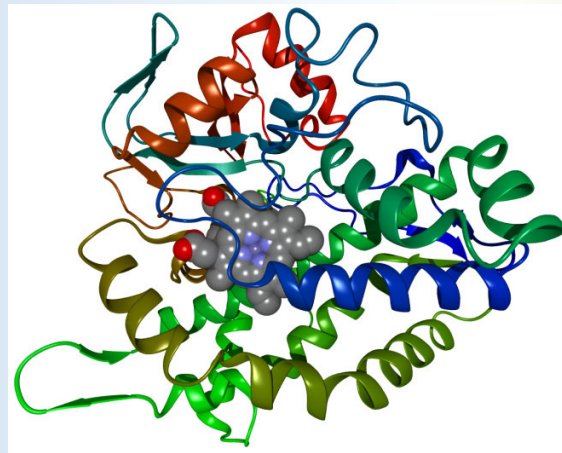
Transportmechanismen

- Phase 0: Influx über solute carrier (SLC)
- Phase 1: CYP-Enzyme
- Phase 2: Glucuronidierung (UGT)
- Phase 3: Efflux über ATP-binding carrier (ABC) z.B. **P-GP**



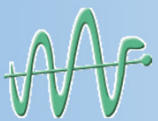
Cytochrom P450 (CYP P450)

- Besteht aus ca. 500 Aminosäuren
- Zentrales Häm (Porphyrin-Molekül mit zentralem Eisenion)

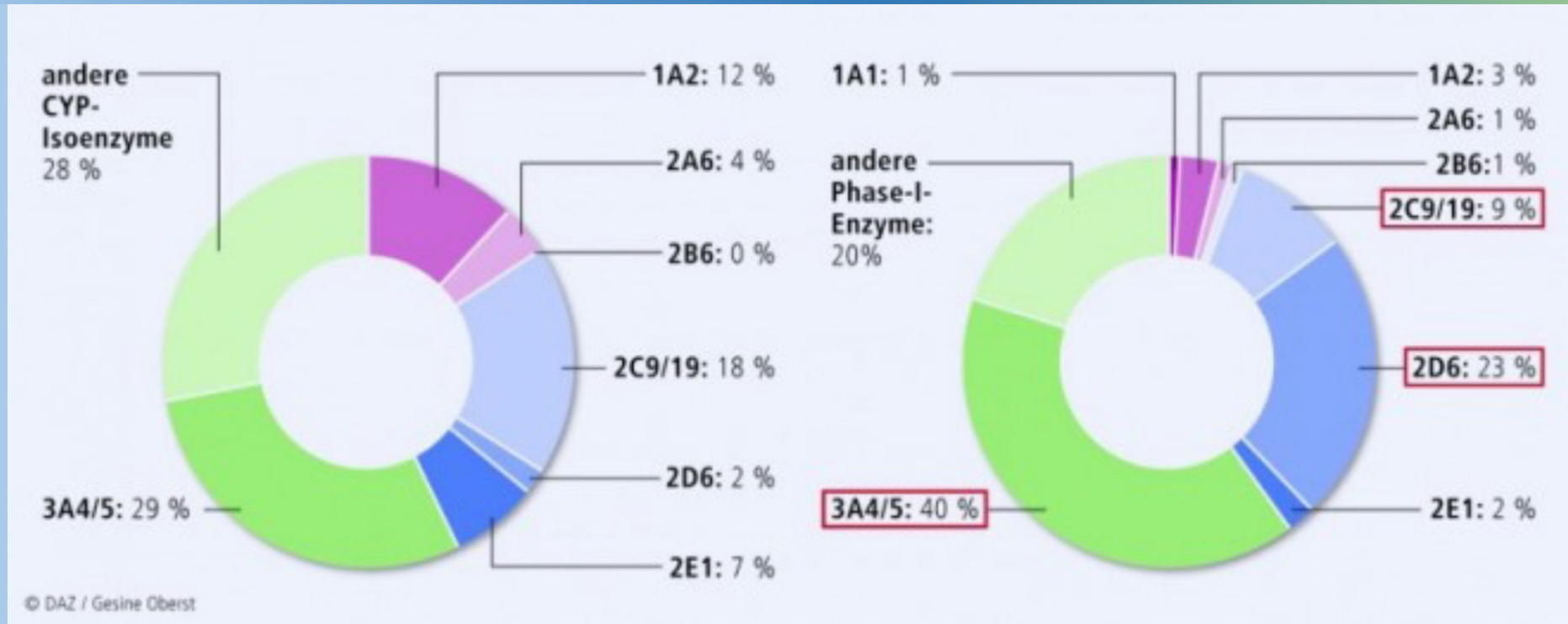


Cytochrom P450 (CYP P450)

