

Arzneimittelinteraktionen

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.1.1 Physikochemische Interaktionen	3
2.1.2 Pharmakokinetische Interaktionen.....	3
2.1.3 Resorptionsinteraktionen	4
2.1.4 Verteilungsinteraktionen.....	4
2.1.5 Metabolisierungsinteraktionen	4
2.1.6 Eliminationsinteraktionen	5
2.1.7 Pharmakodynamische Interaktionen.....	6
2.2 Spezifische Interaktionen.....	6
2.3 Cytochrom P450	6
2.3.1 CYP1A2	6
2.3.2 CYP2B6	7
2.3.3 CYP2C8	7
2.3.4 CYP2C9	8
2.3.5 CYP2C19	8
2.3.6 CYP2D6.....	9
2.3.7 CYP2E1	11
2.3.8 CYP3A4,5,7	11
2.4 Spezifische Nebenwirkungen	12
2.4.1 QT-Zeit-Verlängerung.....	12
9 Literatur	20
15 Anschriften der Experten	20
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	21

Arzneimittelinteraktionen

Stand: Oktober 2019

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Claudia Langebrake, Mathias Nietzsche, Christoph Ritter

1 Zusammenfassung

Arzneimittelinteraktionen können sowohl zwischen verschiedenen Arzneimitteln auftreten als auch zwischen Arzneimitteln und Nahrungs- oder Genussmitteln. Häufig werden Arzneimittelinteraktionen als unerwünscht bezeichnet, es gibt jedoch auch solche, die bewusst therapeutisch genutzt werden. Als Beispiel seien hier Kombinationschemotherapien oder die Kombination des starken Cytochrom-P-450-Inhibitors Ritonavir mit anderen antiretroviralen Arzneistoffen (Proteaseinhibitoren) genannt, um deren Exposition zu erhöhen.

Das Potenzial für unerwünschte Arzneimittelinteraktionen in der Onkologie hat mit der wachsenden Anzahl verschiedener Substanzklassen und der immer größeren Komplexität der Pharmakotherapie schwer kranker Patienten erheblich zugenommen. Die Kenntnisse um solche Interaktionen sind in den letzten Jahren gestiegen – nicht zuletzt durch eindrucksvolle Beispiele aus der klinischen Praxis (z.B. erhebliche Toxizitäten bei gleichzeitiger Verwendung von Vincristin und Azol-Antimykotika oder von hochdosiertem Methotrexat (MTX) mit Arzneistoffen, die um die MTX-Ausscheidung konkurrieren oder andererseits der Wirkungsverlust von Carbapenem-Antibiotika bei gleichzeitiger Anwendung von Valproat).

Obwohl inzwischen die Verwendung von Interaktionsdatenbanken (ggf. in Verbindung mit einem elektronischen Arzneimittel-Verordnungssystem) weit verbreitet ist, ist es im klinischen Alltag nahezu unmöglich, alle klinisch relevanten Interaktionen am Patienten zu überblicken. Im Folgenden sollen daher die Mechanismen von Arzneimittelinteraktionen sowie allgemeine Grundsätze zu ihrer Vermeidung in der klinischen Praxis vermittelt werden.

Grundsätze zur Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelinteraktionen:

- Vermeidung von Substanzen mit Interaktionspotenzial, wenn nicht unbedingt erforderlich
- Auswahl von Substanzen mit dem niedrigsten Potenzial für bekannte Interaktionen
- Berücksichtigung von Grunderkrankung und eventuelle Organfunktionseinschränkungen
- Vermeidung von Substanzen mit Potenzial für schwere unerwünschte Wirkungen
- Beachtung möglicher überlappender Nebenwirkungen bei der nicht vermeidbaren Kombination entsprechender Substanzen

Die Reduktion bzw. Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen ist ein zunehmend wichtiges Ziel der Pharmakotherapie von Patienten mit komplexen Grunderkrankungen. Die Kenntnis des Therapeuten über Mechanismen von Arzneimittelinteraktionen, von Substanzklassen und Einzelsubstanzen mit hohem Interaktionspotential sowie die in [Tabelle 1](#) dargelegten allgemeinen Grundsätze zu ihrer Vermeidung im klinischen Alltag sind ein wesentlicher Schritt, um unerwünschte Arzneimittelinteraktionen zu erkennen und nach Möglichkeit zu vermeiden. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei der kontinuierlichen oralen Therapie zu, da sich unter diesen Bedingungen unerwünschte Interaktionen besonders häufig entwickeln können und typischerweise schlechter kontrolliert werden können.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Bei gleichzeitiger Applikation zweier oder mehrerer Arzneistoffe sind zahlreiche Effekte möglich, die sowohl die qualitative als auch die quantitative Wirkung der Einzelstoffe beeinflussen können. Die Folgen sind entweder ein unzureichender Effekt (bei verminderter Exposition) oder Toxizität (bei erhöhter Exposition). Grundsätzlich können physikochemische sowie pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen unterschieden werden, siehe [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Übersicht über die Arten von Arzneimittel-Interaktionen

