

Aus den GTFCh-Arbeitskreisen

Elektronische Hilfsmittel für toxikologische und pharmakologische Fragestellungen – Webseiten „Medikamenteninteraktionen – Interaktions-Checker“

Arbeitskreis „Klinische Toxikologie“

Die Effekte eines isoliert verabreichten Wirkstoffes können in der Regel über dessen Serum- oder Plasmakonzentration und/oder über die Konzentrationen von pharmakologisch wirksamen Metaboliten abgeschätzt werden. Dies trifft jedoch bei veränderten pharmakokinetischen (konzentrationsbeeinflussenden) und/oder pharmakodynamischen Prozessen, zum Beispiel durch Komedikation mit sich beeinflussenden Wirkstoffen oft nicht zu. Da häufig mehrere Wirkstoffe verordnet werden, sind immer wieder komplexe Wechselwirkungen zu erwarten. Außerdem werden nicht selten einzelne Wirkstoffe im Rahmen einer akuten zusätzlichen Behandlung abgesetzt oder neue kommen hinzu, beispielsweise bei einer Antibiose. Dies kann zu veränderten Wirkstoffkonzentrationen und/oder Medikamentenwirkungen führen.

Mit zunehmender Digitalisierung können solche Wechselwirkungen durch entsprechende Software bereits vor der erstmaligen Verordnung erkannt und die entsprechenden Risiken vermieden werden. Im Fall einer pharmakokinetischen Beeinflussung kann dann eine Konzentrationsbestimmung (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) im Rahmen der Therapie hilfreich sein. Im Fall von pharmakodynamischen Interaktionen sind additive oder antagonistische Effekte lediglich durch fachliche Einschätzungen erkennbar. In beiden Fällen können Apps als sofort verfügbare Werkzeuge unterstützen. Der Arbeitskreis „Klinische Toxikologie“ hat verfügbare Apps getestet und beschreibt diese nachfolgend in Kurzporträts.

Drug-Bank

Zugang:	https://go.drugbank.com/ oder https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker
Kosten:	keine - „free-to-access“
Gedacht:	Professionals
Anbieter:	ursprüngl.: Canadian Institutes of Health Research (award #111062), Alberta Innovates - Health Solutions und The Metabolomics Innovation Centre (TMIC)
Stand:	aktuell
Sprache:	Englisch
Datenbank:	ca. 15000 Arzneimittel-Einträge, ca. 3000 „small molecule Arzneimittel“ und ca. 1500 „Biologics“, ca. 7000 experimentelle Arzneimittel/Substanzen

Vorgehen

Aufrufen der entsprechenden Internetseite „DrugBank online“ (<https://go.drugbank.com/>) und Anwählen der Funktion „Interaction Checker“ oder direktes Aufrufen der entsprechenden Internetadresse: <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>. Nach Eingabe in das Eingabefeld wird im Sinne einer „Drop-down-Menü-Führung“ per Mausklick eine der angebotenen Substanzen gewählt (z. B. Haloperidol sowie Haldol, wie auch Haloperidol lactate, ...).

Versehentlich aktivierte Stoffe können per Mausklick aus der Liste der potentiell interagierenden Substanzen eliminiert werden. Der Interaktions-Checker listet für bis zu fünf Arzneimittel paarweise, für alle möglichen Paarungen, die bei ihm geführten Interaktionen auf.

Kommentar

Im Interaktions-Check werden pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen berücksichtigt. Die gefundenen Interaktionen werden in die drei Kategorien minor vs. moderate vs. major gruppiert und in einem kurzen Erklärungstext erörtert. Zu jeder Interaktion werden ein bis mehrere, teils sehr aktuelle Literaturzitate aufgeführt. Für den Interaktions-Check sind neben CYP-basierten Prozessen auch typische transporterabhängige Interaktionen (OAT's, OCT's, P-Glycoprotein, ...) sowie Konjugationsreaktionen (Phase-II-Metabolisierung) erfasst.

Bewertung

Bei mehr als drei potentiell interagierenden Substanzen wird eine Bewertung etwas unübersichtlich. Da eine Wertung in minor bis major aber jeweils nur für eine Paarung gilt, muss der Anwender insbesondere bei umfangreichen Listen von Arzneimittelkombinationen das Ergebnis/die Ergebnisse selbst grundlegend überdenken. Hierauf wird aber im Preclaimer explizit hingewiesen.