- Name und Ursprung
 - 1958 als CO-bindendes Pigment in der Leber entdeckt
 - Bei 450nm Absorptionsmaximum (blauviolett)
 - Kommt seit > 3 Milliarden Jahren in allen Lebensformen vor (Tiere, Pflanzen, Pilze, Bakterien)
 - Synthese von Steroidhormonen, Prostaglandinen, Retinoiden
- Funktion: Monooxygenase in der 1. Phase der Biotransformation
 - $\text{R-H} + \text{O}_2 + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{R-OH} + \text{H}_2\text{O} + \text{NADP}^+$
- Isoenzyme:
 - 36 Genfamilien, davon 3(-5) pharmakologisch wichtig

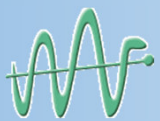


CYP P450-Isoenzyme



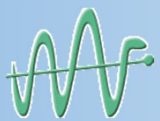
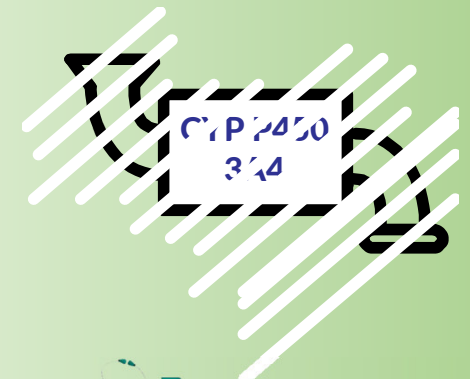
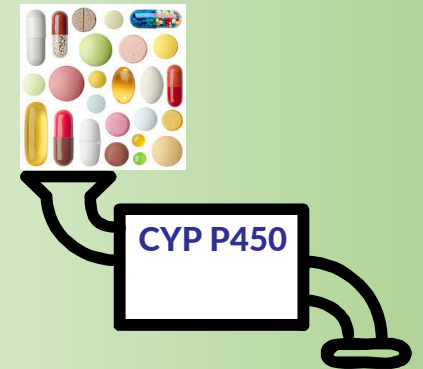
CYP in der Leber

wichtigste Phase I-Enzyme



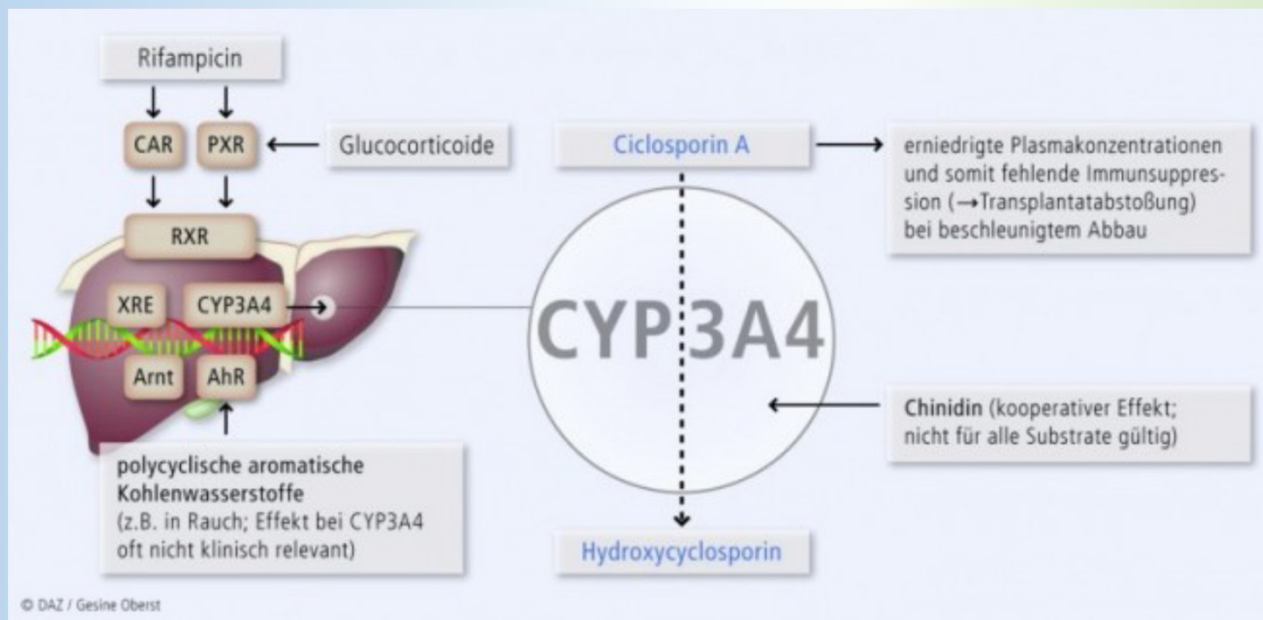
CYP450 Hemmung (Inhibition)