Physikochemische (In-vitro-) Interaktionen	Pharmakokinetische Interaktionen	Pharmakodynamische Interaktionen
Veränderung der Löslichkeit, Komplexbildung, oxidative und Adsorptionsprozesse bei Verwendung von: <ul style="list-style-type: none">• Mischspritzen, Mischinfusionen• Infusionsmischungen im Schlauchsystem• Mischlösungen mit parenteraler Ernährung• Mischungen mit enteraler Ernährung• oder gleichzeitiger oraler Einnahme	Absorption Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt Distribution Verteilung in Kompartimenten, Plasma-Proteinbindung Metabolisierung Induktion/Inhibition der Metabolisierung Elimination Induktion/Inhibition der Ausscheidung (Transportproteine)	am Rezeptor/Erfolgsorgan, im Regelkreis: <ul style="list-style-type: none">• Synergismus• Antagonismus

2.1.1 Physikochemische Interaktionen

Wechselwirkungen von Arzneimitteln sind bereits vor Aufnahme in den Körper möglich, wenn Medikamente zur parenteralen oder enteralen Verabreichung gleichzeitig über denselben Zugang bzw. über eine Sonde miteinander vermischt verabreicht werden. Im günstigeren Fall resultieren physikalische Veränderungen wie Ausflockung, Trübung, Phasentrennung oder Gasbildung, die mit bloßem Auge gut erkennbar sind. Chemische Reaktionen wie Oxidation, Reduktion, Komplexbildung verlaufen hingegen in den meisten Fällen unsichtbar. Das Ausmaß physikalisch-physikalisch-chemischer Wechselwirkungen ist unterschiedlich und wird von Variablen wie Kontaktzeit und Konzentration bzw. Stabilität der Trägerlösung beeinflusst. Mögliche pharmakologische Konsequenzen sind die Inaktivierung oder Veränderung der therapeutischen Wirkung einschließlich toxischer Effekte.

2.1.2 Pharmakokinetische Interaktionen

In vivo können Arzneimittelinteraktionen die Pharmakokinetik der Einzelsubstanzen (Resorption, Verteilung, Metabolisierung sowie Elimination) betreffen. Grunderkrankung, Alter, Geschlecht, pH-Wert-Verschiebungen im Magen oder im Urin, Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt, Veränderungen der Plasmaproteine oder Interaktionen mit Enzymen können das Auftreten von Wechselwirkungen zusätzlich begünstigen. Pharmakokinetische Wechselwirkungen sind während der gesamten Passage eines Arzneistoffs möglich und werden unterteilt in Resorptions-, Verteilungs-, Metabolisierungs- und Eliminationsinteraktionen.

2.1.3 Resorptionsinteraktionen

Bei peroraler Gabe haben Änderungen der Kinetik der Aufnahme bzw. der insgesamt resorbierten Menge eines Arzneistoffs Auswirkungen auf den Plasmaspiegel. Potenziell besteht die Gefahr, dass wirksame Zielkonzentrationen zu langsam aufgebaut bzw. gar nicht erreicht werden.

Der *pH-Wert* im Magen beeinflusst die Resorptionsquote mancher Substanzen, da er ihren Dissoziationsgrad und ihren passiven Transport in die Zellen bzw. die Blutbahn bestimmt. Schwach dissoziierte (ionisierte) Substanzen werden besser aufgenommen als stark dissoziierte.

Die gleichzeitige Applikation von Antazida, H₂-Antagonisten oder insbesondere Protonenpumpeninhibitoren vermindert die Resorption zahlreicher Arzneistoffe. Für die Onkologie ist hier an erster Stelle die Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren zu nennen, von denen zahlreiche Vertreter eine pH-Wert-abhängige Resorption aufweisen. Ist eine gleichzeitige Medikation unumgänglich, kann in manchen Fällen die zeitlich versetzte Einnahme die Resorptionsquote erhöhen.

Eine *Beschleunigung der Magen-Darm-Passage*, z. B. durch das Prokinetikum Metoclopramid, kann Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Arzneistoffen haben und muss gegebenenfalls berücksichtigt werden.

Ein wichtiges Beispiel für Interaktionen durch *Komplexierung mit mehrwertigen Kationen* ist die gleichzeitige orale Applikation von L-Thyroxin oder Fluorochinolonen [Mercaptopurin, Estramustin] mit polyvalenten Kationen wie Al³⁺, Ca²⁺, Fe²⁺ oder Mg²⁺, was zu einer klinisch relevanten Verminderung ihrer Plasmakonzentrationen um bis zu 50% führt.

