

Zur Pharmakokinetik von Arzneimitteln bei multiplen Interaktionen

Theoretische Überlegungen und praktische Umsetzung

Wolfgang U. Scholz, München

In diesem Beitrag wird eine allgemeinere Theorie der Arzneimittelinteraktionen vorgestellt. Dabei wird die traditionelle Pärchenanalyse von Arzneistoffen durch ein Modell ersetzt, das die Beeinflussung eines Arzneimittels durch alle übrigen Arzneimittel einer Polypharmazie qualitativ und quantitativ darstellt. Dieses Modell betrachtet Interaktionen als „multi(ple) drug drug interactions“ (MDDI), deren Folgen aus dem Zusammenspiel der kinetischen Eigenschaften sämtlicher involvierter Arzneimittel abgeleitet werden, inklusive der Berechnung von Schätzwerten für AUC-Veränderungen und Dosisanpassungen. Die stringente Verzahnung mit der Pharmakodynamik erfolgt durch konsekutive Analyse potenzieller Verstärkung und Kumulation von Nebenwirkungen. So werden mögliche klinische Folgen kinetischer Interaktionen auch bei komplexen Szenarien der Polypharmazie in Sekundenschnelle überschaubar. Die Umsetzung des Modells zur praktischen Nutzung wurde mit der Software- und Datenbankentwicklung des MDDI Calculator der SCHOLZ Datenbank realisiert. Kalibrierung und Validierung des MDDI Calculators ergaben eine gute Übereinstimmung von In-vivo-Messwerten aus der Literatur und berechneten AUC-Werten. Die zunehmende Literatur über multiple Interaktionen und eine Verordnungswelt, die von extensiver Polypharmazie geprägt wird, unterstreichen die Notwendigkeit, im Interesse eines besseren Interaktionsverständnisses das Pärchenmodell durch einen allgemeineren Ansatz zu ersetzen. Mehr klinisch-pharmakologische und epidemiologische Forschung zu diesem Thema ist angezeigt.

Schlüsselwörter: AMTS, Arzneimittelwechselwirkungen, AUC, dose calculator, kumulierende Nebenwirkungen, multi drug drug interaction, multiple drug interaction, MDDI Calculator, Polypharmazie, SCHOLZ Datenbank

Krankenhauspharmazie 2016;37:497–505.

Wechselwirkungen werden typischerweise als „Pärchenmodell“ dargestellt. Nur selten wird auf das Zusammenspiel von drei oder mehr Arzneimitteln eingegangen. Publikationen und Arzneimittel-Fachinformationen zeigen aber zunehmend, dass multiple Interaktionen, an denen mehr als zwei Arzneimittel beteiligt sind, ein relevantes Problem darstellen [3, 5, 7, 10, 12, 14–17]. Parallel dazu ist bekannt, dass insbesondere alte, multimorbide Patienten häufig fünf und mehr Arzneimittel verordnet bekommen [1, 11]. Wenn Ärzte bei großen Patientengruppen eine solche Polypharmazie betreiben, stellt sich die Frage, ob das traditionelle Pärchenmodell aktuellen praktischen Anforderungen an die Detektion und Interpretation von klinisch relevanten Interaktionen bei der Wechselwirkungskontrolle allein noch gerecht wird. Zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) und Beschleunigung der Entscheidungsfindung wäre es wünschenswert, auf einen Blick zu erkennen, wenn ein Arzneimittel in seiner Wirkung oder Nebenwirkung von mehreren anderen erheblich beeinflusst wird und was die Konsequenzen für die Dosisanpassung sind. Im Folgenden wird eine allgemeine pharmakokinetisch basierte Theorie entwickelt

und ihre praktische Umsetzung dargestellt. Ziel ist es, den aggregierten Effekt bei multiplen Interaktionen nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ mit seinem möglichen Einfluss auf AUC (area under the curve) und Dosisanpassung eines Substrats zu beschreiben.

Multiple Interaktionen in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Als multiple Interaktionen werden hier solche Arzneimittelwechselwirkungen betrachtet, bei denen ein Arzneimittel durch mehr als ein anderes Arzneimittel in seiner Wirkung oder Nebenwirkung beeinflusst wird und beliebig viele Interaktionsmechanismen ursächlich zum Tragen kommen können. Dabei sind die Phänomene von besonderem Interesse, bei denen sowohl mehrere Arzneimittel als auch multiple Mechanismen involviert sind.

Wolfgang U. Scholz, c/o ePrax AG, Dessauerstr. 9, 80992 München, E-Mail: scholz@eprax.de

Gemfibrozil – Itraconazol – Repaglinid

Niemi et al. berichteten schon 2003 über den Einfluss von Gemfibrozil und/oder Itraconazol auf die AUC von Repaglinid [14]. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie wurde festgestellt, dass Itraconazol *allein* die AUC von Repaglinid geringfügig auf das 1,4-Fache erhöht. Als Ursache dafür wird die starke Hemmung des allerdings untergeordneten Abbauwegs über Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4) angenommen. Gemfibrozil allein ließ die AUC von Repaglinid erheblich auf das 8,1-Fache steigen. Als Ursache dafür wird die starke Hemmung des wesentlichen Abbauwegs über CYP2C8 angenommen. Die Kombination von Gemfibrozil und Itraconazol führte demgegenüber aber zu einem unerwarteten drastischen Anstieg der AUC auf das 19,4-Fache. Es ist anzunehmen, dass Gemfibrozil zusätzlich über die Hemmung von OATP1B1 im Darm die Bioverfügbarkeit von Repaglinid stark erhöht. Dafür sprechen auch die zeitweilig bis zum 70-Fachen erhöhten Plasmakonzentrationen. In einer anderen In-vivo-Studie aus dem Jahr 2005 konnte die Arbeitsgruppe um Niemi ähnliche Effekte von Itraconazol und Gemfibrozil allein und in Kombination auf die AUC von Loperamid messen. Bei dieser Interaktion soll die Hemmung des P-Glykoproteins (P-gp) neben CYP3A4 und CYP2C8 eine wichtige Rolle spielen [15].