- Jedes Substrat ist immer auch potentielle Hemmsubstanz!
- **kompetitiv**: schnell und schwach
 - Wirkdauer abhängig von der Halbwertszeit (z.B. Ketokonazol HWZ 30 h, Amiodaron 30-120 d)
 - **häufig!**
- **irreversibel**: langsam, stark und langandauernd
 - 1 – 7 Tage andauernd
 - Neusynthese von CYP erforderlich
 - **Unabhängig** von der HWZ des Inhibitors!
 - **selten aber klinischer relevant!**

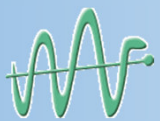


CYP P450 Verstärkung (Induktion)

- gesteigerte Gentranskription durch Stimulation nukleärer Rezeptoren

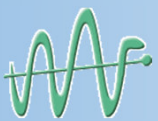


- Nukleäre Rezeptoren wie der konstitutive Androstanrezeptor (CAR) und der Pregnan-X-Rezeptor (PXR) können zusammen mit dem Retinsäure-X-Rezeptor (RXR), der ihnen als Dimerisierungspartner dient, die Expression von CYP3A4 hochregulieren; dabei fördern Glucocorticoide die Expression von PXR (klinische Bedeutung unklar). Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe steigern die CYP3A4-Expression durch Bindung an den Arylhydrocarbonrezeptors (AhR), wobei ihnen Arnt (AhR nukleärer Translokator) als Dimerisierungspartner dient



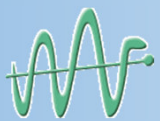
CYP P450-Isoenzym 3A4

- **Wichtigstes Isoenzym!**
- metabolisiert 50% aller Arzneimittel
 - Benzodiazepine, Cumarinderivate, Statine, Tamoxifen, Sildenafil, Ca-Antagonisten, Sulfonylharnstoffe, Glinide, etc....
- Inhibition:
 - **Azol-Antimykotika** (z.B. Ketokonazol),
 - **Makrolid-Antibiotika** (z.B. Clarithromycin, Erythromycin /außer Azithromzin)
 - **HIV-Protease-Inhibitoren** (z.B. Indinavir, Ritonavir)
 - **Verapamil**
 - **Grapefruit !**
- Induktion:
 - **Rifampicin** (Tuberkulostatikum)
 - Carbamacepin, Phenobarbital, Phenytoin
 - **Johanniskraut !**



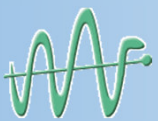
CYP P450-Isoenzym 3A4/5/7

- Asiaten exprimieren auch CYP3A5 ! -> höhere Medikamentendosen notwendig !
- CYP3A7 wird intrauterin gebildet und ist für die Embryonalentwicklung entscheidend -> Inhibitoren (z.B. HIV-Protease-Inhibitoren) können den Fötus schädigen!
- gewünschte Inhibition:
 - Ritonavir wirkt als **Booster** für andere HIV-Protease-Inhibitoren (Konzentration kann gesenkt werden)
 - durch Gabe von Ketokonazol oder Verapamil kann die Dosis von Cyclosporin A gesenkt werden



