

### Arzneimittelinteraktionen im Praxisalltag: Johanniskraut-Extrakt mit Weitblick verordnen!



Dr. med.  
Robert Hermann

Arzt für Klinische  
Pharmakologie,  
Gelnhausen

Bild: Privat.

Mit der Anzahl gleichzeitig verordneter Medikamente werden nicht nur Behandlungsschemata immer komplexer; es steigt auch das Risiko klinisch relevanter unerwünschter Arzneimittelinteraktionen – eine Herausforderung in der ärztlichen Praxis. Wenn es um Wechselwirkungen geht, wird gern und geradezu reflexartig Johanniskraut ins Spiel gebracht – zu Recht? Aus Sicht des Arztes für Klinische Pharmakologie vermittelt Dr. Robert Hermann, Gelnhausen, einen Überblick über das Interaktionsgeschehen unter Gabe von Johanniskraut-Präparaten und beleuchtet zudem weitere Antidepressiva.

Eine gleichzeitige Verordnung mehrerer Arzneimittel gehört zum medizinischen Alltag – die demografische Entwicklung hat ein Übriges dazu beigetragen. Dass mit der Anzahl parallel verabreichter Medikamente auch das Risiko unerwünschter Wechselwirkungen steigt, liegt auf der Hand. Sie zu erkennen und adäquat zu bewerten, um vermeidbare Risiken bestmöglich ausschließen zu können, steht in der Patientenversorgung an vorderster Stelle. Das Wissen, wie sich Arzneistoffe gegenseitig beein-

flussen, rückt demzufolge mehr und mehr in den Fokus ärztlichen Handelns.

#### Die CYP-Familie: Schlüssel mit Ecken und Kanten

Eine zentrale Funktion bei der größtenteils in Leber und Darmwand stattfindenden Arzneistoff-Metabolisierung kommt dem Cytochrom-P450-System zu, einer Gruppe von Isoenzymen, die oxidative Abbaureaktionen, sogenannte Phase-I-Reaktionen, katalysieren. Eine Schlüsselstellung im Arzneistoff-Metabolismus nimmt dabei CYP3A4 ein, das an der Verstoffwechslung zahlreicher Medikamente (>60%) beteiligt ist. Viele Arzneimittel hemmen das Enzym (Inhibitoren), wodurch es bei gleichzeitiger Gabe einer ebenfalls über diesen Stoffwechselweg abgebauten Substanz (Substrat) zu deren Expositionserhöhung und Wirkungsverstärkung bis hin zur Überschreitung der toxischen Schwelle kommen kann. Andere Medikamente induzieren CYP3A4 (Induktoren) und können so zu einem beschleunigten Abbau eines CYP3A4-Substrats mit Wirkungsabschwächung führen. Zu letzteren gehören Johanniskraut-Präparate, die neben CYP3A4 in geringerem Maße auch die

„Es ist zu kurz gesprungen, immer nur bei Johanniskraut-Präparaten und CYP3A4 über Interaktionen nachzudenken.“

Dr. Robert Hermann

Isoenzyme CYP2C9 und CYP2C19 induzieren können. Bei der Elimination kooperiert CYP3A4 zudem mit dem Transporter P-Glykoprotein (P-gp), einer im Dünndarm lokalisierten Struktur, die ähnliche Substrate und Inhibitoren und die gleichen Induktoren hat wie das Isoenzym und demzufolge adäquate Arzneimittelinteraktionen bewirken kann. Ob Wechselwirkungen klinisch relevant werden, hängt von ihrer quantitativen Ausprägung ab. „Potente Enzym-Inhibitoren können Interaktionen in einer Größenordnung verursachen, die CYP-Induktoren bei Weitem nicht erreichen“, verdeutlicht Hermann.