Rhabdomyolysen durch multiple Interaktionen

Maxa et al. veröffentlichten im Jahr 2002 einen Fall von fataler Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit Simvastatin, Ciclosporin, Gemfibrozil und Itraconazol und vermuteten damals, dass die gleichzeitige CYP3A4-Hemmung durch mehrere Inhibitoren Ursache der schweren Interaktion war [12]. Mit dem heutigen Kenntnisstand muss die multiple Hemmung von CYP3A4, CYP2C8 und OATP1B1 als komplexe Ursache der Interaktion betrachtet werden. Ein Fall schwerer Rhabdomyolyse bei Kombination von Simvastatin, Amlodipin und Ciprofloxacin wurde 2015 von De Schryver et al. berichtet [3]. Bei einer Dialysepatientin, die mehr als zwölf Monate lang bei Polypharmazie stabil auf eine Behandlung mit Simvastatin 20 mg/Tag und Amlodipin 10 mg/Tag eingestellt war, wurde nach Gabe von Ciprofloxacin innerhalb von wenigen Tagen eine Rhabdomyolyse bei dramatisch erhöhten Creatinkinase-Werten beobachtet. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei Kombination von Simvastatin mit Amlodipin die zusätzliche Gabe eines Arzneimittels, das wie Ciprofloxacin aus ihrer Sicht nur ein schwacher CYP3A4-Hemmer ist, das Risiko der Muskeltoxizität erhöhen könnte.

Aripiprazol

In der deutschen Fachinformation, insbesondere aber in der US-amerikanischen Prescribing-Information von Abilify® (Aripiprazol) wird das Problem der multiplen

Interaktion ebenfalls thematisiert [5, 16]. Aripiprazol ist hauptsächlich Substrat von CYP2D6, aber auch zu einem beträchtlichen Teil von CYP3A4. Die Prescribing-Information stellt diese Zusammenhänge und die Konsequenzen für die Dosisanpassung, auch unter Einbeziehung pharmakogenetischer Aspekte, recht differenziert dar (Tab. 1).

Tab. 1. Dosisanpassungen von Abilify® laut US-amerikanischer PrescribingInformation [16]

Faktoren	Dosisanpassungen für Abilify®
Langsamer CYP2D6-Metabolisierer	Hälfte der üblichen Dosis
Langsamer CYP2D6-Metabolisierer und starker CYP3A4-Inhibitor	Viertel der üblichen Dosis
Starker CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitor	Hälfte der üblichen Dosis
Starker CYP2D6- und CYP3A4-Inhibitor	Viertel der üblichen Dosis
Starker CYP3A4-Induktor	Doppelte übliche Dosis über 1 bis 2 Wochen

Übersetzt aus dem Englischen

Abkehr vom Pärchenmodell

Isoherranen et al. kommen in einer 2012 veröffentlichten Studie zu dem Schluss, dass die Möglichkeit gleichzeitiger Inhibition multipler Eliminationspfade eines Arzneimittels nicht ignoriert werden sollte [10]. Weiterhin wird festgestellt, dass – wie am Beispiel der Kombination Repaglinid/Itraconazol/Gemfibrozil eindrucksvoll gezeigt [14] – die Empfindlichkeit multipel inaktivierter Arzneimittel gegenüber Interaktionen generell unterschätzt wird und schließlich die Inhibition durch einen multipel wirkenden Hemmstoff sich nicht anders darstellt als die multiple Hemmung durch verschiedene Wirkstoffe. Die schwache bis moderate Hemmung mehrerer Eliminationspfade eines Arzneimittels kann sogar schwerere Interaktionen verursachen als die starke Hemmung eines der betroffenen Pfade.

Pharmakodynamische Überlegungen hatten bei der Konzeption der SCHOLZ Datenbank in den 80er-Jahren von Anfang an dazu geführt, dass das Interaktionsmodell die Verarbeitung von Interaktionen unter Beteiligung von zwei, drei oder vier Arzneimitteln vorsah [18]. Ein internationaler Vergleich von Interaktionsprogrammen und Datenbanken ergab, dass die SCHOLZ Datenbank sich mit diesem komplexeren Interaktionsmodell von sieben weiteren getesteten „Pärchen-orientierten“ Systemen auch im Jahr 2014 unterschied [2]. Da die klassische Wechselwirkung zwischen Digitalis und kaliuretischen Diuretika schon frühzeitig von den verordnenden Ärzten durch zusätzliche Gabe von kaliumretinierenden Diuretika (bzw. Aldosteron-Antagonisten oder ACE-Hemmern) relativiert wurde, musste ein Wechselwirkungswarnsystem, das nicht unnötig falschen Alarm auslösen sollte, entspre-

The screenshot shows the SCHOLZ Datenbank AMTS interface. At the top, there's a menu bar with 'Datei', 'Bearbeiten', 'Optionen', 'Messages', and 'Fenster'. Below that is a toolbar with various icons. The main area is divided into several sections:

- Medikamente:** A list of medications: 1. Verapamil ratio 120mg, FTbl; 2. Amitriptylin neurax 25, Drg; 3. HCT Al 25mg Tabletten, Tbl; 4. Biperiden-neurax 4mg, Tbl.
- Diagnosen/Allergien:** A section for adding diagnoses or allergies, with a search bar and buttons for 'Auswahl', 'Suchen', 'Diagnose', and 'Wirkstoffallergie'.
- Patient:** A form for patient information including Vorname, Nachname, PLZ, Ort, Straße, Geburtsdatum, Kassen-Nr., and Versicherten-Nr. Datum. There are buttons for 'Suchen', 'Speichern', 'Löschen', and 'Neu'.
- Risikokontrolle (Copyright © 2016 ePrax AG):** A table with columns for 'Kontraindikationen/Diagnosen', 'Dosierung', 'Kontraindikationen/Nebenw.', 'Allergietest', 'Einnahmehinweise', and 'Risikoprotokoll'. The table lists various side effects and their severity/frequency for different drug combinations. A red box highlights the 'Obstipation' section, which lists:

