

■ Kastanie lässt Patienten bluten

Erkennen und Vermeiden von Arzneimittelinteraktionen

Teil 1: Grundlagen

Herr Schnoppelhuber hat eine Thrombose überstanden und bekommt von seinem Hausarzt den Gerinnungshemmer Marcumar® verordnet. Obwohl der rüstige 71 jährige als ehemaliger Beamter ganz gewissenhaft seine Tabletten einnimmt und auf die richtige Diät achtet, will es mit der Einstellung nicht so klappen. Er klagt immer wieder über Blutungen. Bei derartigen Nebenwirkungen oder auch bei Therapieversagern sollten Sie (auch) an Arzneimittelinteraktionen denken. Bei einer gezielten Nachfrage stellt sich heraus, dass der Patient im Rahmen der Selbstmedikation ein pflanzliches Venenmittel mit Rosskastanie eingenommen hat. Dieses hat den Plasmaspiegel seines Gerinnungshemmers steigen lassen und zu den Nebenwirkungen geführt. In den nächsten Folgen erfahren Sie mehr über die Tücke und das Wesen von Interaktionen. Diesmal die Grundlagen.

Der Patient als Proband?!

Bei der Wechselwirkung kommt es im Körper zu einer gegenseitigen Beeinflussung der eingesetzten Pharmaka. Die Wirkung der einzelnen Medikamente kann dabei entweder abgeschwächt, aufgehoben oder verstärkt werden. Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit extrem an, da mehr Arzneimittel eingenommen werden. Nicht selten sind Patienten bei mehreren Ärzten in Behandlung und verschweigen dies. Außerdem versorgen sie sich zusätzlich mit Medikamenten aus der Apotheke.



Ein vom Patienten geführter Arzneimittelpass könnte diesen Umstand beheben und zur Arzneimittelsicherheit beitragen. In der heutigen Zeit ist es üblich, ein Servicebuch über ausgeführte KFZ-Inspektionen zu führen, Zahnbehandlungen in ein Bonusbuch einzutragen und über gezahlte Rezeptgebühren ein Heft anzulegen, um dies am Jahresende bei der Krankenkasse oder bei der Steuer geltend zu machen. Jeden Tag drängen neue Medikamente auf den Markt, und die Zahl der möglichen Interaktionen steigt mathematisch gesehen ins Unendliche. Selbst der Hersteller des Arzneimittels kann bei der Zulassung nicht ausreichend voraussagen, mit welchen anderen Arzneistoffen, sein Medikament reagieren wird. Die im Beipackzettel aufgeführ-

ten Interaktionen sind Erfahrungswerte. Sie sind davon abgeleitet, welcher chemisch ähnliche Arzneistoff mit anderen Partnern reagiert. Viele relevante Interaktionen werden erst nach der Zulassung bekannt, wenn sich das Präparat bereits am Markt befindet.

Der Patient wird somit zum Probanden einer unendlich großen Versuchsgruppe. In der Praxis erweist sich diese „Studie“ als ein „Doppel-blind-Versuch“. Denn häufig weiß der Arzt nicht, was dem Patienten noch verordnet wurde (oder er sich selbst verordnet hat) und der Patient kann die ausgehende Gefahr nicht einordnen, wenn er im Beipackzettel liest (sofern er dies wirklich tut):

Wechselwirkungen: die Wirkung kann durch zentral dämpfende Arzneimittel, Sulfonylharnstoffe oder Präparate, die den Paracetamolabbau in der Leber steigern, beeinflusst werden.

Er kann nicht wissen, welches Pharmakon im ZNS wirkt oder was ein Sulfonylharnstoff ist und wird für dieses Unwissen bestraft.

Nicht die Pharmaindustrie ist zu kritisieren, die im Vorfeld gar nicht alle Interaktionen abschätzen kann, auch dem Patienten kann kein Vorwurf aus seiner Unkenntnis erwachsen. Nur wenn Arzt, Apotheker und Patient optimal zusammenarbeiten, können Wechselwirkungen verhindert werden.