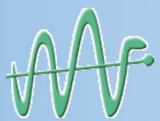
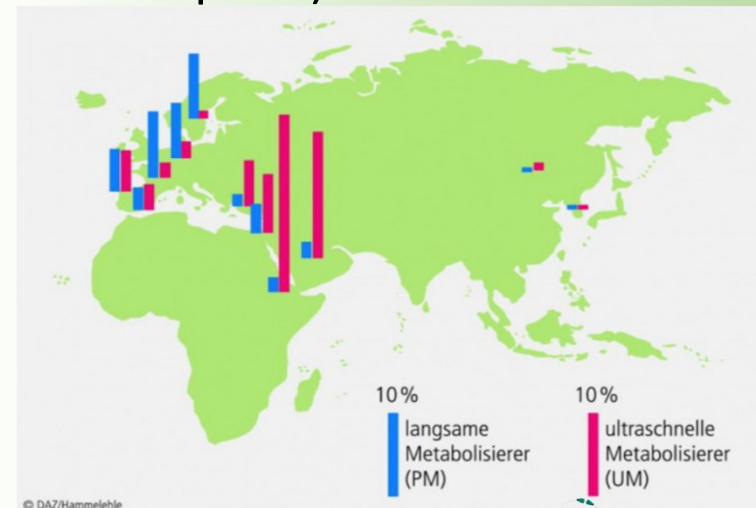
CYP P450-Isoenzym 3A4

- **P-GP** wird identisch wie **CYP3A4** induziert (über PXR-Agonisten)
 - Synergetisches Entgiftungssystem!
- Steroide (wie Sexualhormone) und Vitamin D werden über CYP3A4 verstoffwechselt:
 - Induktion (z.B. durch Phenytoin) führt zu Rachitis oder Osteomalazie oder eine verminderte Wirkung von Sexualhormonen

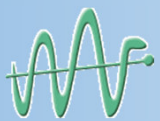
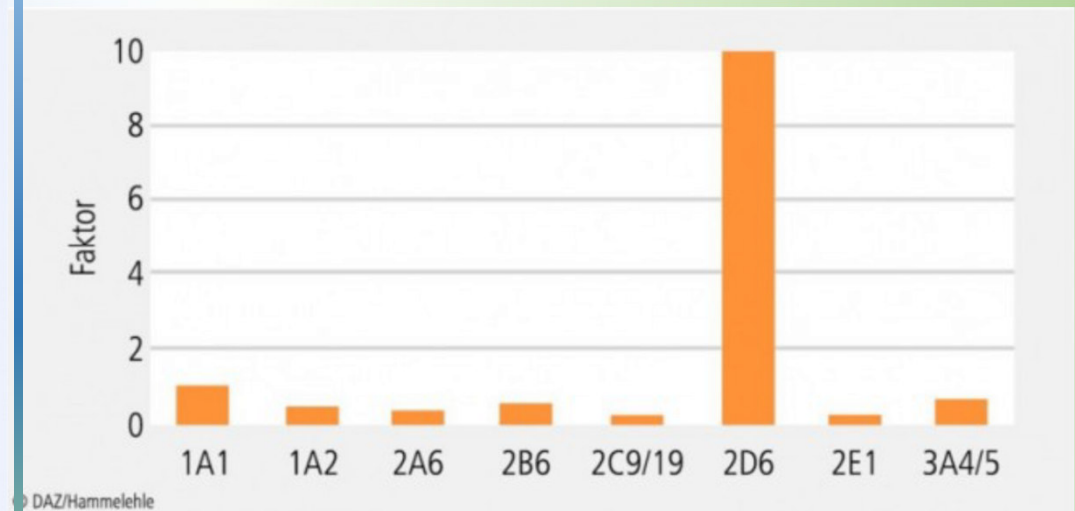
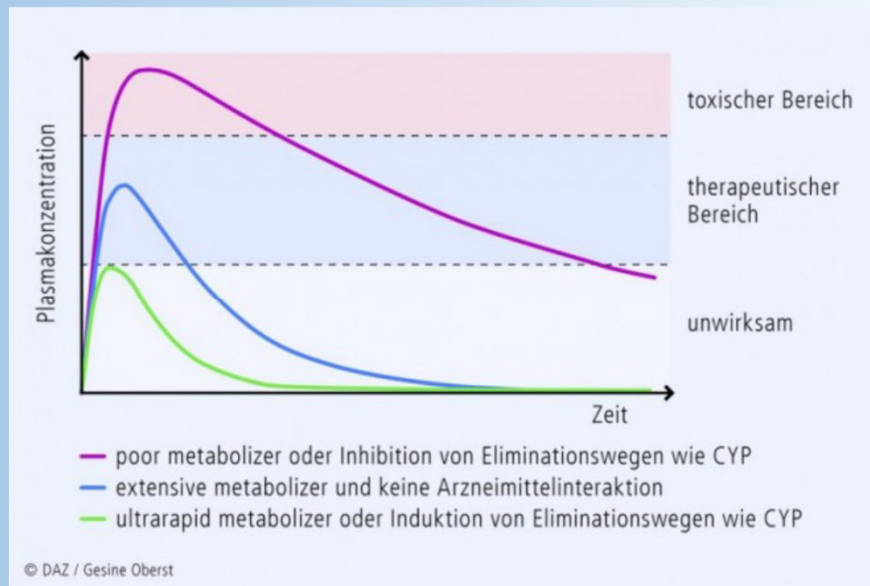