Nr	Am...	Nebenwirkung / Wirkstoff	Relevanz	Häufigkeit	Dosis	Zeit
31		Nervosität				
		Biperiden : Info f. WS+AP	bedeutungsvoll	gelegentlich	norm	norm
		Hydrochlorothiazid : Info f. WS+AP	bedeutungsvoll	möglich	norm	norm
		Verapamil : Info f. WS+AP	bedeutungsvoll	möglich	norm	norm
		Obstipation				
		Amitriptylin : Info f. WS+AP	mässig	sehr häufig	norm	norm
		Biperiden : Info f. WS+AP	mässig	sehr selten	norm	norm
		Hydrochlorothiazid : Info f. WS+AP	mässig	häufig	norm	norm
		Verapamil : Info f. WS+AP	mässig	häufig	norm	norm
		Amitriptylin : Info f. WS+AP	bedeutungsvoll	sehr häufig	norm	norm
		Hydrochlorothiazid : Info f. WS+AP	bedeutungsvoll	gelegentlich	norm	Risik
		Verapamil : Info f. WS+AP	bedeutungsvoll	häufig	norm	norm
34		Palpitationen				
		Hydrochlorothiazid : Info f. WS+AP	bedeutungsvoll	häufig	norm	norm

Abb. 1. Gleiche „kumulierende“ Nebenwirkungen in der SCHOLZ Datenbank am Beispiel der Obstipation

chende Unterscheidungen hinsichtlich des Risikos der Hypokaliämie und damit der interaktionsauslösenden Ursache treffen können. Auch aus diesem Grund muss das System in der Lage sein, mehr als zwei Arzneimittel bei einer Interaktion zu verarbeiten. Dieses Beispiel zeigt auch, dass es bei der Darstellung multipel beeinflusster Interaktionen nicht nur um die Detektion von unerwünschten Risikozunahmen, sondern in manchen Fällen auch um erwünschte Risikominderungen gehen kann.

Die Zahl der pharmakodynamischen Wechselwirkungen, die von mehr als zwei Arzneimitteln verursacht wird, ist mittlerweile so groß, dass sie auch nur mithilfe einer entsprechend modellierten Arzneimitteldatenbank effizient überschaubar werden kann. Beispielhaft seien hier folgende Wechselwirkungen genannt: Amiodaron – Sofosbuvir – Daclatasvir (oder Ledipasvir) [9, 17]; Dronedaron – Amitriptylin – Clarithromycin [7] sowie andere Mehrfachkombinationen von Arzneimitteln, die jeweils das Risiko der QT-Intervall-Verlängerung mit sich bringen, wobei die Verhältnisse durch zusätzliche kinetische Aspekte kompliziert und verschärft werden können. Alle diese dargestellten Beispiele unerwünschter multipler Interaktionen von mindestens drei Arzneimitteln lassen vermuten, dass

der Interaktionseffekt wahrscheinlicher und schwerwiegender ist als bei Zweierkombinationen. Eine darauf ausgerichtete Suchmaschine hätte daher einen erheblichen Zusatznutzen.

Multiple Nebenwirkungen

Die Recherche zeigt allerdings auch, dass mehrfach vorkommende „kumulierende“ Nebenwirkungen wie die Obstipation bei einer Kombination von Amitriptylin, Verapamil, Hydrochlorothiazid und Biperiden bei der Behandlung multimorbider Patienten zum Problem werden können; dementsprechend sollte ein Interaktionssystem durch eine systematische Analyse der kumulierenden Nebenwirkungen ergänzt werden (Abb. 1)

Während es nun in praktisch nutzbaren elektronischen Arzneimittel-Risiko-Check-Systemen für die Darstellung multipler pharmakodynamischer Wechselwirkungen und Nebenwirkungen Lösungsansätze gibt, hat der Benutzer solcher Systeme bisher wenig Unterstützung bei der Interpretation multipler pharmakokinetischer Interaktionen erfahren. Die SCHOLZ Datenbank hat erstmals auf dem Apothekertag 2015 mit dem MDDI Calculator auch dazu eine Lösung präsentiert. Grundlegende Überlegungen zur

Theorie multipler Interaktionen und der Entwicklung des Multi Drug Drug Interaction (MDDI) Calculators werden im Folgenden beschrieben.

Theorie der multiplen pharmakokinetischen Interaktionen und Umsetzung im MDDI Calculator

Um die Beeinflussung eines Arzneimittels durch beliebig viele andere Arzneimittel übersichtlich darzustellen, musste das „Pärchenmodell“ verlassen werden und ein erweitertes Datenbankmodell für „multi drug drug interactions“ (MDDI) entwickelt werden. Damit die Berechnung von Schätzwerten für die AUC des interaktionsbetroffenen Arzneimittels bzw. Substrats und für dessen Dosierung (D) möglich wird, ist es notwendig, dass die Beiträge einzelner Interaktionsmechanismen (IM) differenziert und aller Interaktionsmechanismen aggregiert ($IM_1, IM_2 \dots IM_n$) über alle Arzneimittel ($AM_1, AM_2, \dots AM_m$) ermittelt werden können. Nur so kann die Konvertierung in die pharmakokinetisch relevanten Kenngrößen erfolgen. Die fundamentale pharmakokinetische Beziehung für die AUC als Funktion der Bioverfügbarkeit (F) und der Eliminationskonstanten (K_{el}) eines Arzneimittels wird ceteris paribus mit folgender Proportionalität beschrieben [4]:

$$AUC \sim F/K_{el}$$

Diese Beziehung ist auch für relative interaktionsbedingte Änderungen anwendbar:

$$AUC_{rel} \sim F_{rel}/K_{el,rel}$$

Für die Berechnung relativer Dosierungen (D_{rel}) zur Aufrechterhaltung einer therapieadäquaten AUC gilt:

$$D_{rel} = 1/AUC_{rel} = K_{el,rel}/F_{rel}$$

F und K_{el} sind wiederum Funktionen der Eigenschaften der Substrate und der Inhibitoren, die Transport, Metabolismus und Elimination beeinflussen. Die Eigenschaften der Substrate und Inhibitoren werden in einem verfeinerten und aggregierten Verfahren, das über die Klassifizierung der Eigenschaften der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) [8] hinausgeht, in die relevanten kinetischen Rechengrößen konvertiert. Folgende einfache Überlegungen zeigen, dass diese Verfeinerung notwendig ist. Die FDA teilt die Inhibitoren in schwache, mittelstarke und starke ein, wobei die schwachen bei einem Substrat die AUC auf das 1,25- bis weniger als das 2-Fache steigen lassen, die mittelstarken auf das 2- bis weniger als das 5-Fache und die starken auf das 5- und mehr als das 5-Fache. Ein als „mittelstark“ bezeichneter Inhibitor könnte also die AUC eines Substrats auf das 2-Fache oder das 4,99-Fache steigen lassen, wobei die resultierende Do-

sissenkung sich im ersten Fall als Reduktion auf etwa die Hälfte der Dosis und im zweiten Fall auf etwa ein Fünftel errechnen würde. Diese Werte liegen für praktische Zwecke der Berechnung einer möglichen Dosisanpassung zu weit auseinander.

Kalibrierung multipler Effekte und therapeutischer Index

Bei der Betrachtung der FDA bleibt auch offen, in welchem Umfang die Inaktivierung des Substrats jeweils von verschiedenen Transportern und Enzymen abhängt, die in Absorption, Metabolisierung und Elimination involviert sein können. Darüber hinaus ist bei dieser Betrachtung der therapeutische Index (TI) nicht berücksichtigt, der letztlich über die klinische Relevanz einer AUC-Zunahme entscheidet. Eine AUC-Zunahme auf 130% ist zum Beispiel bei dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin mit seinem engen therapeutischen Index wahrscheinlich von klinischer Bedeutung und zu beachten, während eine solche Veränderung bei einem Penicillin wahrscheinlich ohne Relevanz ist.

Der MDDI Calculator trägt diesen Problemen Rechnung: Transporter- und Enzymhemmungen sind beliebig skaliert und kalibrierbar wie auch die Abhängigkeiten der Substrate von den Transporter- und Enzymsystemen. Dabei wird die Kalibrierung auf Basis veröffentlichter Messwerte aus pharmakokinetischen In-vivo-Studien abgeleitet. Ist ein Substrat von mehreren Transportern oder Enzymen abhängig, werden alle etwaigen Hemmeffekte selektiv berechnet und dann einer aggregierten Betrachtung zugeführt. Es werden sowohl Transporter- und Enzymhemmungen im Bereich der Absorption als auch im Bereich der Metabolisierung und der Elimination berücksichtigt. Arzneimittel mit kleinem oder mäßigem therapeutischem Index sind entsprechend klassifiziert und berechnete AUC-Veränderungen werden unter Berücksichtigung dieser Einstufung bewertet und gekennzeichnet. Darauf basiert die Steuerung und Farbgebung des MDDI-Buttons (je nach Schweregrad gelb, orange, rot oder schwarz). Er markiert Arzneimittel in einer Medikationsliste, die von einer mehrfachen Interaktion mit AUC-Veränderung betroffen sind, in Abhängigkeit von AUC_{rel} und therapeutischem Index.

Annahmen und Begrenzungen des Modells

Der MDDI Calculator beruht weiterhin aktuell auf folgenden Annahmen und Begrenzungen:

- Alle Arzneimittel und die Veränderungen ihrer Konzentrationen werden im linear-kinetischen Raum betrachtet, das heißt als Folge von Prozessen, die einer Kinetik erster Ordnung folgen. Alle Arzneimittel unterliegen also denselben kinetischen Gesetzmäßigkeiten und die relativen Veränderungen von AUC und Dosierung sind zudem unabhängig von der individuell

Tab. 2. Vergleich der relativen AUC-Änderungen bei 2er- oder 3er-Interaktionen zwischen In-vivo-Studie [14, 15] und mittels MDDI Calculator berechneter Werte

Arzneimittel	Relative AUC laut In-vivo-Daten	Relative AUC laut MDDI Calculator
Repaglinid - Itraconazol	1,4	1,4
Repaglinid - Gemfibrozil	8,1	7,6
Repaglinid - Itraconazol - Gemfibrozil	19,4	18,9
Loperamid - Itraconazol	3,8	3,6
Loperamid - Gemfibrozil	2,2	2,1
Loperamid - Itraconazol - Gemfibrozil	12,6	12,9

AUC: area under the curve

vorliegenden Dosierung. Es gibt also zumindest in dem beschriebenen Raum keine bevorzugte Dosierung für ein Arzneimittel, was die Anwendung des Calculators bei beliebigen individuell eingestellten Patientendosierungen von Arzneimitteln möglich macht, weil diese in der Regel einer Kinetik erster Ordnung und nur in Ausnahmefällen einer Kinetik nullter Ordnung unterliegen [13].