Bei der Testung waren etwa 10% der abgefragten Substanzen (aus über 10 getesteten Indikationsgebieten) nicht enthalten (mitunter Pipamperon, Rofecoxib, Lumiracoxib, Flupirtin, Carprofen, Meptazinol, Muromonab, Abarelix, Onapriston, ...).

Bei wenigen getesteten Kombinationen kamen Zweifel an der Validität der Ergebnisse auf. So wurde beispielsweise für Bupropion die wahrscheinlich wichtigste Interaktionsmöglichkeit über CYP2B6 nicht erkannt (obwohl in den Grunddaten zu Bupropion enthalten), stattdessen eine Interaktion über CYP2C9 (welche als metabolischer Nebenweg existieren könnte) angegeben. Auch scheint Biperiden im Interaktions-Check-Teil als Cholinesterase-Hemmer eingruppiert zu sein (auch wenn in der großen Datenbank korrekt gelistet).

Kurzurteil

pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen erfasst, sehr umfassende Datenbank als Ausgangsmaterial, aktuelle Daten

Kardiolab

Zugang: https://www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html
Kosten: keine - „free-to-access“
Gedacht: Professionals
Anbieter: Kardiolab, Verein Ethik und Medizin Schweiz
Stand: 2009
Sprache: Deutsch
Datenbank: ca. 500 Arzneimittel-Einträge

Vorgehen

In der Eingabemaske können bis zu 6 Arzneimittel, entweder als Inhaltsstoff (linke Auswahlliste) oder als Handelspräparate (rechte Liste) ausgewählt und in die Datentabelle (per Auswahl der Tabellenzeilennummer) übernommen werden.

Ausgegeben werden Informationen zu jeweiligen Effekten auf/durch P-Glykoprotein, CYP 1A2, 2B6, 2C19, 2C8/9, 2D6, 2E1, 3A4/5/7.

Kommentar

Es sind nur über CYP450 oder P-Glykoprotein verursachte potentielle pharmakokinetische Interaktionen erfasst. Zur Bewertung ist eine Kategorisierung in schwache bzw. starke Interaktion, oder in vitro-Daten angegeben.

Bewertung

Die Grunddaten erscheinen als valide Quellen, sind aber nur vage aufgeführt (und in den letzten Jahren offensichtlich nicht aktualisiert). Bei einer Gesamtmenge von ca. 500 Arzneimitteln (mit Schwerpunkt von in der Schweiz verfügbaren Stoffen) ist verständlich, dass relativ viele Arzneimittel nicht gelistet sind (mitunter Pipamperon, Lumiracoxib, Flupirtin, Carprofen, Meptazinol, Moxifloxacin, Muromonab, Abarelix, Onapriston, Nirmatrelvir, Brivudin...).

Kurzurteil

lediglich/vorrangig P450-abhängige pharmakokinetische Interaktionen erfasst, Daten aus 2009 nicht aktualisiert

Flockhart-Liste, Flockhart-Table

Zugang: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>
Kosten: keine - „free-to-access“
Gedacht: Professionals
Anbieter: Division of Clinical Pharmacology, Indiana University School of Medicine
Stand: 2021
Sprache: Englisch
Datenbank: ca. 350 Arzneimittel-Einträge

Vorgehen

Es liegen Tabellen vor, in denen Substrat-, Inhibitor- oder Induktoreigenschaften der gelisteten Arzneistoffe bezüglich CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4/5 aufgeführt sind. Nach Mausklick auf eine gesuchte Substanz, werden alternativ entsprechende Substrate für das CYP-Isoenzym (bei Hemmstoffen bzw. Induktoren) bzw. entsprechende Induktoren und Hemmer dieses CYP-Isoenzymes (bei Substraten) angezeigt. So ist für einzelne potentiell interagierende Substanzpaare eine rasche Abschätzung möglich. Außerdem ist zumeist mindestens ein Literaturzitat für Interaktionen der gesuchten Substanz hinterlegt.

Kommentar

Bewertung aller Inhibitoren in strong vs. moderate vs. weak. Bei den Induktoren ist lediglich teilweise eine entsprechende Bewertung gegeben. Initial angezeigt wird eine Kurzbewertung, die über „read more“ ausführlicher ausgeführt wird.