CYP P450-Isoenzym 2D6

- CYP2D6 metabolisiert 25% aller Arzneimittel
 - **Psychopharmaka** (trizyk.AD, SSRI, Haloperidol, Risperdon, MAO-Hemmer ...),
 - **Beta-Blocker, Antiarrhythmika**
 - **Schmerzmittel** (Codein!, Tramadol, Dextromethorphan)
 - **Tamoxifen**
- **Keine** Induktion
- **Starker Polymorphismus**
 - PM (10%): kein funktionelles Allel
 - IM (3%): 1 funkt. Allel
 - EM (80%): 2 funkt. Allele
 - UM (10%): 3-4 kunkt.Allele

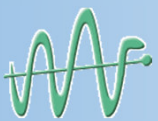


Polymorphismus



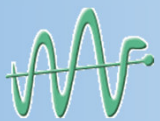
CYP P450-Isoenzym 2D6

- Tamoxifen: **Wirkverlust** durch CYP2D6-Inhibition
 - Tamoxifen wird als **Prodrug** über 2D6 in 2 Schritten in das aktive Endoxifen überführt
 - -> bei begleitender antidepressiver Therapie Citalopram oder Mirtazapin einsetzen
- Tramadol:
 - Wirkungslosigkeit bei PM oder durch Inhibition,
 - das **Prodrug** (Razemat) hemmt die Serotonin und Noradrenalin-Wiederaufnahme -> serotonerge UAW wie Übelkeit!
- Codein:
 - Inhibition verhindert die Bildung von analgetisch wirksamen Morphin -> daher nur antitussiv wirksam



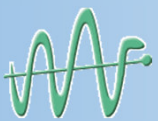
CYP P450-Isoenzym 2D6

- Opioid-Abhängige:
 - unter den Abhängigen nur wenige PM (langsame Metabolisierer)
 - PM sprechen besonders gut auf die Opioid-Substitutionstherapie an
 - PM haben weniger Entzugssymptome (langsamer Abfall der Gehirnkonzentration der psychotropen Substanzen)
- SSRI und
 - Trizyklische Antidepressiva: Gefahr der QT-Zeitverlängerung!
 - Betablocker: Verstärkung der Blutdrucksenkung und Bradykardie!



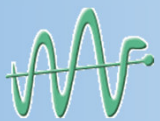
CYP P450-Isoenzym 2C9/2C19

- metabolisiert ca. 20% aller Arzneimittel
- CYP2C19
 - alternativer Stoffwechselweg für **CYP2D6**
 - Polymorphismus: RM und UM bekannt
 - Substrate: **PPI, Clopidogrel**
- CYP2C9
 - Substrate: **NSAR, Antidiabetika, Cumarinderivate**