- Das Modell berücksichtigt Prozesse der Inhibition von Transportern sowie Enzymsystemen, *nicht* aber der Enzyminduktion. Diese Einschränkung ist insofern weniger bedeutsam, als angenommen werden kann, dass die Hemmung eines starken Enzyminhibitors den Effekt eines Enzyminduktors konterkariert und aushebelt [20].
- Das Modell berücksichtigt die Inhibition von Transport, Metabolismus und Elimination von Substraten, die in der Regel zu verstärkten Nebenwirkungen oder Toxizität führt, nicht aber die seltenere Inhibition der Aktivierung von Prodrugs, durch die deren Wirkung vermindert werden kann.
- Alle kinetischen Berechnungen erfolgen unter der Annahme eines normalen pharmakogenetischen Status (EM =extensive metabolizer).

In ein zukünftiges erweitertes MDDI-Modell sind daher zu integrieren

- Das Phänomen der Kinetik nullter Ordnung für die wenigen Fälle, in denen es eine Rolle spielen kann, wenn nämlich eine Sättigungskinetik bei sehr hoher Dosierung eines Substrats zum Tragen kommt.
- Die Hemmung der Aktivierung von Prodrugs.
- Die Anpassung des Calculators an die speziellen Fälle der Pharmakogenetik (IM/PM/UM =intermediate/poor/ultra rapid metabolizer).

Validierung des MDDI Calculators

Der praktische Einsatz des MDDI Calculators bei der Arzneimitteltherapie setzt die Kalibrierung und Validierung auf Basis von pharmakokinetischen In-vivo-Studien voraus.

Tabelle 2 zeigt einen Vergleich zwischen den relativen AUC-Werten aus den schon zitierten Studien von Niemi et al. für Repaglinid und Loperamid und den vom MDDI Calculator berechneten Schätzwerten [14, 15].

Mittlerweile wurden Messwerte aus mehr als 180 pharmakokinetischen In-vivo-Studien mit den berechneten AUC-Schätzwerten verglichen. Dabei lagen die Abweichungen der berechneten von den gemessenen Werten in 77% unter 10%, in 89% unter 20% und in 95% unter 30%. Eine gesonderte Berichterstattung dazu ist in Vorbereitung. Dabei wird, soweit via Medline recherchierbar, Original- und Sekundärliteratur ausgewertet, gegebenenfalls aber auch auf die Angaben in deutschen Fachinformationen oder US-amerikanischen Prescribing-Informationen Bezug genommen. Die berechneten Werte für AUC_{rel} und mögliche daraus resultierende Dosisanpassungen D_{rel} des MDDI Calculators werden als „Schätzwerte“ deklariert; die gegebenenfalls multiplen Beziehungen zwischen Substraten und Inhibitoren an den verschiedenen Transporter- und Enzymsystemen sind tabellarisch dargestellt (Abb. 2 und 3).

Klinische Folgen multipler Interaktionen bei kumulierenden Nebenwirkungen

Betrachtet wird die folgende Kombinationstherapie von Apixaban, Citalopram, Naproxen und Clarithromycin. Der MDDI Calculator errechnet auf Basis der Hemmeffekte am P-gp und an CYP3A4 AUC_{rel} -Schätzwerte von 1,77 und eine Dosisenkung D_{rel} von bis zu 44% für Apixaban (Abb. 3). Bei interaktionsbedingten AUC_{rel} -Werten von 1,5 empfiehlt die Fachinformation für Apixaban keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie eine Dosisanpassung, bei AUC_{rel} -Werten von 2 hingegen sollte eine Kombination nicht erfolgen [6]. Die Farbsteuerung für die Markierung der relativen AUC- und Dosis-Werte steht (wie auch der MDDI-Button, Abb. 4) entsprechend der kinetisch bedingten Risikolage auf „orange“ und signalisiert, dass die Dosisanpassung als Vorsichtsmaßnahme auf jeden Fall zu erwägen ist.

MDDI-Protokoll der SCHOLZ Datenbank: Aripiprazol

ARIPIPRAZOL
Metabolismus und Elimination
 Die Interpretation aller Angaben bedarf eines Arztes oder Apothekers!
 Abbau und/oder Elimination von Aripiprazol erfolgen über CYP2D6, CYP3A4
 - Inhibition: Abbau/Elimination von Aripiprazol wird wie folgt gehemmt durch:
 Ketoconazol am CYP2D6, CYP3A4
 Paroxetin am CYP2D6
 - Induktion: keine Befunde (auf Enzyminduktion wurde nicht geprüft)

Enzyme/Transporter, Metabolismus und Elimination

Drug	Drug Type	CYP2D6	CYP3A4
Aripiprazol	Substrate	major	medium
Paroxetin	Blocker	major	
Ketoconazol	Blocker	minor	major

Schätzwerte auf Basis der pharmakokinetischen Daten

Parameter	Bezeichnung	Relativer Wert	Relative Änderung
AUC	Relative AUC	531.5%	431.5%
D	Dosis	18.8%	-81.2%

Kinetik und Hinweise zu Dosierung und Therapie
 Die AUC von Aripiprazol wird aufgrund der Transporter/Enzymhemmung auf ca. 531.5% des Normalwerts geschätzt. Bei Annahme einer linearen Kinetik und je nach therapeutischer Breite des Arzneimittels könnte eine Dosisreduktion um bis zu 81.2% (beim EM = extensive metabolizer) angezeigt sein. Die therapeutische Breite von Aripiprazol ist mäßig. Jede Dosisänderung hat mit Vorsicht und unter Kontrolle der relevanten Vital- und Laborparameter zu erfolgen. Bei Vorhandensein alternativer Wege von Transport oder Abbau mit Kompensationskapazität ist die Relevanz der Interaktion möglicherweise als geringer anzunehmen.