2.1.4 Verteilungsinteraktionen

Nach der Resorption eines Arzneistoffs erfolgt seine Verteilung im Körper. Die chemische Struktur des Arzneistoffes entscheidet über seine Affinität zu Proteinen in Plasma und Gewebe. Bei Arzneistoffen mit hoher Plasmaproteinbindung kommt es zu einer Art Depoteffekt, da nur die ungebundene Substanzmenge zum pharmakologischen Effekt beiträgt. Es herrscht ein Gleichgewicht zwischen ungebundener und gebundener Substanz; wird Arzneistoff aus dem Körper ausgeschieden, so verlässt gebundene Substanz die Proteinbindung und steht in wirksamer Form zu Verfügung. Konkurrieren zwei Arzneistoffe um das im Plasma vorhandene Albumin oder andere Plasmaproteine, kann der Arzneistoff mit höherer Affinität den mit schwächerer Affinität aus seiner Plasmaproteinbindung verdrängen.

Dadurch wird dessen ungebundener Anteil erhöht, was mit stärkeren erwünschten oder unerwünschten pharmakologischen Wirkungen sowie einer rascheren Metabolisierung und Exkretion verbunden sein kann. Antimikrobielle Substanzen mit ausgeprägter Plasmaproteinbindung sind z. B. die Penizilline. Von besonderem Interesse sind solche Interaktionen bei Arzneistoffen mit steilen Dosis-Wirkungskurven und geringer therapeutischer Breite sowie bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz sowie bereits vorgeschädigten Zielorganen.

2.1.5 Metabolisierungsinteraktionen

Wird der Metabolismus eines Arzneistoffs beeinflusst, so verändert sich seine Halbwertszeit. Ein beschleunigter Abbau führt zu einer Verkürzung der Wirkdauer, während ein verlangsamter Metabolismus eine Kumulation der Substanz auslösen kann. Arzneistoffe können die Aktivität zahlreicher Enzyme im Körper verändern oder als deren Substrate auftreten. Häufig wird die

Synthese solcher Enzyme in Gegenwart von Arzneistoffen angeregt oder gehemmt. Das Phänomen tritt insbesondere an Enzymen der Leber, aber auch an anderen Organen auf.

Von großer Bedeutung für zahlreiche Interaktionen und die Wirkung von Arzneistoffen sind die Enzyme des *Cytochrom-P450-Systems (CYP450)*. Das insbesondere in der Leber angesiedelte mischfunktionelle Monooxygenase-System dient der Biotransformation von Substanzen und der Synthese körpereigener Verbindungen, wie z.B. den Steroiden. Diese Phase-I-Reaktionen transformieren lipophile Moleküle durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse in polarere und hydrophilere Moleküle. Die Zahl der dem CYP450 zugeordneten Isoenzyme ist hoch (>50 Vertreter). Sie werden nach ihrer Aminosäure-Sequenz und ihren Substrat- und Inhibitoreigenschaften in Familien und Unterfamilien klassifiziert. Die Subfamilie CYP3A gilt derzeit als wichtigste Enzym-Gruppe zur oxidativen Metabolisierung lipophiler Arzneistoffe in Leber und Dünndarm. Häufig werden diese bereits vor Erreichen der systemischen Zirkulation degradiert (First-pass-Effekt). Daher ist der im Darm absorbierte Anteil der Dosis (Absorptionsquote) größer als der in der systemischen Zirkulation ankommende Anteil (Bioverfügbarkeit). Beeinflussungen dieses Systems verändern die Bioverfügbarkeit und/oder Elimination vieler peroral applizierter, vor allem lipophiler Substanzen.

Häufig erfolgt die *Induktion* über die Aktivierung eines Rezeptors. Dieser verbindet sich mit dem Induktor und transloziert als Komplex zum Zellkern, um dort eine vermehrte Synthese verschiedener Enzyme auszulösen. Durch die Induktion werden dann Enzyme verstärkt angeboten. Der Effekt eines Induktors tritt in der Regel mit einer zeitlichen Verzögerung ein und hält auch nach dem Absetzen des Induktors noch an, abhängig von der Halbwertszeit der Enzyme. Beispiele für Enzyminduktoren sind u. a. Carbamazepin, Enzalutamid, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin oder Johanniskraut.

Die *Inhibition* von CYP-Enzymen erfolgt, sobald der Hemmstoff im entsprechenden Gewebe angeflutet ist, kann also bei parenteraler Applikation innerhalb von Sekunden stattfinden. Die Dauer richtet sich nach der Art der Inhibition (kompetitiv oder irreversibel) sowie der Halbwertszeit des Inhibitors. Klassische Inhibitoren sind unter anderen die antimykotischen Azole, Idelalisib, Makrolide (besonders Clarithromycin) oder Proteaseinhibitoren (z.B. Darunavir, Ritonavir, Lopinavir) oder Inhaltsstoffe der Grapefruit (irreversible Hemmung, die mindestens fünf Tage anhält).