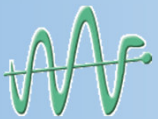
CYP P450-Isoenzym 1A2

- CYP1A2 metabolisiert nur 3% aller Arzneimittel
 - im Intestinum und in der Leber exprimiert
 - Isoenzym CYP1A1 kommt nur in den Lungen von Rauchern vor
- Substrate:
 - Fluorchinolone, Theophyllin, Methyxantine, einige Neuroleptika (**Clozapin!**) und Antidepressiva, Coffein, Tizanidin
- Inhibition:
 - Desmethyl**amiodaron**, Ciprofloxacin, Cimetidin, Fluvoxamin
- Induktion:
 - polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe PAK (Grillfleisch, Rauchen), Benzapyrene
Brokkoli, Rosenkohl
 - Omeprazol



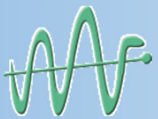
CYP P450-Isoenzym 1A2

- Umweltgifte als Substrate:
 - **PAK** werden über 1A1 zu Epoxiden abgebaut -> krebserzeugend
 - durch Pyrolyse von Proteinen im Fleisch (Kruste) entstehen über CYP1A2 **HAA** (heterozyklische aromatische Amine) -> DNA-Schäden
 - **Nitrosamine** (Tabakrauch, erhitztes gepökeltes Fleisch) werden über CYP1A2 CYP2A6 gegiftet -> stark krebserregend
 - das stark kanzerogene **Aflatoxin B1** (Aspergillus Mykotoxin aus kontaminiertem Getreide und Mehl) wird über CYP1A2 **entgiftet** und über CYP2A6 **gegiftet**
- Raucherstopp:
 - erhöhte Konzentrationen von Theophyllin, Clozapin, Duloxetin, Tizanidin beachten!



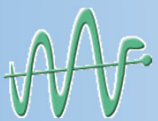
P-GP (permeability glycoproteine)

- ABC-(ATP-binding cassette) Efflux-Transporter
- Transportprotein, das intrazelluläre Substanzen **gegen einen Konzentrationsgradienten**, unter ATP-Verbrauch aus der Zelle hinaus transportiert
 - z.B. Darm -> Fäzes
 - Leber -> (Galle) -> Fäzes
 - Lunge -> Mucosa
 - Nieren -> Urin
- Entscheidend bei der MDR (multi drug resistance): Krebszellen exprimieren P-GP, welche Zytostatika effektiv aus der Tumorzelle transportiert



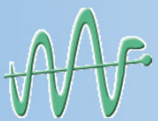
P-GP

- alle CYP3A4-Induktoren verstärken auch die Wirkung von P-GP!
- alle CYP3A4-Inhibitoren hemmen auch die Wirkung von P-GP!
- Substrat: Digoxin
 - wird kaum metabolisiert
 - Bioverfügbarkeit nur durch die P-GP-Aktivität im Dünndarm beeinflusst
 - Inhibition von P-GP (z.B. durch Chinidin oder Verapamil) -> Risiko der Intoxikation mit kardialen (VES, Kammerflattern) und neurotoxischen (Schwindel, Farbsehen ...) NW erhöht
- Substrat: Loperamid
 - Mißbrauch in der Drogenszene: Inhalation oder sublinguale Einnahme (first pass-Effekt wird umgangen), Grapefruitsaft oder Chinin hemmen P-GP und damit den Abbau: -> ZNS-Wirkung ähnlich wie Fentanyl