Klinische Folgen

Nebenwirkung / Wirkstoff	Relevanz	Häufigkeit	Dosis	Zeit
Anorexie				

OK
Abbrechen
Klinische Folgen Anzeigen

Abb. 2. MDDI-Protokoll der SCHOLZ Datenbank am Beispiel der Interaktion von Aripiprazol, Paroxetin und Ketoconazol

MDDI-Protokoll der SCHOLZ Datenbank: Apixaban

APIXABAN
First-Pass-Effekt und Bioverfügbarkeit
 Die Bioverfügbarkeit von Apixaban hängt von Transportvorgängen ab, am P-gp, BCRP
 - Inhibition: der Transport von Apixaban wird wie folgt gehemmt durch:
 Naproxen am P-gp
 Clarithromycin am P-gp

Enzyme/Transporter und Bioverfügbarkeit

Drug	Drug Type	BCRP	P-gp
Apixaban	Substrate	minor	medium
Naproxen	Blocker		major
Clarithromycin	Blocker		minor

Metabolismus und Elimination
 Abbau und/oder Elimination von Apixaban erfolgen über CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP1A2
 - Inhibition: Abbau/Elimination von Apixaban wird wie folgt gehemmt durch:
 Clarithromycin am CYP3A4
 - Induktion: keine Befunde (auf Enzyminduktion wurde nicht geprüft)

Enzyme/Transporter, Metabolismus und Elimination

Drug	Drug Type	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C8	CYP2C9	CYP3A4
Apixaban	Substrate	minor	minor	minor	minor	minor
Naproxen	Substrate	medium			medium	
Citalopram	Substrate		major			
Clarithromycin	Blocker					medium

Schätzwerte auf Basis der pharmakokinetischen Daten

Parameter	Bezeichnung	Relativer Wert	Relative Änderung
AUC	Relative AUC	176.9%	76.9%
D	Dosis	56.5%	-43.5%

Kinetik und Hinweise zu Dosierung und Therapie
 Die AUC von Apixaban wird aufgrund der Transporter/Enzymhemmung auf ca. 176.9% des Normalwerts geschätzt. Bei Annahme einer linearen Kinetik und je nach therapeutischer Breite des Arzneimittels könnte eine Dosisreduktion um bis zu 43.5% (beim EM = extensive metabolizer) angezeigt sein. Die therapeutische Breite von Apixaban ist mäßig. Jede Dosisänderung hat mit Vorsicht und unter Kontrolle der relevanten Vital- und Laborparameter zu erfolgen. Bei Vorhandensein alternativer Wege von Transport oder Abbau mit Kompensationskapazität ist die Relevanz der Interaktion möglicherweise als geringer anzunehmen.

Klinische Folgen

Nebenwirkung / Wirkstoff	Relevanz	Häufigkeit	Dosis	Zeit
Aushusten von bluthaltigem Sekret				

OK
Abbrechen
Klinische Folgen Anzeigen

Abb. 3. MDDI-Protokoll der SCHOLZ Datenbank am Beispiel der Interaktion von Apixaban, Naproxen, Citalopram und Clarithromycin



Abb. 4. MDDI-Button steht auf „orange“ und signalisiert, dass die Dosisanpassung als Vorsichtsmaßnahme auf jeden Fall zu erwägen ist

The screenshot shows the 'Klinische Folgen' window. It contains a table with the following columns: Nebenwirkung / Wirkstoff, Relevanz, Häufigkeit, Dosis, and Zeit. The table lists various clinical consequences for the interaction of Apixaban, Naproxen, and Citalopram. A red highlight is placed over the rows for 'Haematemesis' and 'Haemorrhagie, gastrointestinale'.

Nebenwirkung / Wirkstoff	Relevanz	Häufigkeit	Dosis	Zeit
Diese Auflistung zeigt Relevanz und Häufigkeit von Nebenwirkungen wie sie normalerweise auftreten. Bei Plasmaspiegelerhöhungen durch Interaktion und/oder kumulierenden Nebenwirkungen ist mit Zunahme der Intensität und Häufigkeit der Nebenwirkungen und schwerwiegenden Folgen zu rechnen.				
Aushusten von bluthaltigem Sekret				
Apixaban	gefährlich	Selten	normal	normal
Blutung, Muskel				
Apixaban	gefährlich	Selten	normal	normal
Gehirnblutung				
Apixaban	gefährlich	Gelegentlich	normal	bei Risikofaktoren
Haematemesis				
Apixaban	gefährlich	Gelegentlich	normal	normal
Naproxen	gefährlich	Gelegentlich	normal	normal
Haemorrhagie, gastrointestinale				
Apixaban	gefährlich	Gelegentlich	normal	normal
Citalopram	gefährlich	Gelegentlich	normal	normal
Naproxen	gefährlich	Gelegentlich	normal	normal
Anaemie				
Apixaban	bedeutsam	Häufig	normal	normal
Anaemie, haemorrhagische				
Apixaban	bedeutsam	Häufig	normal	normal
Anaemie, postoperative				
Apixaban	bedeutsam	Häufig	normal	normal
Blutdruckabfall waehrend des Eingriffs				
Apixaban	bedeutsam	Gelegentlich	normal	normal
Bluterguss				
Apixaban	bedeutsam	Häufig	normal	normal
Blutung, Intraoperative				
Apixaban	bedeutsam	Gelegentlich	normal	normal
Blutung, Inzisionstelle				
Apixaban	bedeutsam	Gelegentlich	normal	normal
Blutung, Wunde				
Apixaban	bedeutsam	Gelegentlich	normal	normal

Abb. 5. MDDI-Protokoll der SCHOLZ Datenbank mit klinischen Folgen am Beispiel der Interaktion von Apixaban, Naproxen, Citalopram

Das MDDI-Protokoll gibt dem Benutzer über die kinetischen Daten hinaus Einblick in die klinischen Folgen. Dabei wird auf die Nebenwirkungen fokussiert und insbesondere werden Auswirkungen gefährlicher und kumulierender Natur in einer tabellarischen Darstel-

lung hervorgehoben (Abb. 5), die für die Bewertung des Interaktionsrisikos von herausragender Bedeutung sind. Diese Fakten zeigen insgesamt, dass einerseits der Plasmaspiegel des Antikoagulans um etwa 75% erhöht sein kann und andererseits diverse Blutungsrisiken bei normaler Dosierung gegeben sind; vor allem im pharmako-

dynamischen Sinne besteht eine dreifach kumulierende gastrointestinale Blutungsgefahr.