Bewertung

Es werden lediglich CYP450-assoziierte Interaktionen abschätzbar. Bei Übereinstimmungen von betroffenen CYP-Isoenzymen sind Interaktionen nicht auszuschließen. Es sind jedoch Hauptmetabolisierungsweg oder Nebenmetabolisierungswege nicht klar gekennzeichnet, so dass letztlich eine sichere Interaktionserkennung aus den Tabellen heraus nicht möglich ist.

Kurzurteil

CYP-assoziierte pharmakokinetische Interaktionen erfasst, relativ aktuelle Daten

Medscape

Zugang:	https://www.medscape.com oder https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker
Kosten:	keine - „free-to-access“
Gedacht:	Professionals
Anbieter:	WebMD LLC, New York
Stand:	2023
Sprache:	Englisch
Datenbank:	?

Vorgehen

Nach Aufrufen der Internetseite [medscape.com](https://www.medscape.com) und anwählen der Optionen „Drugs&Diseases“ anschließend „Drug Interaction Checker“ können im Eingabefeld von (nahezu beliebig vielen) potentiell interagierenden Substanzen, im Sinne einer „Drop-down-Menü-Führung“, nacheinander per Mausklick eine der angebotenen Substanzen (z. B. Haloperidol sowie Haloperidol LA, Haldol...) gewählt werden. Gelistete Interaktionen werden paarweise kurz beschrieben.

Versehentlich aktivierte Stoffe können per Mausklick aus der Liste der potentiell interagierenden Substanzen eliminiert werden.

Kommentar

Nicht vermarktete Arzneimittel sind nicht gelistet. Im Interaktions-Check werden sowohl pharmakodynamische wie auch pharmakokinetische Interaktionen berücksichtigt. Die gefundenen Interaktionen werden in die Kategorien serious (Alternative!), monitor closely und minor gruppiert und sehr kurz beschrieben, wobei auch häufiger eine Erklärung in „by unknown mechanism“ oder „effect is not clear“ besteht. QTc-Zeit-Verlängerungen als Nebenwirkungen sind im paarweisen Vergleich erfasst. Auch die Nebenwirkungen selbst werden gewichtet, beispielsweise als „schwerwiegend“, dargestellt.

Bewertung

Teilweise sind wichtige Nebenwirkungseffekte (z. B. kombinierte Nephrotoxizität) nicht erfasst. Da eine Bewertung jeweils nur für eine Paarung gilt, müssen die Anwender insbesondere bei umfangreichen Listen von Arzneimittelkombinationen das Ergebnis/die Ergebnisse selbst grundlegend überdenken. Bei der Testung waren etwa 10% der potentiellen Substanzen (aus über 10 getesteten Indikationsgebieten) nicht enthalten (mitunter Pipamperon, Rofecoxib, Lumiracoxib, Flupirtin, Carprofen, Meptazinol, Abarelix, Onapriston...).

Kurzurteil

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen erfasst, kombinierte Nebenwirkungen werden erfasst, als erster Überblick gut geeignet

drugs.com

Zugang:	https://www.drugs.com/drug_interactions.html#
Kosten:	keine - „free-to-access“
gedacht:	Professionals und Endverbraucher
Anbieter:	Drugsite Limited
Stand:	aktuell
Sprache:	Englisch
Datenbank:	American Society of Health-System Pharmacists, Cerner Multum, and IBM Watson Micromedex

Vorgehen

Aufrufen der entsprechenden Internetseite „Drugs.com“ (<https://www.drugs.com>) und anwählen der Funktion „Interaction Checker“ oder direktes Aufrufen der entsprechenden Internetadresse: https://www.drugs.com/drug_interactions.html . Der Interaktions-Checker erlaubt in der frei zugänglichen Form eine Eingabe von bis zu 3 Arzneimitteln. Nach Eingabe in das Eingabefeld wird im Sinne einer „Drop-down-Menü-Führung“ per Mausklick eine der angebotenen Substanzen gewählt (z.B. Haloperidol oder Haldol angeboten).

Versehentlich aktivierte Stoffe können per Mausklick aus der Liste der zu prüfenden Substanzen eliminiert werden. Das Ergebnis wird stets in der Form „Consumer“-Variante ausgegeben und kann per Mausklick auf „Professional“ geändert werden.