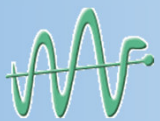
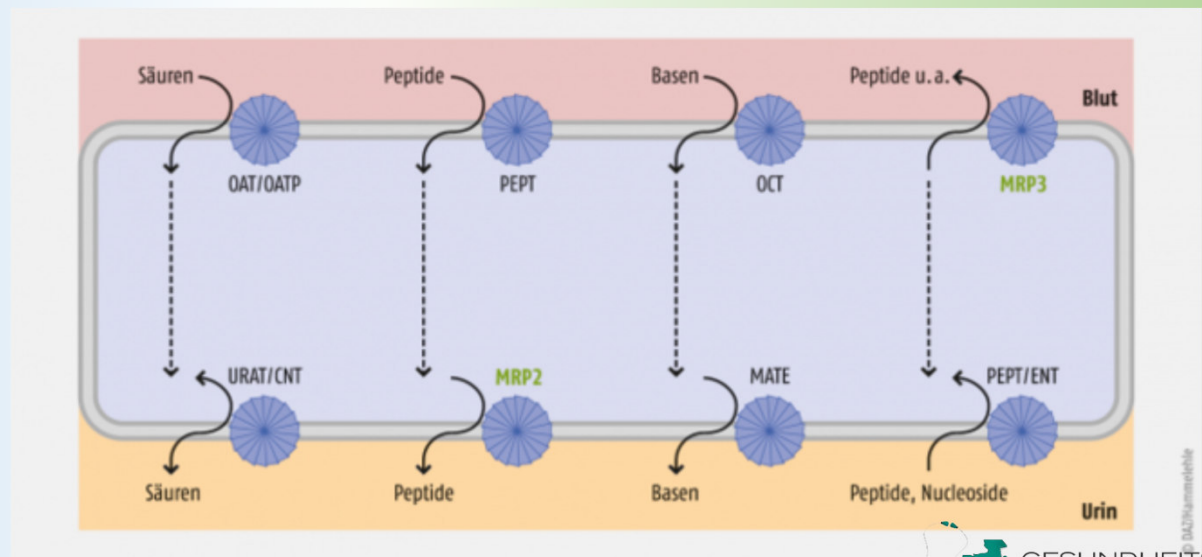
P-GP

- Substrate: OAK (orale Antikoagulationen)
 - Cumarin-Derivate in Kombination mit P-GP-(oder CYP3A4)-Inhibitoren **erlaubt** -> durch INR-Kontrolle ist eine Dosisanpassung immer möglich
 - Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban in Kombination mit P-GP-(oder CYP3A4)-Inhibitoren **verboten!**



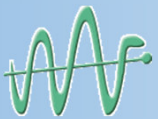
Influx-Transporter solute carrier (SLC)

- erleichtern den transmembranösen Transport **mithilfe eines Konzentrationsgradienten (solute carrier)**
- dienen der Aufnahme von Substanzen in die Zelle (Influx)
 - Nährstoffaufnahme
 - Verteilung von Gallensäuren
 - Hormverteilung
- vor allem in der Niere und der Leber vorhanden



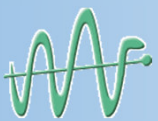
Influx-Transporter solute carrier (SLC)

- Flüssigkeitssubstitution bei Diarrhoe:
 - Salz und Zucker: über den Na/Glc-Cotransporter werden die Substanzen im Verhältnis 1:1 aufgenommen
 - dadurch verschiebt sich der osmotische Gradient und Wasser diffundiert vom Darm in das Blut
- Dapagliflozin hemmt den SLC-Transporter SGLT2 (Na/Glc-Cotransporter)
- SSRI hemmen SERT = SLC6A4
- Ritalin hemmt Norepinephrin-Transporter
- Furosemid hemmt Na/Cl-Cotransporter



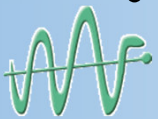
Antidiabetika: pharmakodynamische Interakt.

- Glucokortikoide
 - stimulieren die Gluconeogenese und hemmen die Insulin-Empfindlichkeit der Gewebe
- Thiazid-Diuretika
 - Hypothese: verminderte Glucosetoleranz durch Hypokaliämie
- β -Blocker
 - Maskierung der Warnsymptome (Zittern, Herzklopfen, Unruhe) bei Hypoglykämie (adrenerg vermittelt), vor allem bei nicht kardioselektiven Substanzen



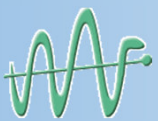
Antidiabetika: pharmakokinetische Interakt.

- Metformin
 - wird nicht metabolisiert, sondern unverändert über die Niere ausgeschieden!
 - hemmt die Transskription von P-GP (neue Therapieoption bei Krebs?)
- Sulfonylharnstoffe
 - Abbau über CYP2C9
 - CYP2C9-Inhibitoren: Fibrate -> Wirkungsverstärkung mit der Gefahr der Hypoglykämie
- Glinide
 - Repaglinid + Fibrat Gemfibrozil verboten (CYP2C8)
 - CYP3A4-Inhibitoren können ebenfalls die Gefahr einer Hypoglykämie erhöhen
- Inkretinmimetika unproblematisch



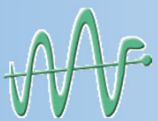
Antidiabetika: pharmakokinetische Interakt.