Auf dem Weg des Arzneimittels durch den Körper ergeben sich zahlreiche Möglichkeiten der Arzneimittelwechselwirkung. Bei der Resorption, der Verteilung, der Umwandlung, der Ausscheidung und bei der Wirkung können Arzneistoffe durch andere Reaktionspartner beeinflusst werden.

Bei der Resorption unterteilt man Wechselwirkungen, die die Geschwindigkeit der Aufnahme beeinflussen und solche, die die Menge des resorbierten Arzneistoffes tangieren. Dieser Vorgang ist von zahlreichen Faktoren abhängig.

Nur der Arzneistoff gelangt zur Wirkung, der frei und ungebunden vorliegt. Arzneistoffe werden reversibel an Ge- ➔

webe und Plasmaproteine gebunden. Bei der Gewebeverteilung kommt es dann zu Wechselwirkungen, wenn verschiedene Arzneistoffe um die gleiche Bindungsstelle konkurrieren. Erhält der Patient Arzneistoff A, so besetzt dieser die entsprechende Bindungsstelle und übt einen Effekt aus. Gelangt jetzt Arzneistoff B in den Körper und wird verteilt, kann er nicht an die entsprechende Stelle binden, da diese bereits von Arzneistoff A besetzt ist. Die Folge ist eine Verteilung im Blut. Das Ausmaß dieser Beeinflussung ist abhängig von der Stärke der Plasmaproteinbindung (PPB). Sind beispielsweise 95% einer Substanz A an Plasmaproteine gebunden, liegen lediglich 5% frei und damit wirksam vor. Verdrängt nun ein anderer Arzneistoff B nur 5% - eine scheinbar geringe Menge - des gebundenen Arzneistoffes, so ergibt sich eine Erhöhung der Wirkstoffkonzentration von 5 auf 10% und führt somit zu einer Steigerung der Wirkstoffkonzentration um 100%!

Hieraus kann je nach den pharmakokinetischen Eigenschaften des Arzneistoffes eine enorme Wirkungsverstärkung bis hin zur Intoxikation resultieren. Dieser Effekt ist nur bei Pharmaka zu beobachten, die eine sehr hohe Bindung mit den Plasmaproteinen (über 90%) eingehen, er ist besonders gravierend, wenn ein niedrig dosiertes und hochpotentes Arzneimittel mit einem hoch dosierten und schwächer wirksamen Partner interagiert. Eine hohe Plasmaproteinbindung haben u.a. orale Antikoagulantien, Salicylate und Muskelrelaxantien. Die Bindung erfolgt an unterschiedliche Eiweißkörper und ist zudem vom pH-Wert des Pharmakons abhängig. Es kommt nur dann zu einer Interaktion, wenn beide Arzneistoffe dieselbe Bindungsstelle benutzen. Eine sehr hohe PPB haben beispielsweise Clonazepam, Diazepam, Digitoxin, Fentanyl, Furosemid, Nifedipin und Verapamil. Spitzenreiter mit 99% ist Phenprocumon. Dabei ist zu bedenken, dass betagte Patienten meist über weniger Proteine verfügen und ihr Verteilungsraum im Vergleich zu einem jüngeren Patienten verändert ist. Außerdem ist ihr Herzzeit-Volumen meist geringer. Dies hat zur Folge, dass Arzneistoffe länger im Organismus bleiben und stärker wirken. Damit steigt auch die Gefahr von Arzneimittelinteraktionen. „Start low, go slow“ ist ein sinnvoller Merksatz für die Pharmakotherapie bei Senioren.