#### Was passt, was nicht?

„Dieses metabolische Interaktionsgeschehen, an dem die Cytochrom-P450-Enzyme beteiligt sind, ist so komplex, dass es im

#### Klinische Relevanz pharmakokinetischer Interaktionen

##### 3 Faustregeln für den Praxisalltag

- ▶ Da die Metabolisierungswege der einzelnen Substanz für pharmakokinetische Interaktionen entscheidend sind, kann diesbezüglich kein Gruppeneffekt aufgrund ähnlicher Wirkprofile von Arzneimitteln abgeleitet werden.
- ▶ Abzuwägen sind Risikoprofil sowie Beherrschbarkeit einer potenziellen Interaktion.
- ▶ Sowohl das quantitative Ausmaß der Interaktion als auch die therapeutische Breite des betroffenen Substrats sind zu berücksichtigen.

Praxisalltag kaum überschaubar sein dürfte – es sei denn, der Arzt zieht entsprechende Datenbanken zu Rate, wozu ihm wiederum die Zeit fehlt“, ist sich Hermann sicher. Umso wichtiger ist es aus seiner Sicht, den Patienten bei Neuverordnung eines Arzneimittels proaktiv nach allen eingenommenen – auch von anderen Ärzten rezeptierten oder in Selbstmedikation verabreichten – Präparaten zu befragen, um sich ein Bild über potenzielle Wechselwirkungen verschaffen zu können. Faustregel ist dann, die klinische Relevanz des vorliegenden Interaktionsprofils einzuschätzen und – bei Enzym-Induktoren – darauf zu achten, dass die Medikation kein Präparat umfasst, dessen Metabolismus ausschließlich oder größtenteils von CYP3A4 abhängt (sensitives CYP3A4-Substrat) und das gleichzeitig eine geringe therapeutische Breite aufweist. Neben den rein arzneimittelbezogenen Kriterien sollten auch patientenindividuelle Faktoren, wie Alter, Krankheitsstatus, Nieren- und Leberinsuffizienz, berücksichtigt werden. So gelten beispielsweise ältere Patienten grundsätzlich als besonders vulnerabel für Interaktionen.

*„Bei der Verordnung eines jeden Antidepressivums sind Wechselwirkungen mit Begleitmedikationen möglich.“*

Dr. Robert Hermann

Neben pharmakokinetischen Wechselwirkungen sind prinzipiell auch pharmakodynamische Interaktionen zu bedenken, die gleichermaßen zu einer Wirkungsverminderung oder -steigerung führen können. Pharmakodynamisch bedingte Interaktionen betreffen die direkten Wirkmechanismen eines Medikamentes und sind meist gut vorhersagbar. Für Johanniskraut-Präparate sind solche Wechselwirkungen in Einzelfällen mit einigen SSRI

(z.B. Paroxetin, Sertralin) in Form einer Verstärkung serotonerger Nebenwirkungen beschrieben. Dieser Effekt ist allerdings auch bei alleiniger oder kombinierter Gabe von SSRI beobachtet worden.

#### Interaktionen einschätzen – Laif® 900 vorausschauend verordnen

Die Mehrzahl der mit Hypericum-Extrakten in Zusammenhang gebrachten Wechselwirkungen ist pharmakokinetischer Natur. Ob diese Metabolismus-basierten Interaktionen klinisch relevant werden, hängt von den genannten Faktoren ab (CYP3A4-Sensitivität, therapeutische Breite komedizierter Substrate). Ist die klinische Relevanz hoch, besteht strikte Kontraindikation. Bei geringerer (beherrschbarer) Relevanz sind eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung und, so erforderlich, eine überwachte Dosisanpassung des Substrats sinnvoll. Für die Verordnung von Laif® 900 bedeutet das: Vorsicht ist geboten, wenn Patienten auf Medikamente enger therapeutischer Breite angewiesen sind, vor allem, wenn es sich um CYP3A4-sensitive Substrate handelt – Immunsuppressiva (Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus), Virustatika (Indinavir, Nevirapin) oder auch Zytostatika (Imatinib, Irinotecan). „Für transplantierte Patienten, HIV-Patienten und zum Teil auch Krebspatienten sind gravierende Interaktionen zu befürchten, wo Therapieversagen zu irreversiblen Schäden, etwa Organabstoßungen, führen kann. Hier ist Johanniskraut kontraindiziert“, betont Hermann. „Allerdings dürfte es sich bei diesen 3 Gruppen um eine überschaubare Zahl leicht zu identifizierender Patienten handeln, die im niedergelassenen Bereich eher eine Minderheit darstellen.“