- DPP4-Hemmer
 - Saxagliptin (Onglyza) (CYP3A4-Substrat)
 - Wirkverstärkung durch CYP3A4-Inhibitoren (Azol-Antimykotika ... Grapefruit)
 - Wirkabschwächung durch CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Phenytoin ... Johanniskraut)
- SGLT2-Hemmer (solute carrier Na/Glc-Cotransporter)
 - Dapagliflozin
 - verstärkt die Wirkung von Thiazid- und Schleifendiuretika



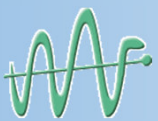
„Kardiologika“: pharmakodyn. Interaktionen

- ACE-Hemmer + kaliumsparende Diuretika -> Hyperkaliämie
- ACE-Hemmer + NSAR: verminderte hypertensive Wirkung
- ASS + Ibuprofen: kompetitive COX1-Hemmung -> verminderte Thrombozytenaggregationshemmung
- ASS + SSRI: verstärkte Thrombozytenaggregationshemmung



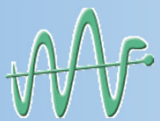
„Kardiologika“: pharmakokinet. Interaktionen

- Statine + CYP3A4-Hemmer (z.B. Clarithromycin): Rhabdomyolyse
- Sildenafil + CYP3A4-Hemmer: starke Hypotonie
- Cumarin-Derivate + CYP3A4-Hemmer: INR steigt
 - z.B. Simvastatin, Felodipin, Amlodipin, Amiodaron, Grapefruit...
- Medikamente, die die QT-Zeit verlängern: SSRI, trizykl. Antidepressiva, Metoprolol, Cisaprid (Propulsin) + CYP2D6-Hemmer: Gefahr der malignen Herzrhythmusstörungen
 - z.B. Terbinafin, Chinidin, Celecoxib



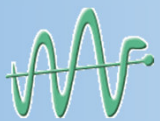
Fallbeispiel: M. S., 71 J, männlich

- Diagnosen: pAVK St. III, KHK, art. Hypertonus, Z.n. Bypass AIC re., Depression, Nikotinabusus, COPD, BPH, Anämie
- Medikation nach Entlassung (Oberschenkel-Amputation re.)
 - Torasemid 10 1-0-0
 - Novaminsulfon 500 1-1-1-1
 - Spironolacton 50 0-0-0-1/2
 - Amitriptylin 25 0-0-0-1
 - Metoprolol 47,5 1-0-0
 - Ramipril 2,5 1-0-0
 - ASS 100 1-0-0
 - Venlafaxin 75 1-0-0
 - Salbutamol Hübe 2-2-2
 - Durogesic 75ug alle 3 Tage
 - Pregabalin 75 0-0-0-1
 - Arcoxia 90mg 1-0-0
 - Movicol Btl. 1-1-0
 - Pantoprazol 40 0-0-1



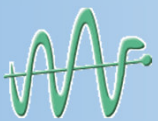
Fallbeispiel: M. S., 71 J, männlich

- Blutungsanämie trotz Pantoprazol
- Tod durch Kammerflimmern



Fallbeispiel: M. W., 66 J, weiblich

- Diagnosen: Hirnstamminfarkt, Diabetes mellitus Typ II, art. Hypertonus, Hypercholesterinämie, Hypothyreose, Alkoholabusus
- Medikation nach Entlassung (Schlaganfall)
 - ASS 100 1-0-0
 - Pantoprazol 40 1-0-0
 - L-Thyroxin 100 1-0-0
 - Amlodipin 5 1-0-0
 - Atorvastatin 40 0-0-1
 - Metformin 850 1-0-1
 - Mirtazapin 15 0-0-0-1
 - Seroquel 25 1-1-0-2
 - Sitagliptin 100 1-0-0
 - Thiamin+Pyridoxin 100/400 1-0-0
 - Methionin 500 1-1-1
 - Movicol 1-0-0
 - Cotrim forte 1-0-1
 - Actrapid nach BZ
 - Lantus 10 IE
 - Clexane 0,4



Online Recherche

- http://www.drugs.com/drug_interactions.php
- <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>
- <http://www.psiac.de>
- <http://www.mediQ.ch>
- <http://pharmazie.de>
- <http://www.aidklinik.de>

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