Interaktionen können auch durch Wechselwirkungen mit membranständigen Transportern wie dem *P-Glykoprotein (P-gp)* oder *organischen Anionentransportern (OATP)* ausgelöst werden. Viele Arzneistoffe, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, sind auch Substrate für P-gp. Dies erklärt pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Arzneistoffen, die nicht oder kaum biotransformiert werden. Besonders betroffen sind Arzneistoffe mit hohem First-Pass-Effekt wie Immunsuppressiva oder stark metabolisierte HIV-Proteaseinhibitoren: Da der Firstpass-Effekt sowohl durch Biotransformation als auch durch P-gp verursacht ist, können bereits geringe Funktionsänderungen große Variationen von Bioverfügbarkeit und Elimination bedingen. Die gleichzeitige Gabe dieser Substanzen mit Induktoren oder Inhibitoren des P-gp birgt daher ein besonders hohes Interaktionsrisiko.

2.1.6 Eliminationsinteraktionen

Substanzen mit überwiegend renaler Elimination können sich durch unterschiedliche Mechanismen gegenseitig in ihrer Elimination beeinflussen. So führt eine pH-Verschiebung des Urins zu einer Veränderung der tubulären Rückresorption (passive Diffusion) von Arzneistoffen. Schwache Säuren wie Penicilline oder Methotrexat werden in undissoziierter Form (niedriger pH-Wert) besser rückresorbiert und verbleiben dadurch länger im Organismus. Bei hohem pH-Wert, zum Beispiel nach Alkalisierung, wird ihre Rückresorption hingegen vermindert und ihre Elimination beschleunigt. Weitere Mechanismen für Interaktionen auf renaler Ebene sind die kompetitive

Nutzung von aktiven tubulären Exkretionssystemen (Beispiel: Kombination von Probenecid und Cidofovir) sowie die in ihrer Bedeutung noch nicht vollständig verstandene Inhibition von tubulären P-gp Transportern.

2.1.7 Pharmakodynamische Interaktionen

Unter pharmakodynamischen Interaktionen werden solche Interaktionen verstanden, die in einer direkten Wechselwirkung an der molekularen Endstrecke des pharmakologischen Effektes resultieren.

Unterschieden werden synergistische von antagonistischen Effekten; beim Synergismus werden Wirkungen additiv oder überadditiv (überproportional) verstärkt, beim Antagonismus kommt es zu einer Abschwächung bzw. Aufhebung der Wirkung. Beim Angriff am gleichen Rezeptor spricht man von kompetitiven (konkurrierenden), bei unterschiedlichen Rezeptortypen von funktionellen Synergismen bzw. Antagonismen. Beim funktionellen Antagonismus lösen zwei Agonisten an unterschiedlichen Rezeptoren gegensinnige Antworten (Effekte) aus. Pharmakodynamische Interaktionen etablierter Substanzen sind in der Regel gut untersucht und dokumentiert. Sie unterliegen weniger interindividuellen Schwankungen und sind meist gut vorhersehbar.

2.2 Spezifische Interaktionen

Die Modulatoren werden nach der Flockhart Table [1] klassifiziert.

2.3 Cytochrom P450

2.3.1 CYP1A2

Arzneimittel mit möglichen Interaktionen über den Cytochrom P450 1A2-Stoffwechselweg sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2)

Inhibitoren	Induktoren
Fluvoxamin	Carbamazepin
Ciprofloxacin	Insulin
Cimetidin	Methylcholanthren
Amiodaron	Modafinil
Efavirenz	Nafcillin
Fluorochinolone	beta-Naphthoflavon
Fluvoxamin	Omeprazol
Furafyllin	Rifampicin
Interferone	
Methoxsalen	Broccoli
Mibefradil	Rosenkohl
Ticlopidin	Grillfleisch
	Tabak

<i>Legende:</i>	<i>stark</i>
	<i>mäßig</i>
	<i>gering</i>
	<i>Interaktion möglich</i>

2.3.2 CYP2B6

Arzneimittel mit möglichen Interaktionen über den Cytochrom P450 2B6-Stoffwechselweg sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Tabelle 3: Cytochrom P450 2B6 (CYP2B6)

Inhibitoren	Induktoren
Clopidogrel	Artemisinin
Thiotepa	Carbamazepin
Ticlopidin	Efavirenz
Voriconazol	Nevirapin
	Phenobarbital
	Phenytoin
	Rifampicin
<i>Legende:</i>	<i>stark</i>
	<i>mäßig</i>
	<i>gering</i>
	<i>Interaktion möglich</i>

2.3.3 CYP2C8

Arzneimittel mit möglichen Interaktionen über den Cytochrom P450 2C8-Stoffwechselweg sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

Tabelle 4: Cytochrom P450 2C8 (CYP2C8)