Polypharmazie und multiple Interaktionen

Unter Polypharmazie wird in der Regel die gleichzeitige Verordnung oder Verabreichung von fünf und mehr Arzneimitteln an Patienten über einen definierten Zeitraum, z. B. drei oder zwölf Monate, verstanden [1]. Eine bevölkerungsrepräsentative Befragung aus dem Jahr 2011 ergab, dass 11 % der Bevölkerung in Deutschland von Polypharmazie betroffen sind bei einer durchschnittlichen Anwendung von 6,7 (bzw. 7,3 inklusive OTC) Arzneimitteln [11]. Die von Braun im Hkk-Gesundheitsreport 2012 veröffentlichten Daten [1] lassen bei Aggregation der altersgruppierten Daten auf eine Polypharmazie-Rate von 13 % bei Hkk-Versicherten, die Arzneimittel einnehmen, schließen. Die Fokussierung auf Patienten, die mindestens 65 Jahre alt sind und mit Arzneimitteln behandelt werden, ergibt bei Auswertung der Quartalsverordnungen, dass 34 % dieser Gruppe von Polypharmazie betroffen sind. Bei Patienten in Pflegeheimen liegt diese Rate erheblich höher (83,4 %). Laut Bundesstatistik zum 31. Dezember 2014 für Deutschland waren 17,05 Millionen Menschen 65 und älter, 48,6 Millionen Menschen waren in der Altersgruppe von 21 bis 64 Jahren [19]. Die Zahl der alten Patienten mit Polypharmazie beläuft sich daher auf Basis obiger Daten schätzungsweise auf etwa fünf Millionen und die Zahl der insgesamt von Polypharmazie Betroffenen auf etwa zehn Millionen bundesdeutsche Einwohner. Damit ist Polypharmazie als ein wesentliches und prägendes Merkmal des Verordnungs- und Medikationsgeschehens in Deutschland zu betrachten. Auch vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob das spezielle Arzneimittel-Pärchenmodell der Interaktionen nicht durch ein allgemeineres Modell ersetzt werden kann und muss. Die Hypothese liegt nahe, dass eine Suchmaschine, die multiple Interaktionen erkennt, vor allem bei Polypharmazie zur Verbesserung des positiven prädiktiven Werts von Interaktions-Warnmeldungen führt. Dies zu bestätigen bedarf es weiterer Forschungsstudien sowohl klinisch-pharmakologischer als auch epidemiologischer Natur.

Zusammenfassung

Mit dem MDDI Calculator der SCHOLZ Datenbank wird eine Interaktionssoftware vorgestellt, die eine qualitative und quantitative Beschreibung von multiplen kinetischen Interaktionen im linear-kinetischen Raum ermöglicht. Die Zielsetzung, eine solche Suchmaschine für Interaktionen umzusetzen, machte es notwendig, das traditionelle Modell der paarweisen Interaktionsbetrachtung zu verlassen und eine allgemeinere Theorie basierend auf dem Modell der „multi drug drug interactions“ zu entwickeln.

Die relevanten kinetischen Zielgrößen AUC und Dosis und ihre relativen Veränderungen werden dabei aus dem Zusammenspiel aller Eigenschaften und Interaktionsmechanismen sämtlicher involvierten Arzneimittel, das heißt Substrate und Inhibitoren, in einem Regelwerk abgeleitet und als Schätzwerte berechnet. Die Interpretation dieser pharmakokinetischen Werte und ihrer klinischen Folgen wird für den Benutzer durch die Berücksichtigung der therapeutischen Breite des Substrats und der engen Verzahnung mit der Pharmakodynamik wirksam unterstützt, wobei die Nebenwirkungen von Substrat sowie allen anderen Arzneimitteln vor allem mit dem Fokus auf etwaige gefährliche Kumulationen dargestellt werden. Die Sinnhaftigkeit dieser Interaktionssuchmaschine ergibt sich aus der Tatsache, dass multiple Interaktionen laut Literatur und Fachinformationen zunehmend real sind und die ärztliche Verordnung sowie der Arzneimittelkonsum der Bevölkerung von einer weitverbreiteten Polypharmazie mit fünf und mehr gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln gekennzeichnet sind. Die bisherige Kalibrierung und Validierung des MDDI Calculators haben eine gute Übereinstimmung von berechneten Schätzwerten und publizierten klinisch-pharmakologischen In-vivo-Messungen ergeben (die Abweichungen lagen in 77 % der Fälle bei weniger als 10 %, in 95 % bei weniger als 30 %). Die weitere Entwicklung wird sich einerseits darauf konzentrieren, die Kinetik nullter Ordnung, der Prodrugs und bei spezieller Pharmakogenetik zu integrieren, andererseits auf die Fortsetzung der Kalibrierung und Validierung; insbesondere auch unter Berücksichtigung von neuen Messergebnissen aus multiplen Interaktionsstudien.

Beobachtungen und Überlegungen zu Schwere und Wahrscheinlichkeit des Eintretens von UAW bei multiplen Interaktionen sowie die weite Verbreitung der Polypharmazie legen die Vermutung nahe, dass der positive prädiktive Wert für die Erkennung schwerwiegender Interaktionen in einer Suchmaschine bei Berücksichtigung multipler Wechselwirkungen erheblich gesteigert werden kann. Auch diese Hypothese gilt es durch weitere klinisch-pharmakologische und epidemiologische Studien zu erforschen.