Anders sieht es aus bei Substanzklassen, deren Anwendung ohnehin einer regelmäßigen, engmaschigen Kontrolle der klinischen Parameter bedarf, beispielsweise

orale Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ (Warfarin, Phenprocoumon). „Bei Wirkstoffgruppen, die grundsätzlich einem therapeutischen Drug Monitoring unterliegen, verfügt man ja über einen Wert, an dem man sich orientieren kann, um Effekt-basierte Dosisanpassungen vorzunehmen“, unterstreicht Hermann. „Ähnliches gilt für Antihypertensiva, wo der Patient gehalten ist, seine Werte durchgängig zu notieren. Auch hier hat der Arzt natürlich die Möglichkeit, bei Verordnung

*„Es gibt sicherlich einen großen Anteil depressiver Patienten, die gut fahren und besser bedient sind, wenn sie einen Enzym-Induktor verordnet bekommen und keinen starken, polyspezifischen Inhibitor.“*

Dr. Robert Hermann

von Laif® 900 die Dosis des blutdrucksenkenden Mittels bedarfsgerecht anzupassen. Das ist in der täglichen Praxis in aller Regel gut zu handhaben.“ Zu beachten ist schließlich, dass bei gleichzeitiger Einnahme von Johanniskraut-Präparaten und hormonellen oralen Kontrazeptiva die Zuverlässigkeit des Konzeptionsschutzes beeinträchtigt werden kann. Wenn auch die Datenlage nicht eindeutig ist, sollte der Patientin geraten werden, auf zusätzliche (mechanische) Verhütungsmaßnahmen zurückzugreifen. „Diese ganzen Überlegungen und Einschätzungen muss natürlich der behandelnde Arzt vornehmen“, so Hermann. „Wir können ihm zwar grundlegende pharmakologische Informationen an die Hand geben, müssen ihm aber die angemessene Umsetzung auf der Patientenebene überlassen.“

#### Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift Aktuelle Neurologie, 42. Jahrgang, Heft 1, Februar 2015

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Aktuelle Neurologie.

Berichterstattung: Marianne E. Tippmann, Ober-Mörlen  
Redaktion: Joachim Ortleb, Stuttgart

Titelbild: privat

Eine Sonderpublikation unterstützt von Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.**

© 2015 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart

#### Interaktionsgeschehen unter Antidepressiva – Fazit für die Praxis

- ▶ „Im Bereich der Antidepressiva gibt es praktisch kein Präparat, was keine mehr oder minder relevanten Interaktionen auslösen könnte.“
- ▶ Es gilt, patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Begleitmedikation das Nutzen-Risiko-Profil abzuwägen und das geeignetste Antidepressivum auszuwählen.
- ▶ Johanniskraut induziert CYP3A4; alle anderen Antidepressiva sind z. T. äußerst potente Hemmer von einem oder sogar mehreren Cytochrom-Enzymen.
- ▶ „Es gibt eine ganze Reihe von Patientenpopulationen, Situationen und Begleitmedikationen, wo Johanniskraut-Präparate die Therapie der ersten Wahl sind.“
- ▶ **Für Laif® 900 gilt:**

Das Interaktionsgeschehen wird überschätzt. Die Zahl der therapeutisch relevanten Wechselwirkungen ist vergleichsweise gering oder kann im Praxisalltag durch Dosisanpassung von sensitiven Begleitmedikationen bewältigt werden, sodass ein breites Patientenspektrum von einer Therapie profitieren dürfte.