Inhibitoren	Induktoren
Gemfibrozil	Rifampicin
Trimethoprim	
Glitazone	
Montelukast	
Quercetin	
<i>Legende:</i>	<i>stark</i>

Inhibitoren	Induktoren
	<i>mäßig</i>
	<i>gering</i>
	<i>Interaktion möglich</i>

2.3.4 CYP2C9

Arzneimittel mit möglichen Interaktionen über den Cytochrom P450 2C9-Stoffwechselweg sind in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

Tabelle 5: Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9)

Inhibitoren	Induktoren
Fluconazol	Carbamazepin
Amiodaron	Enzalutamid
Efavirenz	Nevirapin
Fenofibrat	Phenobarbital
Fluvastatin	Rifampicin
Fluvoxamin	Secobarbital
Isoniazid	
Lovastatin	Johanniskraut
Metronidazol	
Paroxetin	
Phenylbutazon	
Probenicid	
Sertralin	
Sulfamethoxazol	
Sulfaphenazol	
Teniposid	
Voriconazol	
Zafirlukast	
<i>Legende:</i>	<i>stark</i>
	<i>mäßig</i>
	<i>gering</i>
	<i>Interaktion möglich</i>

2.3.5 CYP2C19

Arzneimittel mit möglichen Interaktionen über den Cytochrom P450 2C19-Stoffwechselweg sind in [Tabelle 6](#) zusammengefasst.

Tabelle 6: Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Inhibitoren	Induktoren
Esomeprazol	Carbamazepin
Lansoprazol	Efavirenz
Omeprazol	Enzalutamid
Pantoprazol	Norethindron
	Prednison
Chloramphenicol	Rifampicin
Cimetidin	Ritonavir
Felbamat	
Fluoxetin	Johanniskraut
Fluvoxamin	
Indomethacin	
Isoniazid	
Ketoconazol	
Modafinil	
orale Kontrazeptiva	
Oxcarbazepin	
Probenicid	
Ticlopidine	
Topiramat	
Voriconazol	
<i>Legende:</i>	<i>stark</i>
	<i>mäßig</i>
	<i>gering</i>
	<i>Interaktion möglich</i>

2.3.6 CYP2D6

Arzneimittel mit möglichen Interaktionen über den Cytochrom P450 2D6-Stoffwechselweg sind in [Tabelle 7](#) zusammengefasst.

Tabelle 7: Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6)

Inhibitoren	Induktoren
Bupropion	Dexamethason
Cinacalcet	Rifampicin
Fluoxetin	
Paroxetin	

Inhibitoren	Induktoren
Chinidin	
Duloxetin	
Sertralin	
Terbinafin	
Amiodaron	
Cimetidin	
Celecoxib	
Chlorpheniramin	
Chlorpromazin	
Citalopram	
Clemastin	
Clomipramin	
Kokain	
Diphenhydramin	
Doxepin	
Doxorubicin	
Escitalopram	
Halofantrin	
Haloperidol	
Histamin H1 Rezeptor-Antagonisten	
Hydroxyzin	
Levomepromazin	
Methadon	
Metoclopramid	
Mibefradil	
Midodrin	
Moclobemid	
Perphenazin	
Promethazin	
Ranitidin	
Ritonavir	
Ticlopidin	
Tripelennamin	
<i>Legende:</i>	<i>stark</i>
	<i>mäßig</i>

Inhibitoren	Induktoren
	<i>gering</i>
	<i>Interaktion möglich</i>

2.3.7 CYP2E1

Arzneimittel mit möglichen Interaktionen über den Cytochrom P450 2E1-Stoffwechselweg sind in [Tabelle 8](#) zusammengefasst.

Tabelle 8: Cytochrom P450 2E1 (CYP2E1)

Inhibitoren	Induktoren
Diethyldithiocarbamat	Ethanol
Disulfiram	Isoniazid
<i>Legende:</i>	<i>stark</i>
	<i>mäßig</i>
	<i>gering</i>
	<i>Interaktion möglich</i>

2.3.8 CYP3A4,5,7

Arzneimittel mit möglichen Interaktionen über den Cytochrom P450 3A4,5,7-Stoffwechselweg sind in [Tabelle 9](#) zusammengefasst.