Kommentar

Im Interaktions-Check werden sowohl pharmakodynamische wie auch pharmakokinetische Interaktionen berücksichtigt. Die gefundenen Interaktionen werden in die drei Kategorien minor vs. moderate vs. major gruppiert sowie zusätzlich als potentielle Substanzduplikation geführt. Zu jeder gelisteten Interaktion werden mehrere Literaturzitate aufgeführt. Es werden stets zu jeder abgefragten Substanz auch Interaktionen mit Nahrungsaufnahme oder bestimmten Nahrungsbestandteilen erwähnt.

Bewertung

Die vorgeschlagenen Interaktionen sind eher klinisch orientiert angegeben. CYP-Interaktionen werden ebenso mit klinischem Aspekt erwähnt. Die Erklärungen der Interaktionen werden häufig auf die Substanzgruppen erweitert und nur bei Substanz-spezifischen Effekten auf die Einzelsubstanzen begrenzt. Teils werden auch Handlungsempfehlungen gegeben. Bei der Testung waren etwa 5 % der potentielle Substanzen (aus über 10 getesteten Indikationsgebieten) nicht enthalten (mitunter Pipamperon, Lumiracoxib, Flupirtin, Carprofen, Meptazinol, Onapriston, Brivudin, 5-Fluoruracil...).

Kurzurteil

Klinisch relevante Interaktionen, pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen werden erfasst, aktuelle Daten

AiD-Klinik

Zugang:	https://www.aid-klinik.de
Kosten:	Testversion für limitierte Zeit kostenlos; ansonsten nur nach Registrierung; jedoch implementiert in versch. Krankenhaussystemsoftware
Gedacht:	Professionals
Anbieter:	Universitätsklinikum Heidelberg, Dosing GmbH
Stand:	Feb/2023
Sprache:	Deutsch
Datenbank:	Vidal MMI Germany

Vorgehen

Es sind keine Inhaltsstoffe anwählbar, sondern lediglich Handelspräparate. Verlinkt ist gleichzeitig auch die jeweilige Fachinfo. Nach Übernahme des Handelspräparates und anschließend separat einer Dosierungsangabe wird als Kurzinformation die Anzahl der Substanzen mit „problematisch bei Niereninsuffizienz“, die Anzahl möglicher „Doppelverordnungen“ und die Anzahl von potentiellen „Interaktionspaaren“ (hier bis zu 3er-Kombinationen bewertet) angezeigt. Alle Punkte werden in 1-2 Sätzen jeweils erläutert bzw. eine Handlungsempfehlung (Präparatewechsel, Dosierungsänderung) vorgeschlagen.

Kommentar

Im Interaktions-Check werden pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen sowie Nebenwirkungsgleichheiten (erhöhte gemeinsame Nephrotoxizität oder QTc-Zeit Verlängerung) aufgeführt. Die Interaktionen werden in schwerwiegend klinisch relevant vs. potentiell klinisch relevant mittelschwer oder selten klinisch relevant leichte Interaktion eingeteilt. Häufig werden Handlungsempfehlungen gegeben. Zusätzlich werden teilweise auch Interaktionspotentiale von Wirkstoffen der gleichen Gruppen angegeben.

Bewertung

Die Interaktionen sind praxisorientiert erfasst, damit sind häufige Kombinationen auch gut eingestuft. Bei seltenen Kombinationen oder bei Polymedikation mit Mehrfacheffekten (Hemmung u./o. Induktion verschiedener Wege) kann aber ein Effekt damit auch nicht erfasst sein.

Bei den CYP-basierten Interaktionen werden offensichtlich nur 2er Kombinationen gewertet. Bei moderater Beeinflussung (Hemmung oder Induktion) des jeweiligen Paares ergibt sich häufig keine klinische Relevanz. Dies könnte jedoch bei sich überlagernden Effekten in 3er oder 4er Kombinationen, auch bei im Einzelfall moderatem Effekt, verändert sein. Ebenso werden bei Substanzen, die über verschiedene CYP-Wege metabolisiert sind, im Interaktionsfall häufig kaum Effekte zu sehen sein, bei Mehrfachkombinationen mit potentieller Hemmung aller Metabolisierungswege dürfte dies aber anders sein.

Bei der Testung wurden nicht alle typischen pharmakodynamischen Interaktionen sicher erkannt, auch potentiell sich verstärkende Nebenwirkungen wurden nicht alle benannt.

Kurzurteil

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen werden erfasst, aktuelle Daten, QTc-Zeit als exponierte Information