Wenn die Leber mitspielt

Pharmaka werden mit Hilfe von biochemischen Reaktionsprozessen umgewandelt. Wird die Ausschüttung von abbauenden Enzymen gesteigert, erhöht sich die Abbaukapazität der Leber. Bei dieser Enzyminduktion kommt es zu einem vermehrten Abbau und damit zu einer reduzierten Wirkung des Arzneistoffes. Ergibt sich hieraus eine Senkung der Konzentration an wirksamem Arzneistoff, tritt ein Wirkungsverlust ein.

zu einer Enzyminduktion führen

- Barbiturate
- Tolbutamid
- Kortikoide
- Diphenhydramin
- Rifampicin

Abbau wird durch Enzyminduktion beeinflusst

- Analgetika
- Antikoagulantien
- Hypnotika
- Antihistaminika
- Antiphlogistika

Die Ausscheidung erfolgt über den Weg der Metabolisierung und der Exkretion über Niere und Galle. Beeinträchtigt ein Arzneistoff diesen Teil der Körperpassage, so kann die Halbwertszeit verändert werden, d.h. der Wirkstoff kann kumulieren oder schneller abgebaut werden.

Kampf um den Rezeptor

Greifen zwei Arzneistoffe am gleichen Rezeptor an und ist die maximale Einzelwirkung noch nicht erreicht, kann es bei gleicher Indikation zu einer Wirkungsverstärkung kommen.

Kommt es zu einer Gesamtwirkung, die der Summe der Einzeleffekte entspricht, handelt es sich um eine Potenzierung der pharmakologischen Wirkung, die auch als additiver Synergismus bezeichnet wird. Hat der zweite Arzneistoff antagonistische Effekte, wird die Bindung der ersten Substanz an den Rezeptor verhindert und damit die Auslösung der biologischen Wirkung gestört. Beim kompetitiven Antagonismus korreliert das Ausmaß der Gesamtwirkung mit der relativen Konzentration von Agonist und Antagonist am Rezeptor. Bestimmte Medikamente machen sich diesen Mechanismus zu Nutze. Im Analgetikum Valoron® N sind der Opiat-Agonist Tilidin und der Opiat-Antagonist Naloxon enthalten. Sinn dieser Kombination ist die Reduzierung des atemdepressiven Effektes sowie eine Verhinderung des Abusus durch Drogenabhängige.



Im Gegensatz zum kompetitiven Antagonismus spielt sich die Wechselwirkung von zwei Substanzen nicht am **selben** Rezeptor ab, sondern es kommt zur Beeinflussung von **verschiedenen** Rezeptoren bzw. Systemen oder Zellen. Dies ist beispielsweise bei der Kombination von Furosemid und Metoprolol der Fall. Das Diuretikum stellt die Kapazitätsgefäße vor dem rechten Herzen weit und führt damit infolge eines „inneren Aderlasses“ zu einer Abnahme des linksventrikulären Füllungsdruckes und damit zu einer Absenkung des Blutdruckes. Beim β -Blocker hingegen wird die Hypotension durch eine Blockade der β_1 -Rezeptoren am Herzen erreicht, die zu einer Reduktion des Sympathikus führt.

Man sollte nur dann Arzneimittel in Kombination anwenden, wenn man mit dieser Mischung vertraut ist. Je mehr Arzneimittel eingesetzt werden, desto größer ist die Gefahr einer Interaktion.

Alkohol, Diuretika, Herzglykoside, Suxamethonium und zentral dämpfende Stoffe lösen besonders häufig Wechselwirkungen aus. In der nächsten Folge erfahren Sie, mit welchen Pharmaka Arzneimittel gegen Harninkontinenz gerne eine problematische Partnerschaft eingehen.

Alkohol, Diuretika, Herzglykoside, Suxamethonium und zentral dämpfende Stoffe lösen besonders häufig Wechselwirkungen aus. In der nächsten Folge erfahren Sie, mit welchen Pharmaka Arzneimittel gegen Harninkontinenz gerne eine problematische Partnerschaft eingehen.