Tabelle 9: Cytochrom P450 3A4,5,7 (CYP3A4,5,7)

Inhibitoren	Induktoren
Indinavir	Efavirenz
Nelfinavir	Nevirapin
Ritonavir	
	Barbiturate
Clarithromycin	Carbamazepin
Itraconazol	
Ketoconazol	Enzalutamid
Nefazodon	Glukokortikoide
Saquinavir	Modafinil
Telithromycin	Oxcarbazepin
Aprepitant	Phenobarbital
Erythromycin	Phenytoin
Fluconazol	Pioglitazon
Verapamil	Rifabutin
Diltiazem	Rifampicin

Inhibitoren	Induktoren
	Troglitazon
Grapefruitsaft	
	Johanniskraut
Cimetidin	
Amiodaron	
Chloramphenicol	
Boceprevir	
Ciprofloxacin	
Delaviridin	
Diethyldithiocarbamat	
Fluvoxamin	
Gestoden	
Imatinib	
Mibefradil	
Mifepriston	
Norfloxacin	
Norfluoxetin	
Telaprevir	
Voriconazol	
Sternfrucht	
<i>Legende:</i>	<i>stark</i>
	<i>mäßig</i>
	<i>gering</i>
	<i>Interaktion möglich</i>

2.4 Spezifische Nebenwirkungen

2.4.1 QT-Zeit-Verlängerung

Herzrhythmusstörungen können in vielerlei Ausprägungen auftreten. Die Tachykardie ist durch einen abnormal schnellen, die Bradykardie durch einen abnormal langsamen Herzschlag gekennzeichnet. Aber auch bei normaler Herzfrequenz können Störungen des Herzrhythmus, z.B. in Form von Extrasystolen oder Ersatzrhythmen, die nicht vom Sinusknoten gebildet werden, auftreten.

Die Dauer der elektrischen Aktivität, welche den Herzschlag steuert, wird im Elektrokardiogramm (EGK) durch das QT-Intervall abgebildet. Bei einer vorliegenden QT-Zeit-Verlängerung ist dieses Intervall abnormal verlängert. Dieses Syndrom kann angeboren sein oder durch

äußere Einflüsse wie eine Verschiebung von Elektrolyten oder die Einnahme von Arzneimitteln ausgelöst werden. Die Gefahr bei einer QT-Zeit-Verlängerung besteht im Auftreten von Torsades de Pointes (TdP), einer polymorphen ventrikulären Arrhythmie, die zum plötzlichen Herztod führen kann.

Zahlreiche Arzneistoffe können z.B. durch Blockade von Kaliumkanälen das QT-Intervall verlängern [2]. Die Risiken werden folgendermaßen klassifiziert:

- **Bekanntes Risiko:** Ein bekanntes Risiko für TdP liegt dann vor, wenn der betreffende Arzneistoff das QT-Intervall verlängert und mit einem Risiko für TdP verbunden ist, selbst wenn er wie empfohlen angewendet wird.
- **Mögliches Risiko:** Ein mögliches Risiko für TdP liegt vor, wenn der jeweilige Arzneistoff grundsätzlich in der Lage ist das QT-Intervall zu verlängern, es aber keine Evidenz für ein Risiko für TdP gibt, wenn der Arzneistoff wie empfohlen eingenommen wird.
- **Bedingtes Risiko:** Ein bedingtes Risiko für TdP liegt vor, wenn für einen Arzneistoff ein Risiko für TdP besteht, dieses aber nur unter bestimmten Einnahmebedingungen relevant ist (z.B. Überdosierung, Elektrolytstörungen, Arzneimittelinteraktionen) oder das Arzneimittel Bedingungen schafft, die das Auftreten von TdP erleichtern oder verursachen können (z.B. Hemmung des Abbaus QT-verlängernder Arzneistoffe, Verursachen von Elektrolytverschiebungen).
- **Spezielles Risiko:** Ein spezielles Risiko für TdP liegt vor, wenn ein Arzneistoff zwar nicht per se eine Verlängerung des QT-Intervalls verursacht, aufgrund seiner sonstigen Wirkungen aber ein hohes Risiko für TdP besteht.

Arzneimittelinteraktionen mit möglicher QT-Zeitverlängerung sind in [Tabelle 10](#) nach den verschiedenen Risikokategorien zusammengefasst.

Tabelle 10: Arzneimittel mit möglicher QT-Zeitverlängerung und erhöhtem Risiko von Torsades de Pointes

Arzneistoff	Risikokategorie
Abirateron	Gelb
Alfuzosin	Orange
Amantadin	Gelb
Amiodaron	Rot
Amisulprid	Gelb
Amitriptylin	Gelb
Amphetamin	Violett
Amphotericin B	Gelb
Amsacrin	Gelb
Anagrelid	Rot
Apalutamid	Orange
Apomorphin	Orange
Aripiprazol	Orange
Arsentrioxid	Rot
Artemether/Lumefantrin	Orange
Asenapin	Orange
Astemizol	Rot