Interessenkonflikterklärung

WUS ist Vorstand der ePrax AG

Danksagung

Zum Schluss bringe ich gerne meinen Dank zum Ausdruck gegenüber meinem Softwareentwickler, Herrn Ilja Schwarz, für seine Mitarbeit bei der Entwicklung des MDDI Calculator im Benutzerprogramm der SCHOLZ Datenbank, mit dem die Theorie der „multi drug drug interactions“ erstmals praktisch nutzbar geworden ist, und gegenüber meiner Mitarbeiterin, Frau Dr. Stefanie Brune, für ihre Anregungen und die kritische Durchsicht bei der Erstellung des Manuskripts.

A theory of multi(ple) drug drug interactions, its impact on the assessment of pharmacokinetics and adverse effects of drugs and its translation into a software calculator to compute dose adjustments in complex drug interaction scenarios

The MDDI (multi drug drug interactions) calculator of SCHOLZ Databank (DIT Drug Database in the USA) represents a drug drug interaction software which provides a completely new view on interactions and enables the qualitative and quantitative description of multiple pharmacokinetic drug interactions. The vision to realize such a search engine for interactions required to abandon the traditional model of analyzing solely pairs of drugs and to develop a more general theory based on a model of "multi drug drug interactions". In this theory the relevant pharmacokinetic parameters such as AUC and dosis and their relative changes are derived and assessments computed according to kinetic rulings based on the interplay of all properties and drug interaction mechanisms for all drugs involved as substrates or inhibitors of transporter and enzyme systems in absorption, metabolism and elimination. The interpretation of these kinetic assessments and their clinical consequences is efficiently supported for the user through taking regard of the therapeutic index of the substrate and the reconciliation with pharmacodynamics, meaning the side effects of the substrate and all other drugs in the medication whereby the focus lies on the presentation of potential duplicate serious adverse effects. This approach makes sense in particular as polypharmacy with patient medications of five and more drugs is widely spread in industrialized countries. Calibration and validation of the MDDI Calculator have revealed good consistency of computed AUC values and in-vivo measurements published in literature (deviations less than 10% in 77% of the cases, less than 30% in 95%). Based on these numbers finding at a glance the right dose adjustment for a substrate even in complex drug interaction scenarios becomes possible and true in a manner not known up to now in day-to-day-practice of prescribing or pharmaceutical consulting. Further developments shall focus on integrating rare zero-order-kinetics of drugs, the kinetics for a specific pharmacogenetic status (IM, PM, UM) and the continuance of validating the search engine through in-vivo-measurements of new clinical multiple drug interaction studies. Observing and considering the severity and probability of adverse drug events with multiple drug interactions as well as the wide use of polypharmacy give rise to the hypothesis that the positive predictive value of drug drug interaction alerts may be substantially increased using drug interaction software which is able to identify multiple drug interactions. To back up this hypothesis more studies in clinical pharmacology and epidemiology are needed.

Key Words: AUC, cumulative side effects, DIT, Drug Database, drug drug interaction, MDDI calculator, multi drug drug interaction, multiple drug interaction, SCHOLZ Datenbank

Literatur

- Braun B. Polypharmazie. hkk Gesundheitsreport 2012.
- Dartsch, D. Ich frag' mal schnell meine Datenbank! Deutsche Apotheker Zeitung 2014;154(51):64–73.
- De Schryver N, Wittebole X, Van den Bergh P, Haufroid V. Severe rhabdomyolysis associated with simvastatin and role of ciprofloxacin and amlodipine coadministration. *Case Rep Nephrol* 2015; 761393. doi: 10.1155/2015/761393. Epub 2015 Mar 26.
- Derendorf H, Garrett ER. *Pharmakokinetik*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1987;32,40.
- Fachinformation Abilify®. Otsuka Deutschland (Stand Juli 2015).
- Fachinformation Eliquis®. Bristol-Myers Squibb Deutschland (Stand Juli 2014).
- Fachinformation Multaq®. Sanofi Aventis Deutschland (Stand September 2015).
- Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions: table of substrates, inhibitors and inducers; table 5. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm> (Zugriff am 20.09.16).
- Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm> (Zugriff am 20.09.16).
- Isoherranen N, Lutz J.D, Chung SP, Hachad H, et al. Importance of multi-p450 inhibition in drug-drug interactions: evaluation of incidence, inhibition magnitude, and prediction from in vitro data. *Chem Res Toxicol* 2012;25:2285–300.
- Lochner S, Buitkamp M, Kirch W. Polypharmazie – wie beurteilen Patienten die Medikamentenverschreibung der Ärzte. *Gesundheitsmonitor* 2011;77–92.
- Maxa JL, Melton LB, Ogu CC, Sills MN, Limanni A. Rhabdomyolysis after concomitant use of cyclosporine, simvastatin, gemfibrozil, and itraconazole; Maxa et al. *Ann Pharmacother* 2002;36:820–3.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. *Arzneimittelwirkungen*. 10. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2012;28,43,49.
- Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and Pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between Gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia* 2003;46:347–35.
- Niemi M, Tornio A, Pasanen MK, Fredrikson H, et al. Itraconazole, gemfibrozil and their combination markedly raise the plasma concentrations of loperamide. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:463–72.
- Prescribing-Information Abilify®, Otsuka USA (Stand Januar 2016).
- Rote-Hand-Brief zu Harvoni® (Sofosbuvir + Ledipasvir), Sovaldi® (Sofosbuvir) und Daklinza® (Daclatasvir); Gilead Sciences GmbH Bristol-Myers Squibb GmbH u. Co.KGaa vom Mai 2015.
- Scholz W. Scholz-Arzneimittel-Datenbank. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1992;132(14):709–12.
- Statista. <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/1365/umfrage/bevoelkerung-deutschlands-nach-altersgruppen>.
- Wang Z, Lin YS, Dickmann LJ, Poulton EJ, et al. Enhancement of hepatic 4-hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 through CYP3A4 induction in vitro and in vivo: implications for drug-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2013;28:1101–16.