Anschrift des Verfassers:

Matthias Bastigkeit
 Fachdozent für Pharmakologie
 Chefredakteur Geriatrie-Report

Dorfstraße 83, 23815 Geschendorf

Relevante Arzneimittelinteraktionen im Notfall © Bastigkeit

Arzneistoff A	Arzneistoff B	Wirkung		Gefahr
		A	B	
Acetylsalicylsäure	Heparin	+	+	Blutungsgefahr
	Marcumar		+	Blutungsgefahr
Ajmalin	Herzglykoside	+		Antiarrhythmische Wirkung
	Diuretika	+		Antiarrhythmische Wirkung
Atropin	Pethidin	+		Parasympthol. Wirkung ↑
	Sympathomimetika	+	+	Broncholyse, Mydriasis
Adrenalin	Orciprenalin	+	+	Kardiotrope Wirkung
β-Blocker	Narkotika	+		Bradykardie
	Herzglykoside	+		Bradykardie
Barbiturate	Herzglykoside		-	Kardiotrope Wirkung
Benzodiazepine	Muskelrelaxantien		+	Muskelrelaxation ↑
	Opiat-Analgetika	+	+	Sedierung, Analgesie
Clonidin	Hypnotika		+	Sedierung
	Propranolol	+	+	Hypotension ↑
Dextrane	Antikoagulantien	-	-	Hemmung der Blutgerinnung
Etomidat	Suxamethonium	+		Atemlähmung
Furosemid	Antihypertensiva	+	+	Blutdrucksenkung
	Barbiturate	+		Hypotensive Wirkung
	Diazepam	+		Hypotensive Wirkung
Herzglykoside	Adrenalin	+		Arrhythmien
	β-Blocker	-		Bradykardie
	Calciumsalze	+		Erhöhte Toxizität
	Furosemid	+		Hypokaliämie, erhöhte Toxizität
	Glucoselsg. (gr. Menge)	+		Hypokaliämie
	Orciprenalin	+		Arrhythmien
	Theophyllin	+		Arrhythmien
Ipratropiumbromid	Orciprenalin	+		Broncholyse
	Salbutamol	+		Broncholyse
Nifedipin	Propranolol	+	+	Hypotension

Legende: + = Verstärkung der Arzneistoffwirkung - = Abschwächung der Arzneistoffwirkung



Fortsetzung Relevante Arzneimittelinteraktionen im Notfall © Bastigkeit				
Arzneistoff A	Arzneistoff B	Wirkung		Gefahr
		A	B	
Nitroglycerin	Sildenafil	+		
Opiat-Analgetika	β-Blocker	+		Zentrale Effekte ↑
	Naloxon	-		Wirkungsverlust
	Nalorphin	-		Wirkungsverlust
	ZNS-Hemmstoffe	+	+	Additive Effekte
Pancuronium	Furosemid	+		Muskelrelaxation
Suxamethonium	Adrenalin	-		Muskelrelaxation ↑
	Ajmalin	+		Muskelrelaxation ↑
	Benzodiazepine	-		Muskelrelaxation ↓
	β-Blocker	+		Muskelrelaxation ↑
Phenothiazine (z.B. Atosil)	Benzodiazepine	+	+	Sedierung
	Opiat-Analgetika	+	+	Sedierung, Atemlähmung
	Adrenalin	-		alphasympathol. Wirkung ↓
	Antihypertonika		+	Blutdrucksenkung
Thiopental	Neuroleptika	+		Blutdruck- u. Herzfrequenzsenkung
Verapamil	Ajmalin	+		Hemmung der AV-Überleitung
	β-Blocker	+		Hemmung der AV-Überleitung
	Chinidin	+		Hemmung der AV-Überleitung
Vitamin K	Cumarinderivate		-	Blutgerinnung ↓

Legende: + = Verstärkung der Arzneistoffwirkung - = Abschwächung der Arzneistoffwirkung