Arzneistoff	Risikokategorie
Atazanavir	Yellow
Atomoxetin	Orange
Azithromycin	Red
Bedaquilin	Orange
Bendamustin	Orange
Bendroflumethiazid	Yellow
Benperidol	Orange
Bortezomib	Orange
Bosutinib	Orange
Buprenorphin	Orange
Cabozantinib	Orange
Capecitabin	Orange
Ceritinib	Orange
Chinidin	Red
Chinidinsulfat	Yellow
Chloralhydrat	Yellow
Chloroquin	Red
Chlorpromazin	Red
Cilostazol	Red
Cimetidin	Yellow
Ciprofloxacin	Red
Citalopram	Red
Clarithromycin	Red
Clomipramin	Orange
Clozapin	Orange
Cobimetinib	Orange
Crizotinib	Orange
Dabrafenib	Orange
Dasatinib	Orange
Degarelix	Orange
Delamanid	Orange
Desipramin	Orange
Dexmedetomidin	Orange
Dexmethylphenidat	Purple
Dexmethylphenidat (Dexamphetamin)	Purple
Dextromethorphan/Chinidin	Orange

Arzneistoff	Risikokategorie
Diphenhydramin	Yellow
Dobutamin	Purple
Dolasetron	Orange
Domperidon	Red
Donepezil	Red
Dopamin	Purple
Doxepin	Yellow
Dronedaron	Red
Droperidol	Red
Efavirenz	Orange
Eliglustat	Orange
Encorafenib	Orange
Ephedrin	Purple
Epinephrin (Adrenalin)	Purple
Epirubicin	Orange
Eribulin Mesylat	Orange
Erythromycin	Red
Escitalopram	Red
Esomeprazol	Yellow
Famotidin	Yellow
Felbamat	Orange
Fingolimod	Orange
Flecainid	Red
Fluconazol	Red
Fluorouracil (5-FU)	Orange
Fluoxetin	Yellow
Flupentixol	Orange
Fluvoxamin	Yellow
Formoterol	Purple
Furosemid	Yellow
Galantamin	Yellow
Granisetron	Orange
Haloperidol	Red
Hydrochlorothiazid	Yellow
Imipramin	Orange
Indacaterol	Purple

Arzneistoff	Risikokategorie
Indapamid	Yellow
Inotuzumab Ozogamicin	Orange
Isradipin	Orange
Itraconazol	Yellow
Ivabradin	Yellow
Ketoconazol	Yellow
Kokain	Red
Lansoprazol	Yellow
Lapatinib	Orange
Lenvatinib	Orange
Leuprorelin	Orange
Levofloxacin	Red
Levomepromazin	Red
Levomethadylacetat / Levomethadon HCl	Red
Levosulpirid	Red
Lisdexamphetamin	Purple
Lithium	Orange
Lofexidin	Orange
Loperamid	Yellow
Lopinavir/Ritonavir	Orange
Maprotilin	Orange
Melperon	Orange
Memantin	Orange
Methadon	Red
Methamphetamin	Purple
Methylphenidat	Purple
Metoclopramid	Yellow
Metronidazol	Yellow
Mianserin	Yellow
Midodrin	Purple
Midostaurin	Orange
Mifepriston	Orange
Mirabegron	Orange
Mirtazapin	Orange
Moexipril/Hydrochlorothiazid	Orange
Moxifloxacin	Red

Arzneistoff	Risikokategorie
Necitumumab	Orange
Nelfinavir	Yellow
Nicardipin	Orange
Nilotinib	Orange
Norepinephrin	Purple
Norfloxacin	Orange
Nortriptylin	Orange
Nusinersen	Orange
Ofloxacin	Orange
Olanzapin	Yellow
Olodaterol	Purple
Omeprazol	Yellow
Ondansetron	Red
Orciprenalin	Purple
Osimertinib	Orange
Oxaliplatin	Red
Oxymetazolin	Purple
Oxytocin	Orange
Paliperidon	Orange
Palonosetron	Orange
Panobinostat	Orange
Pantoprazol	Yellow
Papaverin HCl	Red
Paroxetin	Yellow
Pasireotid	Orange
Pazopanib	Orange
Pentamidin	Red
Perphenazin	Orange
Phenylephrin	Purple
Phenylpropanolamin	Purple
Pimozid	Red
Pipamperon	Orange
Piperacillin/Tazobactam	Yellow
Posaconazol	Yellow
Primaquinphosphat	Orange
Probucol	Red

Arzneistoff	Risikokategorie
Procainamid	Red
Promethazin	Orange
Propafenon	Yellow
Propofol	Red
Prothipendyl	Orange
Pseudoephedrin	Purple
Quetiapin	Yellow
Ranolazin	Yellow
Ribociclib	Orange
Rilpivirin	Orange
Risperidon	Orange
Roxithromycin	Red
Salbutamol	Purple
Salmeterol	Purple
Saquinavir	Orange
Sertindol	Orange
Sertralin	Yellow
Sevofluran	Red
Solifenacin	Yellow
Sorafenib	Orange
Sotalol	Red
Sparfloxacin	Red
Sulpirid	Red
Sunitinib	Orange
Tacrolimus	Orange
Tamoxifen	Orange
Telaprevir	Yellow
Telavancin	Orange
Telithromycin	Orange
Terbutalin	Purple
Terfenadin	Red
Terlipressin	Red
Tetrabenazin	Orange
Thioridazin	Red
Tiaprid	Orange
Tipiracil/Trifluridin	Orange

Arzneistoff	Risikokategorie
Tizanidin	
Tolterodin	
Torasemid	
Toremifen	
Tramadol	
Trazodon	
Trimipramin	
Tropisetron	
Vandetanib	
Vardenafil	
Vemurafenib	
Venlafaxin	
Vilanterol/Fluticason	
Voriconazol	
Vorinostat	
Xylometazolin	
Ziprasidon	
Zuclopenthixol	
<i>Legende:</i>	
<i>Kategorie</i>	<i>Beschreibung</i>
<i>bekannt</i>	<i>Ein bekanntes Risiko für TdP liegt dann vor, wenn der betreffende Arzneistoff das QT-Intervall verlängert und mit einem Risiko für TdP verbunden ist, selbst wenn er wie empfohlen angewendet wird.</i>
<i>möglich</i>	<i>Ein mögliches Risiko für TdP liegt vor, wenn der jeweilige Arzneistoff grundsätzlich in der Lage ist das QT-Intervall zu verlängern, es aber keine Evidenz für ein Risiko für TdP gibt, wenn der Arzneistoff wie empfohlen eingenommen wird.</i>
<i>bedingt</i>	<i>Ein bedingtes Risiko für TdP liegt vor, wenn für einen Arzneistoff ein Risiko für TdP besteht, dieses aber nur unter bestimmten Einnahmebedingungen relevant ist (z.B. Überdosierung, Elektrolytstörungen, Arzneimittelinteraktionen) oder das Arzneimittel Bedingungen schafft, die das Auftreten von TdP erleichtern oder verursachen können (z.B. Hemmung des Abbaus QT-verlängernder Arzneistoffe, Verursachen von Elektrolytverschiebungen).</i>
<i>speziell</i>	<i>Ein spezielles Risiko für TdP liegt vor, wenn ein Arzneistoff zwar nicht per se eine Verlängerung des QT-Intervalls verursacht, aufgrund seiner sonstigen Wirkungen aber ein hohes Risiko für TdP besteht.</i>

Für alle Risikostufen gilt, dass die Anwendung dieser Arzneistoffe bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom vermieden werden sollen.

Das Risiko für das Auftreten von TdP ist grundsätzlich erhöht, wenn das QT-Intervall auf >500 ms verlängert ist. Darüber hinaus sind folgende Faktoren mit einem erhöhten Risiko für TdP verbunden:

- Bradykardie, vor allem mit gelegentlichen Extrasystolen verbunden mit darauffolgenden Rhythmuspausen
- Hypokaliämie
- Hypomagnesiämie
- Hypokalzämie
- Gleichzeitige Einnahme mehrerer Arzneistoffe, welche das QT-Intervall verlängern und/oder den Abbau und die Ausscheidung QT-verlängernder Arzneistoffe hemmen
- TdP stimulierende Ereignisse wie Sport, Emotionen oder die Einnahme von Dopamin, Adrenalin oder Salbutamol
- Frauen tragen ein höheres Risiko als Männer
- Familiäre, angeborene Verlängerung des QT-Intervalls

Muss ein Arzneimittel angewendet werden, das mit einem Risiko für TdP verbunden ist, sollten Maßnahmen ergriffen werden, die das Risiko senken:

- Ableitung eines 12-Kanal-EKGs vor Beginn der Therapie
- Bestimmung von Serum-Elektrolyten (Kalium, Calcium, Magnesium) und Serum-Kreatinin
- Korrektur bestehender Elektrolytverschiebungen
- Prüfung auf andere Arzneistoffe mit QT-verlängernder Wirkung und ggf. kritische Evaluation

Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung oder Risikofaktoren für TdP sollten überwacht und einer kontinuierlichen Herzüberwachung (EKG) unterzogen werden.

9 Literatur

1. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). <https://drug-interactions.medicine.iu.edu>.
2. Woosley, RL, Heise, CW and Romero, KA, www.Crediblemeds.org, QTdrugs List, AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755

15 Anschriften der Experten

PD Dr. Claudia Langebrake

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik u. Poliklinik f. Stammzelltranspl.
Klinik-Apotheke
Martinistr. 52
20246 Hamburg
c.langebrake@uke.de

Mathias Nietzke

St.-Johannes-Hospital Dortmund
Zentralapotheke - Abteilung Zytostatika
Johannesstr. 9-17
44137 Dortmund
mathias.nietzke@joho-dortmund.de

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Ritter

Universität Greifswald

Institut für Pharmazie, Klinische Pharmazie

Friedrich-Ludwig-Jahn-Str. 17

17487 Greifswald

ritter@uni-greifswald.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).